

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

### Excipiente(s) con efecto conocido:

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

Cada comprimido contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos ovalados de dos capas, azul y blanca, con el código A1 y el logo de la compañía grabados en la capa blanca.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos:

#### Terapia de combinación

Twynsta 40 mg/5 mg está indicado en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con 5 mg de amlodipino.

#### Terapia sustitutiva

Los pacientes adultos que reciban comprimidos de telmisartán y amlodipino por separado, pueden en su lugar tomar comprimidos de Twynsta que contengan las mismas dosis de estos componentes.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis recomendada de este medicamento es de un comprimido al día.

La dosis máxima recomendada es de un comprimido de 80 mg de telmisartán y 10 mg de amlodipino por día. Este medicamento está indicado para tratamientos de larga duración.

No se recomienda la administración de amlodipino junto con pomelo o zumo de pomelo puesto que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes y puede dar lugar a un aumento del efecto hipotensor (ver sección 4.5).

### Terapia de combinación

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos puede administrarse a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con 5 mg de amlodipino solo.

Antes de cambiar a la combinación a dosis fijas se recomienda la titulación de la dosis con los componentes individuales (p.ej. amlodipino y telmisartán). Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de monoterapia a combinación a dosis fijas.

Los pacientes tratados con 10 mg de amlodipino que experimenten cualquier reacción adversa limitante de dosis tal como edema, pueden cambiar a Twynsta 40 mg/5 mg una vez al día, reduciendo la dosis de amlodipino sin reducir la respuesta antihipertensiva global esperada.

### Terapia sustitutiva

Los pacientes que reciban comprimidos de telmisartán y amlodipino por separado, pueden en su lugar tomar comprimidos de Twynsta que contengan las mismas dosis de estos componentes en un comprimido una vez al día.

### Edad avanzada (> 65 años)

No es necesario un ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada. Hay poca información disponible en pacientes de edad muy avanzada.

Se recomiendan las pautas posológicas normales de amlodipino en los pacientes de edad avanzada, pero el aumento de la dosis debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

### Insuficiencia renal

La experiencia con pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis es limitada. Se recomienda precaución al utilizar telmisartán/amlodipino en estos pacientes ya que amlodipino y telmisartán no son dializables (ver también sección 4.4.).

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

### Insuficiencia hepática

Twynsta está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Telmisartán/amlodipino debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Para telmisartán la posología no debe superar los 40 mg una vez al día (ver sección 4.4).

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de telmisartán/amlodipino en niños de menos de 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Vía oral.

Twynsta puede tomarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar Twynsta con un poco de líquido.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática grave.
- Choque (incluyendo choque cardiogénico).
- Obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. estenosis valvular aórtica severa).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto de miocardio.

El uso concomitante de telmisartán/amlodipino con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

##### Insuficiencia hepática

Telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Puede esperarse que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática presenten un aclaramiento reducido.

La vida media del amlodipino se prolonga y los valores del AUC son más altos en pacientes con una función hepática insuficiente; no se han establecido recomendaciones de dosis. Por consiguiente, el tratamiento con amlodipino debe iniciarse en el extremo inferior del intervalo posológico y debe tenerse precaución tanto en el tratamiento inicial como al aumentar la dosis.

Por lo tanto, telmisartán/amlodipino debe emplearse con precaución en estos pacientes.

##### Hipertensión renovascular

En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal.

##### Insuficiencia renal y trasplante renal

Cuando se emplea telmisartán/amlodipino en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio y creatinina. No se dispone de experiencia respecto a la administración de telmisartán/amlodipino en pacientes que han sufrido un trasplante renal reciente. Telmisartán y amlodipino no son dializables.

##### Hipovolemia intravascular

En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de telmisartán. Si se observa hipotensión con telmisartán/amlodipino, el paciente debe ser colocado en decúbito supino y, si fuera necesario, se le debe administrar una perfusión intravenosa de salino normal. Una vez que la presión arterial se haya estabilizado se puede continuar con el tratamiento.

##### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

#### Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), se ha asociado el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria o, raramente, fallo renal agudo (ver sección 4.8).

#### Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán.

#### Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

#### Angina inestable, infarto agudo de miocardio

No hay datos para respaldar el uso de telmisartán/amlodipino en angina inestable y durante o en un mes tras un infarto agudo de miocardio.

#### Pacientes con insuficiencia cardíaca

En un estudio a largo plazo de amlodipino controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue más alta en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo tratado con placebo (ver sección 5.1). Por consiguiente, se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluido el amlodipino, se deben usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros acontecimientos cardiovasculares y de mortalidad.

#### Pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos

En estos pacientes puede aparecer hipoglucemia bajo tratamiento con telmisartán. Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una adecuada monitorización de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos.

#### Hiperpotasemia

El uso de medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia. La hiperpotasemia puede ser mortal en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, diabéticos, pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio y/o pacientes con otros episodios clínicos concurrentes. Debe evaluarse la relación beneficio riesgo cuando se valore la posibilidad de utilizar concomitantemente medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los principales factores de riesgo a tener en cuenta en relación con la hiperpotasemia son:

- Diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad (>70 años)
- La combinación con uno o más medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio. Los medicamentos o grupos terapéuticos que pueden producir hiperpotasemia son sustitutivos de la sal que contienen

potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y trimetoprima.

- Otros episodios clínicos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la enfermedad renal (por ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (por ejemplo isquemia aguda de las extremidades, rabdomiólisis, traumatismo extenso).

Se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de potasio en suero en estos pacientes (ver sección 4.5).

#### Pacientes de edad avanzada

El aumento de la dosis de amlodipino se debe realizar con precaución en los pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### Otras

Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con miocardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica, puede producir un infarto de miocardio o un ictus.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En los estudios clínicos no se han observado interacciones entre los dos componentes de esta combinación a dosis fijas.

#### Interacciones relacionadas con la combinación

No se han realizado estudios de interacciones.

#### *A tener en cuenta en el uso concomitante*

##### *Otros medicamentos antihipertensivos*

El efecto hipotensor de telmisartán/amlodipino puede verse incrementado por el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

##### *Medicamentos con potencial hipotensor*

En base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo este medicamento, p. ej., baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos. Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol.

##### *Corticosteroides (administración sistémica)*

Disminución del efecto antihipertensivo.

#### Interacciones relacionadas con telmisartán

##### *Uso concomitante no recomendado*

##### *Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio*

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tales como telmisartán, disminuyen la pérdida de potasio debida a los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio, como por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida, los suplementos de potasio, o los sustitutivos

de la sal que contienen potasio pueden conducir a un aumento significativo de los niveles de potasio en suero. Si está indicado el uso concomitante debido a hipopotasemia documentada, deben utilizarse con precaución y debe monitorizarse con frecuencia el nivel de potasio en suero.

#### *Litio*

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo telmisartán. Si se considera necesario el uso de esta combinación, se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de litio en suero.

#### *Otros agentes antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

#### *Uso concomitante que requiere precaución*

##### *Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos*

El tratamiento con AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con función renal alterada (por ejemplo pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y medicamentos inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

##### *Ramipril*

En un estudio la administración conjunta de telmisartán y ramipril condujo a un aumento de hasta 2,5 veces la  $AUC_{0-24}$  y  $C_{max}$  de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia de esta observación.

#### *A tener en cuenta en el uso concomitante*

##### *Digoxina*

Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49 %) y en el valle de la concentración plasmática (20 %) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

## Interacciones relacionadas con amlodipino

### Uso concomitante que requiere precaución

#### *Inhibidores del CYP3A4*

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento importante de la exposición al amlodipino, lo cual produce un aumento del riesgo de hipotensión. La expresión clínica de estas variaciones farmacocinéticas puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Por consiguiente, puede ser necesario un seguimiento clínico y un ajuste de la dosis.

#### *Inductores del CYP3A4*

Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar el ajuste de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).

#### *Dantroleno (perfusión)*

En animales, se observan fibrilación ventricular mortal y colapso cardiovascular asociados a hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración concomitante de antagonistas de los canales del calcio como el amlodipino en pacientes propensos a sufrir hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

#### *Pomelo y zumo de pomelo*

No se recomienda la administración de Twynsta con pomelo o zumo de pomelo, puesto que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes y dar lugar a un aumento de los efectos hipotensores.

### A tener en cuenta en el uso concomitante

#### *Tacrolimus*

Existe el riesgo de un aumento en los niveles de tacrolimus en sangre cuando se administra de manera concomitante con amlodipino pero el mecanismo farmacocinético de esta interacción no se entiende completamente. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere monitorizar los niveles de tacrolimus en sangre y ajustar la dosis de tacrolimus cuando sea necesario.

#### *Ciclosporina*

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otra población excepto en pacientes con trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables en la concentración mínima de ciclosporina (media 0%-40%). Se debe considerar la monitorización de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal que tomen amlodipino, y deben realizarse las reducciones necesarias en la dosis de ciclosporina.

#### *Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR)*

Los inhibidores de mTOR como sirólimus, temsirólimus y everólimus son sustratos de CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición de éstos.

### *Simvastatina*

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con simvastatina 80 mg dio lugar a un aumento en la exposición a simvastatina de hasta un 77 % en comparación con simvastatina sola. Por tanto, en pacientes que reciben amlodipino, se debe limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Existen datos limitados sobre la utilización de telmisartán/amlodipino en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales con telmisartán/amlodipino.

### *Telmisartán*

No se recomienda el uso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de angiotensina II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con antagonistas de los receptores de angiotensina II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

### *Amlodipino*

No se ha establecido la seguridad del amlodipino en el embarazo.

En los estudios realizados en animales se observó toxicidad para la reproducción en dosis altas (ver sección 5.3).

### Lactancia

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado en un rango intercuartílico del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

Puesto que no existe información relativa a la utilización de telmisartán durante la lactancia, se recomienda no administrar telmisartán/amlodipino durante este periodo y cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

### Fertilidad

No se dispone de datos de ensayos clínicos controlados con la asociación a dosis fijas o con los componentes individuales.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad reproductiva distintos con la combinación de telmisartán y amlodipino.

En estudios preclínicos, no se observaron efectos de telmisartán sobre la fertilidad masculina o femenina.

En algunos pacientes tratados con antagonistas de los canales del calcio, se han notificado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides. No se dispone de datos clínicos suficientes en relación con el posible efecto del amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas, se observaron efectos adversos sobre la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Twynsta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Los pacientes deben ser advertidos de que durante el tratamiento pueden experimentar reacciones adversas tales como síncope, somnolencia, mareo, o vértigo (ver sección 4.8). Por lo tanto, se recomienda precaución para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas tales como conducir o utilizar máquinas si experimentan estos efectos adversos.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes incluyen mareo y edema periférico. El síncope grave ocurre raramente (en menos de 1 caso por cada 1.000 pacientes).

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales (telmisartán o amlodipino) pueden también ser reacciones adversas potenciales con Twynsta, aunque no se hayan observado en ensayos clínicos o durante el período poscomercialización.

#### Tabla de reacciones adversas

La seguridad y tolerancia de Twynsta ha sido evaluada en cinco estudios clínicos controlados con más de 3.500 pacientes, de los cuales más de 2.500 recibieron telmisartán en combinación con amlodipino.

Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| <b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>                    | <b>Twynsta</b>                            | <b>Telmisartán</b>   | <b>Amlodipino</b>               |
|---|---|--|---------------------------------|
| <b><i>Infecciones e infestaciones</i></b>                     |   |  |                                 |
| Poco frecuentes   |   | infección del tracto respiratorio superior incluyendo faringitis, sinusitis, infección del tracto urinario incluyendo cistitis |                                 |
| Raras   | cistitis                                  | sepsis incluyendo desenlace mortal <sup>1</sup>  |                                 |
| <b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></b> |   |  |                                 |
| Poco frecuentes   |   | anemia   |                                 |
| Raras   |   | trombocitopenia, eosinofilia   |                                 |
| Muy raras   |   |  | leucocitopenia, trombocitopenia |
| <b><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></b>             |   |  |                                 |
| Raras   |   | hipersensibilidad, reacción anafiláctica   |                                 |
| Muy raras   |   |  | hipersensibilidad               |
| <b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i></b>    |   |  |                                 |
| Poco frecuentes   |   | hipercalcemia  |                                 |
| Raras   |   | hipoglucemia (en pacientes diabéticos)   |                                 |
| Muy raras   |   |  | hiperglucemia                   |
| <b><i>Trastornos psiquiátricos</i></b>                        |   |  |                                 |
| Poco frecuentes   |   |  | cambios de humor                |
| Raras   | depresión, ansiedad, insomnio             |  | confusión                       |
| <b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>                 |   |  |                                 |
| Frecuentes  | mareo                                     |  |                                 |
| Poco frecuentes   | somnolencia, migraña, cefalea, parestesia |  |                                 |

|   |   |                    |   |
|---|---|--------------------|---|
| Raras   | síncope,<br>neuropatía periférica,<br>hipoestesia,<br>disgeusia,<br>temblores |                    |   |
| Muy raras   |   |                    | síndrome<br>extrapiramidal,<br>hipertonía   |
| <b><i>Trastornos oculares</i></b>                                 |   |                    |   |
| Frecuentes  |   |                    | molestias visuales<br>(incluyendo diplopia)   |
| Poco frecuentes   |   |                    | trastornos visuales   |
| Raras   |   | molestias visuales |   |
| <b><i>Trastornos del oído y del laberinto</i></b>                 |   |                    |   |
| Poco frecuentes   | vértigo   |                    | tinnitus  |
| <b><i>Trastornos cardíacos</i></b>                                |   |                    |   |
| Poco frecuentes   | bradicardia,<br>palpitaciones   |                    |   |
| Raras   |   | taquicardia        |   |
| Muy raras   |   |                    | infarto de miocardio,<br>arritmia,<br>taquicardia ventricular,<br>fibrilación auricular |
| <b><i>Trastornos vasculares</i></b>                               |   |                    |   |
| Poco frecuentes   | hipotensión,<br>hipotensión ortostática,<br>rubor                             |                    |   |
| Muy raras   |   |                    | vasculitis  |
| <b><i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i></b> |   |                    |   |
| Poco frecuentes   | tos   | disnea             | disnea, rinitis   |
| Muy raras   | enfermedad pulmonar<br>intersticial <sup>3</sup>                              |                    |   |
| <b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>                       |   |                    |   |
| Frecuentes  |   |                    | alteración de los<br>hábitos intestinales<br>(incluyendo diarrea y<br>estreñimiento)    |
| Poco frecuentes   | dolor abdominal,<br>diarrea,<br>náusea  | flatulencia        |   |

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| Raras  | vómitos,<br>hipertrofia gingival,<br>dispepsia,<br>sequedad de boca             | malestar del estómago  |   |
| Muy raras  |   |  | pancreatitis, gastritis   |
| <b><i>Trastornos hepatobiliares</i></b>                              |   |  |   |
| Raras  |   | función hepática<br>anormal,<br>trastorno hepático <sup>2</sup>  |   |
| Muy raras  |   |  | hepatitis, ictericia,<br>elevación de las<br>enzimas hepáticas<br>(principalmente<br>relacionado con<br>colestasis)                 |
| <b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></b>          |   |  |   |
| Poco frecuentes  | prurito   | hiperhidrosis  | alopecia, púrpura,<br>decoloración cutánea,<br>hiperhidrosis  |
| Raras  | eccema, eritema,<br>exantema  | angioedema (con<br>desenlace mortal),<br>erupción<br>medicamentosa,<br>erupción cutánea<br>tóxica, urticaria |   |
| Muy raras  |   |  | angioedema,<br>eritema multiforme,<br>urticaria,<br>dermatitis exfoliativa,<br>síndrome de Stevens-<br>Johnson,<br>fotosensibilidad |
| Frecuencia no<br>conocida  |   |  | necrólisis epidérmica<br>tóxica   |
| <b><i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i></b> |   |  |   |
| Frecuentes   |   |  | tumefacción en los<br>tobillos  |
| Poco frecuentes  | artralgia,<br>espasmos musculares<br>(calambres en las<br>piernas),<br>mialagia |  |   |

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| Raras   | dolor de espalda,<br>dolor en las extremidades<br>(dolor de piernas) | dolor en los tendones<br>(síntomas parecidos a<br>tendinitis)                           |  |
| <b><i>Trastornos renales y urinarios</i></b>                                    |  |   |  |
| Poco frecuentes   |  | insuficiencia renal<br>incluyendo fallo renal<br>agudo                                  | desórdenes de la<br>micción, polaquiuria |
| Raras   | nocturia   |   |  |
| <b><i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i></b>                   |  |   |  |
| Poco frecuentes   | disfunción eréctil   |   | ginecomastia                             |
| <b><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i></b> |  |   |  |
| Frecuentes  | edema periférico   |   |  |
| Poco frecuentes   | astenia,<br>dolor en el pecho,<br>fatiga,<br>edema                   |   | dolor                                    |
| Raras   | malestar   | enfermedad<br>pseudogripal  |  |
| <b><i>Exploraciones complementarias</i></b>                                     |  |   |  |
| Poco frecuentes   | aumento de las enzimas<br>hepáticas                                  | aumento de la<br>creatinina en sangre   | aumento de peso,<br>disminución de peso  |
| Raras   | aumento del ácido úrico en<br>sangre                                 | aumento de la<br>creatinina fosfoquinasa<br>en sangre, disminución<br>de la hemoglobina |  |

<sup>1</sup>: la reacción puede ser un hallazgo fortuito o relacionado a un mecanismo de acción actualmente no conocido.

<sup>2</sup>: la mayoría de casos de función hepática anormal/trastorno hepático procedentes de la experiencia poscomercialización con telmisartán se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses tienen mayor probabilidad de experimentar estas reacciones adversas.

<sup>3</sup>: en la experiencia poscomercialización con telmisartán se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (predominantemente neumonía intersticial y neumonía eosinofílica)

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#)\*.

## 4.9 Sobredosis

### Síntomas

Cabe esperar que los signos y síntomas de la sobredosis estén en línea con los efectos farmacológicos exagerados. Se espera que las manifestaciones más destacadas en caso de sobredosis de telmisartán fueran hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo.

La sobredosis de amlodipino puede resultar en una vasodilatación periférica excesiva y una posible taquicardia refleja. Se han notificado hipotensión sistémica marcada y prolongada que puede incluir choque con desenlace fatal.

### Tratamiento

El paciente debe someterse a una monitorización estrecha y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluye la inducción del vómito y/o el lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de las sobredosis tanto de telmisartán como de amlodipino. Deben monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrolitos séricos. En caso de hipotensión el paciente debe ser colocado en decúbito supino con las extremidades elevadas, con administración rápida de sales y reposición de la volemia. Se debe iniciar tratamiento de soporte. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos de la inhibición de los canales del calcio.

En algunos casos puede ser útil realizar un lavado gástrico. En voluntarios sanos, se ha observado que el uso de carbón hasta 2 horas después de la administración de amlodipino 10 mg reduce la tasa de absorción del amlodipino.

Ni telmisartán ni amlodipino se eliminan por hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y antagonistas de los canales del calcio; código ATC: C09DB04.

Twynsta es una asociación de dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: un antagonista de los receptores de la angiotensina II, telmisartán, y un inhibidor de los canales del calcio dihidropiridínico, amlodipino.

La asociación de estos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que la administración única de cada uno de los componentes. Twynsta una vez al día produce reducciones eficaces y constantes de la presión arterial dentro de las 24 horas del rango de dosis terapéutica.

### Telmisartán

Telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>), eficaz por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT<sub>1</sub>, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II. Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT<sub>1</sub>. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT<sub>1</sub>. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra una afinidad destacable por otros receptores, incluyendo los AT<sub>2</sub> y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no es conocido ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartán. Telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos. Telmisartán no inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto, no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por bradiquinina.

En humanos, una dosis de 80 mg de telmisartán inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibitor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

Después de la administración de la primera dosis de telmisartán, el inicio de la actividad antihipertensiva se produce gradualmente en 3 horas. La reducción máxima de la presión arterial se alcanza generalmente a las 4-8 semanas de iniciar el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo.

El efecto antihipertensivo persiste de forma constante hasta 24 horas después de la administración, incluso durante las últimas 4 horas previas a la administración siguiente, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se confirma por mediciones de la relación valle/pico constantemente por encima del 80 %, observada después de dosis de 40 y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados con placebo. Existe una tendencia aparente de una relación entre la dosis y el tiempo a la recuperación de la presión sistólica basal. En cuanto a esto se refiere, los datos de la presión diastólica son inconsistentes.

En pacientes hipertensos, telmisartán reduce la presión arterial tanto sistólica como diastólica sin afectar a la frecuencia del pulso. La contribución del efecto diurético y natriurético del medicamento a la actividad hipotensora todavía tiene que definirse. La eficacia antihipertensiva de telmisartán es comparable a la de fármacos representativos de otras clases de antihipertensivos (tal como se demostró en ensayos clínicos en los cuales se comparó telmisartán con amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida y lisinopril).

Después de la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la presión arterial retorna gradualmente a los valores pre-tratamiento durante un periodo de varios días, sin evidencia de hipertensión de rebote.

En los ensayos clínicos, donde se comparó directamente los dos tratamientos antihipertensivos, la incidencia de tos seca fue significativamente menor en pacientes tratados con telmisartán que en aquellos tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II. ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética. Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II. En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

### Amlodipino

Amlodipino es un inhibidor del flujo de iones de calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueador de los canales lentos de calcio o antagonista de los iones de calcio) e inhibe el flujo transmembrana de los iones de calcio hacia el músculo cardíaco y el músculo liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva del amlodipino se basa en un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular que conduce a reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Datos experimentales indican que el amlodipino se une a los lugares de unión dihidropiridina y no-dihidropiridina. Amlodipino es relativamente vaso selectivo, con un mayor efecto en células del músculo liso vascular que sobre células del músculo cardíaco.

En pacientes hipertensos, la dosificación una vez al día produce reducciones clínicamente significativas de la presión arterial en las posiciones supina y erecta durante las 24 horas del día. Debido al comienzo lento de la acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración del amlodipino.

En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino resultaron en una resistencia vascular renal disminuida y en una tasa de filtración glomerular y un flujo de plasma renal eficaz aumentados, sin cambios en la fracción de filtración o proteinuria.

Amlodipino no ha sido relacionado con ningún efecto adverso metabólico o cambios en los lípidos del plasma y es adecuado para su uso en pacientes con asma, diabetes y gota.

#### Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

Estudios hemodinámicos y estudios clínicos controlados basados en pruebas de ejercicio realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca clase II-IV de la NYHA, han demostrado que amlodipino no ocasiona deterioro clínico cuando se evalúan sus efectos mediante la tolerancia al ejercicio, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la sintomatología clínica.

En un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV de la NYHA, quienes recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la ECA, se demostró que amlodipino no produjo un aumento en el riesgo de mortalidad y o mortalidad y morbilidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un estudio de seguimiento, a largo plazo de amlodipino controlado con placebo (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV de la NYHA sin síntomas clínicos o resultados objetivos sugestivos de enfermedad isquémica subyacente, con dosis estables de los inhibidores de la ECA, digitálicos y diuréticos, amlodipino no tuvo ningún efecto en la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población, amlodipino fue asociado con un incremento de reportes de edema pulmonar.

#### Telmisartán/Amlodipino

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, factorial de 8 semanas de duración con 1.461 pacientes con hipertensión de leve a grave (presión arterial diastólica media en reposo  $\geq 95$  y  $\leq 119$  mmHg), tratados con cada dosis combinada de Twynsta resultó en reducciones de la presión arterial diastólica y sistólica significativamente mayores y en tasas de control más altas en comparación con los respectivos componentes en monoterapia.

Twynsta mostró una reducción en la presión arterial sistólica/diastólica relacionada con la dosis en el rango terapéutico de -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) y -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). La reducción en la presión arterial diastólica de  $< 90$  mmHg se alcanzó en el 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % y el 85,3 % de los pacientes, respectivamente. Los valores están ajustados al valor basal y al país.

La mayoría del efecto antihipertensivo se alcanzó tras 2 semanas del inicio del tratamiento. En un subconjunto de 1.050 pacientes con hipertensión de moderada a grave ( $\text{PAD} \geq 100 \text{ mmHg}$ ) el 32,7-51,8 % respondió suficientemente a la monoterapia tanto de telmisartán como de amlodipino. Los cambios medios observados en la presión arterial sistólica/diastólica con una terapia combinada que contenía 5 mg de amlodipino (-22,2/-17,2 mmHg con 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg con 80 mg/5 mg) fueron comparables o superiores que los observados con amlodipino 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) y asociados a tasas de edema significativamente más bajas (1,4 % con 40 mg/5 mg; 0,5 % con 80 mg/5 mg; 17,6 % con 10 mg de amlodipino).

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) automática realizada en un subconjunto de 562 pacientes confirmó los resultados observados en reducciones clínicas de la presión arterial sistólica y diastólica de forma consistente durante todo el periodo de dosificación de 24 horas.

En un estudio adicional multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo, controlado con activo, un total de 1.097 pacientes con hipertensión de leve a grave que no estaban controlados adecuadamente con amlodipino 5 mg recibieron Twynsta (40 mg/5 mg o 80 mg/5 mg) o amlodipino solo (5 mg o 10 mg). Tras 8 semanas de tratamiento, cada una de las combinaciones mostró superioridad estadísticamente significativa a ambas dosis de amlodipino en monoterapia en la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg con 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg frente a -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg con 5 mg y 10 mg de amlodipino) y se alcanzaron unas tasas de control de la presión arterial diastólica más altas comparado con las respectivas monoterapias (56,7 %, 63,8 % con 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg frente al 42 %, 56,7 % con 5 mg y 10 mg de amlodipino). Las tasas de edemas fueron significativamente más bajas con 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg comparado con 10 mg de amlodipino (4,4 % frente al 24,9 %, respectivamente).

En otro estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo, controlado con activo, un total de 947 pacientes con hipertensión de leve a grave que no estaban controlados adecuadamente con amlodipino 10 mg recibieron Twynsta (40 mg/10 mg o 80 mg/10 mg) o amlodipino solo (10 mg). Tras 8 semanas de tratamiento, cada una de las combinaciones mostró superioridad estadísticamente significativa a la monoterapia con amlodipino en la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg frente a -7,4/-6,5 mmHg con 10 mg de amlodipino) y se alcanzó una normalización de las tasas de presión arterial diastólica más altas que comparado con la monoterapia (63,7 %, 66,5 % con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg frente al 51,1 % con 10 mg de amlodipino).

En dos estudios abiertos de seguimiento a largo plazo realizados durante otros 6 meses adicionales el efecto de Twynsta se mantuvo durante todo el periodo de estudio. Adicionalmente se demostró que algunos pacientes no controlados adecuadamente con Twynsta 40 mg/10 mg obtuvieron reducciones adicionales de la presión arterial mediante titulación ascendente de la dosis a Twynsta 80 mg/10 mg.

La incidencia global de reacciones adversas con Twynsta en el programa de ensayos clínicos fue baja con solo un 12,7 % de pacientes tratados que experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes fueron el edema periférico y el mareo, ver también la sección 4.8. Las reacciones adversas reportadas estuvieron de acuerdo con aquéllas anticipadas de los perfiles de seguridad de los componentes telmisartán y amlodipino. No se observaron reacciones adversas nuevas o graves. Los acontecimientos relacionados con edema (edema periférico, edema generalizado y edema) fueron consistentemente más bajos en pacientes que recibieron Twynsta comparado con pacientes que recibieron 10 mg de amlodipino. En el estudio de diseño factorial las tasas de edema fueron 1,3 % con Twynsta 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg, 8,8 % con Twynsta 40 mg/10 mg y 80 mg/10 mg y 18,4 % con Amlodipino 10 mg. En pacientes no controlados con

5 mg de amlodipino las tasas de edema fueron 4,4 % para 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg y 24.9 % para 10 mg de amlodipino.

El efecto antihipertensivo de Twynsta fue similar independientemente de la edad y el sexo, y fue similar en pacientes con y sin diabetes.

No se ha estudiado el efecto de Twynsta en otra población de pacientes diferente a los hipertensos. Telmisartán ha sido estudiado en un gran estudio con 25.620 pacientes con elevado riesgo cardiovascular (ONTARGET). Amlodipino ha sido estudiado en pacientes con angina crónica estable, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Twynsta en todos los grupos de la población pediátrica en hipertensión (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Farmacocinética de la combinación a dosis fijas

La tasa y el grado de absorción de Twynsta son equivalentes a la biodisponibilidad de telmisartán y amlodipino cuando se administran en comprimidos individuales.

#### Absorción

La absorción de telmisartán es rápida a pesar de que la cantidad absorbida varía. La biodisponibilidad media absoluta para telmisartán es del 50 %. Cuando telmisartán se toma con alimentos, la reducción en el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) de telmisartán varía entre un 6 % (dosis de 40 mg) y un 19% (dosis de 160 mg), aproximadamente. A las 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares tanto si telmisartán se toma en ayunas o con alimentos.

Tras la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien con niveles plasmáticos máximos entre 6-12 horas tras la administración. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta está entre el 64 % y el 80 %. La biodisponibilidad del amlodipino no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

#### Distribución

Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas (> 99,5 %), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente ( $V_{dss}$ ) medio es de aproximadamente 500 litros.

El volumen de distribución de amlodipino es aproximadamente 21 l/kg. Estudios *in vitro* han mostrado que en los pacientes hipertensos aproximadamente el 97,5 % del amlodipino circulante está unido a proteínas plasmáticas.

#### Biotransformación

Telmisartán se metaboliza por conjugación para formar el glucurónido del compuesto original. El conjugado no posee actividad farmacológica.

Amlodipino se metaboliza ampliamente (aproximadamente el 90 %) en el hígado a metabolitos inactivos.

### Eliminación

Telmisartán se caracteriza por una declinación farmacocinética biexponencial con una semivida de eliminación terminal de > 20 horas. La concentración plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) y, en un menor grado, el área bajo la curva (AUC), aumentan desproporcionalmente con la dosis. No hay evidencia de acumulación clínicamente relevante de telmisartán tomado a la dosis recomendada. Las concentraciones plasmáticas fueron más altas en mujeres que en hombres, sin influir significativamente en la eficacia.

Después de la administración oral (e intravenosa), telmisartán es excretado casi exclusivamente en las heces principalmente como fármaco inalterado. La excreción urinaria acumulativa es el < 1 % de la dosis. El aclaramiento plasmático total ( $Cl_{\text{tot}}$ ) es elevado (1.000 ml/min aproximadamente) comparado con el flujo sanguíneo hepático (1.500 ml/min aproximadamente).

La eliminación plasmática de amlodipino es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30-50 horas con una dosificación una vez al día. Los niveles plasmáticos estacionarios se alcanzan tras la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60 % de los metabolitos del amlodipino se excretan en la orina.

### Linealidad/Nolinealidad

No se espera que la pequeña reducción del AUC para telmisartán cause una reducción de la eficacia terapéutica. No hay una relación lineal entre las dosis y los niveles plasmáticos. La  $C_{\text{máx}}$  y en menor grado el AUC aumentan desproporcionadamente a dosis superiores a 40 mg.

Amlodipino exhibe una farmacocinética lineal.

### Población pediátrica (menores de 18 años)

No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

### Sexo

Se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de telmisartán, con una  $C_{\text{máx}}$  y un AUC de aproximadamente 3 y 2 veces más elevados, respectivamente, en mujeres comparado con hombres.

### Edad avanzada

La farmacocinética de telmisartán no difiere entre los pacientes jóvenes y en pacientes de edad avanzada.

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y en individuos más jóvenes. El aclaramiento de amlodipino en pacientes de edad avanzada tiende a disminuir dando lugar a aumentos en el AUC y la semivida de eliminación.

### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave las concentraciones plasmáticas de telmisartán fueron el doble. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal en diálisis se observaron concentraciones plasmáticas más bajas. Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas en individuos con insuficiencia renal y no puede eliminarse por diálisis. La semivida de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia renal. La farmacocinética del amlodipino no se ve influenciada significativamente por la insuficiencia renal.

### Insuficiencia hepática

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de la biodisponibilidad absoluta de telmisartán hasta casi el 100 %. La semivida de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática poseen un

aclaramiento de amlodipino disminuido ocasionando un aumento del AUC de aproximadamente el 40-60 %.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Debido a que los perfiles de toxicidad no clínica de telmisartán y amlodipino no se solapan no se espera una exacerbación de la toxicidad para la combinación. Esto fue confirmado en un estudio subcrónico de toxicología en ratas (13 semanas) en el que se probaron niveles de dosis de 3,2/0,8, 10/2,5 y 40/10 mg/kg de telmisartán y amlodipino.

Los datos preclínicos disponibles para los componentes de esta combinación a dosis fijas se reportan a continuación.

#### Telmisartán

En estudios preclínicos de seguridad, dosis que producen una exposición comparable al rango terapéutico causaron una reducción de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), alteraciones de la hemodinámica renal (aumento de la creatinina y nitrógeno ureico en sangre), así como un aumento en el potasio sérico en animales normotensos. En perros se observaron dilatación y atrofia de túbulos renales. En ratas y perros también se detectaron lesiones de la mucosa gástrica (erosión, úlceras o inflamación). Estos efectos adversos debidos a la farmacología del compuesto conocidos de estudios preclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II se pudieron prevenir mediante la suplementación con suero oral salino.

En ambas especies, se observó un aumento de la actividad plasmática de la renina y una hipertrofia/hiperplasia de las células renales yuxtaglomerulares. Estos cambios, que son también un efecto de la clase de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no tienen relevancia clínica.

No se observó evidencia clara de un efecto teratógeno, sin embargo a niveles de dosis tóxicas de telmisartán se observó un efecto en el desarrollo postnatal de la descendencia como, por ejemplo, peso corporal inferior y retraso en abrir los ojos.

En estudios *in vitro* no hubo evidencia de mutagenicidad y actividad clastogénica relevante y no se observó evidencia de carcinogenicidad en ratas y ratones.

#### Amlodipino

##### *Toxicidad para la reproducción*

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han mostrado una fecha tardía del parto, una prolongación de la duración del parto y una disminución de la supervivencia de las crías en dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada en el ser humano basada en mg/kg.

##### *Afectación de la fertilidad*

No hubo ningún efecto en la fertilidad de ratas tratadas oralmente con amlodipino maleato (machos durante 64 días y hembras durante 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg de amlodipino/kg/día (aproximadamente 8 veces\* la dosis máxima recomendada para humanos de 10 mg/día en base a mg/m<sup>2</sup>).

En otro estudio en ratas en el que se trató a ratas macho con amlodipino besilato durante 30 días en una dosis similar a la dosis en humanos basada en mg/kg, se observó una disminución de la concentración plasmática de hormona foliculoestimulante y de testosterona y una disminución de la densidad del semen y del número de espermátides maduras y de células de Sertoli.

### *Carcinogénesis, mutagénesis*

Ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a concentraciones calculadas para proporcionar unos niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg diarios, no mostraron signos de carcinogenicidad. La dosis más alta (en ratones, similar a, y en ratas, dos veces mayor\* que la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg basada en mg/m<sup>2</sup>) estaba próxima a la dosis máxima tolerada en ratones pero no en ratas.

Los estudios de mutagenicidad no mostraron efectos relacionados con el fármaco a nivel génico ni cromosómico.

\*Basada en un peso del paciente de 50 kg

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sílice coloidal anhidra  
Azul brillante FCF (E133)  
Óxido de hierro negro (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Estearato de magnesio  
Almidón de maíz  
Meglumina  
Celulosa microcristalina  
Povidona K25  
Almidón pregelatinizado (preparado a partir de almidón de maíz)  
Hidróxido de sodio  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.  
Extraer los comprimidos del blíster justo antes de la administración.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blisters de aluminio/aluminio (PA/Al/PVC/Al) que contienen 14, 28, 56, 98 comprimidos o blisters unidos perforados de aluminio/aluminio (PA/Al/PVC/Al) que contienen 30 x 1, 90 x 1 comprimidos y envases múltiples que contienen 360 comprimidos (4 packs de 90 x 1).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 7 de Octubre de 2010  
Fecha de la última renovación: 20 de Agosto de 2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

### Excipiente(s) con efecto conocido:

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

Cada comprimido contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos ovalados de dos capas, azul y blanca, con el código A2 y el logo de la compañía grabados en la capa blanca.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos:

#### Terapia de combinación

Twynsta 40 mg/10 mg está indicado en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con 10 mg de amlodipino.

#### Terapia sustitutiva

Los pacientes adultos que reciban comprimidos de telmisartán y amlodipino por separado, pueden en su lugar tomar comprimidos de Twynsta que contengan las mismas dosis de estos componentes.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis recomendada de los comprimidos de este medicamento es de un comprimido al día.

La dosis máxima recomendada es de un comprimido de 80 mg de telmisartán/10 mg de amlodipino por día. Este medicamento está indicado para tratamientos de larga duración.

No se recomienda la administración de amlodipino junto con pomelo o zumo de pomelo puesto que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes y puede dar lugar a un aumento del efecto hipotensor (ver sección 4.5).

### Terapia de combinación

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos puede administrarse a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con 10 mg de amlodipino solo.

Antes de cambiar a la combinación a dosis fijas se recomienda la titulación de la dosis con los componentes individuales (p.ej. amlodipino y telmisartán). Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de monoterapia a combinación a dosis fijas.

Los pacientes tratados con 10 mg de amlodipino que experimenten cualquier reacción adversa limitante de dosis tal como edema, pueden cambiar a Twynsta 40 mg/5 mg una vez al día, reduciendo la dosis de amlodipino sin reducir la respuesta antihipertensiva global esperada.

### Terapia sustitutiva

Los pacientes que reciban comprimidos de telmisartán y amlodipino por separado, pueden en su lugar tomar comprimidos de Twynsta que contengan las mismas dosis de estos componentes en un comprimido una vez al día.

### Edad avanzada (> 65 años)

No es necesario un ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada. Hay poca información disponible en pacientes de edad muy avanzada.

Se recomiendan las pautas posológicas normales de amlodipino en los pacientes de edad avanzada, pero el aumento de la dosis debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

### Insuficiencia renal

La experiencia con pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis es limitada. Se recomienda precaución al utilizar telmisartán/amlodipino en estos pacientes ya que amlodipino y telmisartán no son dializables (ver también sección 4.4.).

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

### Insuficiencia hepática

Twynsta está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Telmisartán/amlodipino debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Para telmisartán la posología no debe superar los 40 mg una vez al día (ver sección 4.4).

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de telmisartán/amlodipino en niños de menos de 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Vía oral.

Twynsta puede tomarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar Twynsta con un poco de líquido.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática grave.
- Choque (incluyendo choque cardiogénico).
- Obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. estenosis valvular aórtica severa).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto de miocardio.

El uso concomitante de telmisartán/amlodipino con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

##### Insuficiencia hepática

Telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Puede esperarse que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática presenten un aclaramiento reducido.

La vida media del amlodipino se prolonga y los valores del AUC son más altos en pacientes con una función hepática insuficiente; no se han establecido recomendaciones de dosis. Por consiguiente, el tratamiento con amlodipino debe iniciarse en el extremo inferior del intervalo posológico y debe tenerse precaución tanto en el tratamiento inicial como al aumentar la dosis.

Por lo tanto, telmisartán/amlodipino debe emplearse con precaución en estos pacientes.

##### Hipertensión renovascular

En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal.

##### Insuficiencia renal y trasplante renal

Cuando se emplea telmisartán/amlodipino en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio y creatinina. No se dispone de experiencia respecto a la administración de telmisartán/amlodipino en pacientes que han sufrido un trasplante renal reciente. Telmisartán y amlodipino no son dializables.

##### Hipovolemia intravascular

En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de telmisartán. Si se observa hipotensión con telmisartán/amlodipino, el paciente debe ser colocado en decúbito supino y, si fuera necesario, se le debe administrar una perfusión intravenosa de salino normal. Una vez que la presión arterial se haya estabilizado se puede continuar con el tratamiento.

##### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

#### Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), se ha asociado el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria o, raramente, fallo renal agudo (ver sección 4.8).

#### Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán.

#### Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

#### Angina inestable, infarto agudo de miocardio

No hay datos para respaldar el uso de telmisartán/amlodipino en angina inestable y durante o en un mes tras un infarto agudo de miocardio.

#### Pacientes con insuficiencia cardíaca

En un estudio a largo plazo de amlodipino controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue más alta en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo tratado con placebo (ver sección 5.1). Por consiguiente, se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluido el amlodipino, se deben usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros acontecimientos cardiovasculares y de mortalidad.

#### Pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos

En estos pacientes puede aparecer hipoglucemia bajo tratamiento con telmisartán. Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una adecuada monitorización de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos.

#### Hiperpotasemia

El uso de medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia. La hiperpotasemia puede ser mortal en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, diabéticos, pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio y/o pacientes con otros episodios clínicos concurrentes. Debe evaluarse la relación beneficio riesgo cuando se valore la posibilidad de utilizar concomitantemente medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los principales factores de riesgo a tener en cuenta en relación con la hiperpotasemia son:

- Diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad (>70 años)
- La combinación con uno o más medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio. Los medicamentos o grupos terapéuticos que pueden producir hiperpotasemia son sustitutivos de la sal que contienen

potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y trimetoprima.

- Otros episodios clínicos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la enfermedad renal (por ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (por ejemplo isquemia aguda de las extremidades, rabdomiólisis, traumatismo extenso).

Se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de potasio en suero en estos pacientes (ver sección 4.5).

#### Pacientes de edad avanzada

El aumento de la dosis de amlodipino se debe realizar con precaución en los pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### Otras

Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con miocardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica, puede producir un infarto de miocardio o un ictus.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En los estudios clínicos no se han observado interacciones entre los dos componentes de esta combinación a dosis fijas.

#### Interacciones relacionadas con la combinación

No se han realizado estudios de interacciones.

#### *A tener en cuenta en el uso concomitante*

##### *Otros medicamentos antihipertensivos*

El efecto hipotensor de telmisartán/amlodipino puede verse incrementado por el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

##### *Medicamentos con potencial hipotensor*

En base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo este medicamento, p. ej., baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos. Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol.

##### *Corticosteroides (administración sistémica)*

Disminución del efecto antihipertensivo.

#### Interacciones relacionadas con telmisartán

##### *Uso concomitante no recomendado*

##### *Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio*

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tales como telmisartán, disminuyen la pérdida de potasio debida a los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio, como por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida, los suplementos de potasio, o los sustitutivos

de la sal que contienen potasio pueden conducir a un aumento significativo de los niveles de potasio en suero. Si está indicado el uso concomitante debido a hipopotasemia documentada, deben utilizarse con precaución y debe monitorizarse con frecuencia el nivel de potasio en suero.

#### *Litio*

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo telmisartán. Si se considera necesario el uso de esta combinación, se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de litio en suero.

#### *Otros agentes antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

#### *Uso concomitante que requiere precaución*

##### *Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos*

El tratamiento con AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con función renal alterada (por ejemplo pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y medicamentos inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

##### *Ramipril*

En un estudio la administración conjunta de telmisartán y ramipril condujo a un aumento de hasta 2,5 veces la  $AUC_{0-24}$  y  $C_{max}$  de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia de esta observación.

#### *A tener en cuenta en el uso concomitante*

##### *Digoxina*

Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49 %) y en el valle de la concentración plasmática (20%) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

## Interacciones relacionadas con amlodipino

### Uso concomitante que requiere precaución

#### *Inhibidores del CYP3A4*

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento importante de la exposición al amlodipino, lo cual produce un aumento del riesgo de hipotensión. La expresión clínica de estas variaciones farmacocinéticas puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Por consiguiente, puede ser necesario un seguimiento clínico y un ajuste de la dosis.

#### *Inductores del CYP3A4*

Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar el ajuste de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).

#### *Dantroleno (perfusión)*

En animales, se observan fibrilación ventricular mortal y colapso cardiovascular asociados a hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración concomitante de antagonistas de los canales del calcio como el amlodipino en pacientes propensos a sufrir hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

#### *Pomelo y zumo de pomelo*

No se recomienda la administración de Twynsta con pomelo o zumo de pomelo, puesto que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes y dar lugar a un aumento de los efectos hipotensores.

### A tener en cuenta en el uso concomitante

#### *Tacrolimus*

Existe el riesgo de un aumento en los niveles de tacrolimus en sangre cuando se administra de manera concomitante con amlodipino pero el mecanismo farmacocinético de esta interacción no se entiende completamente. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere monitorizar los niveles de tacrolimus en sangre y ajustar la dosis de tacrolimus cuando sea necesario.

#### *Ciclosporina*

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otra población excepto en pacientes con trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables en la concentración mínima de ciclosporina (media 0%-40%). Se debe considerar la monitorización de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal que tomen amlodipino, y deben realizarse las reducciones necesarias en la dosis de ciclosporina.

#### *Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR)*

Los inhibidores de mTOR como sirólimus, temsirólimus y everólimus son sustratos de CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición de éstos.

### *Simvastatina*

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con simvastatina 80 mg dio lugar a un aumento en la exposición a simvastatina de hasta un 77 % en comparación con simvastatina sola. Por tanto, en pacientes que reciben amlodipino, se debe limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Existen datos limitados sobre la utilización de telmisartán/amlodipino en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales con telmisartán/amlodipino.

### *Telmisartán*

No se recomienda el uso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de angiotensina II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con antagonistas de los receptores de angiotensina II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

### *Amlodipino*

No se ha establecido la seguridad del amlodipino en el embarazo.

En los estudios realizados en animales se observó toxicidad para la reproducción en dosis altas (ver sección 5.3).

### Lactancia

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado en un rango intercuartílico del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

Puesto que no existe información relativa a la utilización de telmisartán durante la lactancia, se recomienda no administrar telmisartán/amlodipino durante este periodo y cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

### Fertilidad

No se dispone de datos de ensayos clínicos controlados con la asociación a dosis fijas o con los componentes individuales.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad reproductiva distintos con la combinación de telmisartán y amlodipino.

En estudios preclínicos, no se observaron efectos de telmisartán sobre la fertilidad masculina o femenina.

En algunos pacientes tratados con antagonistas de los canales del calcio, se han notificado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides. No se dispone de datos clínicos suficientes en relación con el posible efecto del amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas, se observaron efectos adversos sobre la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Twynsta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Los pacientes deben ser advertidos de que durante el tratamiento pueden experimentar reacciones adversas tales como síncope, somnolencia, mareo, o vértigo (ver sección 4.8). Por lo tanto, se recomienda precaución para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas tales como conducir o utilizar máquinas si experimentan estos efectos adversos.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes incluyen mareo y edema periférico. El síncope grave ocurre raramente (en menos de 1 caso por cada 1.000 pacientes).

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales (telmisartán o amlodipino) pueden también ser reacciones adversas potenciales con Twynsta, aunque no se hayan observado en ensayos clínicos o durante el período poscomercialización.

#### Tabla de reacciones adversas

La seguridad y tolerancia de Twynsta ha sido evaluada en cinco estudios clínicos controlados con más de 3.500 pacientes, de los cuales más de 2.500 recibieron telmisartán en combinación con amlodipino.

Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| <b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>                    | <b>Twynsta</b>                            | <b>Telmisartán</b>   | <b>Amlodipino</b>               |
|---|---|--|---------------------------------|
| <b><i>Infecciones e infestaciones</i></b>                     |   |  |                                 |
| Poco frecuentes   |   | infección del tracto respiratorio superior incluyendo faringitis, sinusitis, infección del tracto urinario incluyendo cistitis |                                 |
| Raras   | cistitis                                  | sepsis incluyendo desenlace mortal <sup>1</sup>  |                                 |
| <b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></b> |   |  |                                 |
| Poco frecuentes   |   | anemia   |                                 |
| Raras   |   | trombocitopenia, eosinofilia   |                                 |
| Muy raras   |   |  | leucocitopenia, trombocitopenia |
| <b><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></b>             |   |  |                                 |
| Raras   |   | hipersensibilidad, reacción anafiláctica   |                                 |
| Muy raras   |   |  | hipersensibilidad               |
| <b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i></b>    |   |  |                                 |
| Poco frecuentes   |   | hipercalcemia  |                                 |
| Raras   |   | hipoglucemia (en pacientes diabéticos)   |                                 |
| Muy raras   |   |  | hiperglucemia                   |
| <b><i>Trastornos psiquiátricos</i></b>                        |   |  |                                 |
| Poco frecuentes   |   |  | cambios de humor                |
| Raras   | depresión, ansiedad, insomnio             |  | confusión                       |
| <b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>                 |   |  |                                 |
| Frecuentes  | mareo                                     |  |                                 |
| Poco frecuentes   | somnolencia, migraña, cefalea, parestesia |  |                                 |

|   |   |                    |   |
|---|---|--------------------|---|
| Raras   | síncope,<br>neuropatía periférica,<br>hipoestesia,<br>disgeusia,<br>temblores |                    |   |
| Muy raras   |   |                    | síndrome<br>extrapiramidal,<br>hipertonía   |
| <b><i>Trastornos oculares</i></b>                                 |   |                    |   |
| Frecuentes  |   |                    | molestias visuales<br>(incluyendo diplopia)   |
| Poco frecuentes   |   |                    | trastornos visuales   |
| Raras   |   | molestias visuales |   |
| <b><i>Trastornos del oído y del laberinto</i></b>                 |   |                    |   |
| Poco frecuentes   | vértigo   |                    | tinnitus  |
| <b><i>Trastornos cardíacos</i></b>                                |   |                    |   |
| Poco frecuentes   | bradicardia,<br>palpitaciones   |                    |   |
| Raras   |   | taquicardia        |   |
| Muy raras   |   |                    | infarto de miocardio,<br>arritmia,<br>taquicardia ventricular,<br>fibrilación auricular |
| <b><i>Trastornos vasculares</i></b>                               |   |                    |   |
| Poco frecuentes   | hipotensión,<br>hipotensión ortostática,<br>rubor                             |                    |   |
| Muy raras   |   |                    | vasculitis  |
| <b><i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i></b> |   |                    |   |
| Poco frecuentes   | tos   | disnea             | disnea, rinitis   |
| Muy raras   | enfermedad pulmonar<br>intersticial <sup>3</sup>                              |                    |   |
| <b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>                       |   |                    |   |
| Frecuentes  |   |                    | alteración de los<br>hábitos intestinales<br>(incluyendo diarrea y<br>estreñimiento)    |
| Poco frecuentes   | dolor abdominal,<br>diarrea,<br>náusea  | flatulencia        |   |

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| Raras  | vómitos,<br>hipertrofia gingival,<br>dispepsia,<br>sequedad de boca             | malestar del estómago  |   |
| Muy raras  |   |  | pancreatitis, gastritis   |
| <b><i>Trastornos hepatobiliares</i></b>                              |   |  |   |
| Raras  |   | función hepática<br>anormal,<br>trastorno hepático <sup>2</sup>  |   |
| Muy raras  |   |  | hepatitis, ictericia,<br>elevación de las<br>enzimas hepáticas<br>(principalmente<br>relacionado con<br>colestasis)                 |
| <b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></b>          |   |  |   |
| Poco frecuentes  | prurito   | hiperhidrosis  | alopecia, púrpura,<br>decoloración cutánea,<br>hiperhidrosis  |
| Raras  | eccema, eritema,<br>exantema  | angioedema (con<br>desenlace mortal),<br>erupción<br>medicamentosa,<br>erupción cutánea<br>tóxica, urticaria |   |
| Muy raras  |   |  | angioedema,<br>eritema multiforme,<br>urticaria,<br>dermatitis exfoliativa,<br>síndrome de Stevens-<br>Johnson,<br>fotosensibilidad |
| Frecuencia no<br>conocida  |   |  | necrólisis epidérmica<br>tóxica   |
| <b><i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i></b> |   |  |   |
| Frecuentes   |   |  | tumefacción en los<br>tobillos  |
| Poco frecuentes  | artralgia,<br>espasmos musculares<br>(calambres en las<br>piernas),<br>mialagia |  |   |

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| Raras   | dolor de espalda,<br>dolor en las extremidades<br>(dolor de piernas) | dolor en los tendones<br>(síntomas parecidos a<br>tendinitis)                           |  |
| <b><i>Trastornos renales y urinarios</i></b>                                    |  |   |  |
| Poco frecuentes   |  | insuficiencia renal<br>incluyendo fallo renal<br>agudo                                  | desórdenes de la<br>micción, polaquiuria |
| Raras   | nocturia   |   |  |
| <b><i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i></b>                   |  |   |  |
| Poco frecuentes   | disfunción eréctil   |   | ginecomastia                             |
| <b><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i></b> |  |   |  |
| Frecuentes  | edema periférico   |   |  |
| Poco frecuentes   | astenia,<br>dolor en el pecho,<br>fatiga,<br>edema                   |   | dolor                                    |
| Raras   | malestar   | enfermedad<br>pseudogripal  |  |
| <b><i>Exploraciones complementarias</i></b>                                     |  |   |  |
| Poco frecuentes   | aumento de las enzimas<br>hepáticas                                  | aumento de la<br>creatinina en sangre   | aumento de peso,<br>disminución de peso  |
| Raras   | aumento del ácido úrico en<br>sangre                                 | aumento de la<br>creatinina fosfoquinasa<br>en sangre, disminución<br>de la hemoglobina |  |

<sup>1</sup>: la reacción puede ser un hallazgo fortuito o relacionado a un mecanismo de acción actualmente no conocido.

<sup>2</sup>: la mayoría de casos de función hepática anormal/trastorno hepático procedentes de la experiencia poscomercialización con telmisartán se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses tienen mayor probabilidad de experimentar estas reacciones adversas.

<sup>3</sup>: en la experiencia poscomercialización con telmisartán se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (predominantemente neumonía intersticial y neumonía eosinofílica)

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#)\*.

## 4.9 Sobredosis

### Síntomas

Cabe esperar que los signos y síntomas de la sobredosis estén en línea con los efectos farmacológicos exagerados. Se espera que las manifestaciones más destacadas en caso de sobredosis

de telmisartán fueran hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo.

La sobredosis de amlodipino puede resultar en una vasodilatación periférica excesiva y una posible taquicardia refleja. Se han notificado hipotensión sistémica marcada y prolongada que puede incluir choque con desenlace fatal.

### Tratamiento

El paciente debe someterse a una monitorización estrecha y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluye la inducción del vómito y/o el lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de las sobredosis tanto de telmisartán como de amlodipino. Deben monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrolitos séricos. En caso de hipotensión el paciente debe ser colocado en decúbito supino con las extremidades elevadas, con administración rápida de sales y reposición de la volemia. Se debe iniciar tratamiento de soporte. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos de la inhibición de los canales del calcio.

En algunos casos puede ser útil realizar un lavado gástrico. En voluntarios sanos, se ha observado que el uso de carbón hasta 2 horas después de la administración de amlodipino 10 mg reduce la tasa de absorción del amlodipino.

Ni telmisartán ni amlodipino se eliminan por hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y antagonistas de los canales del calcio; código ATC: C09DB04.

Twynsta es una asociación de dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: un antagonista de los receptores de la angiotensina II, telmisartán, y un inhibidor de los canales del calcio dihidropiridínico, amlodipino.

La asociación de estos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que la administración única de cada uno de los componentes. Twynsta una vez al día produce reducciones eficaces y constantes de la presión arterial dentro de las 24 horas del rango de dosis terapéutica.

### Telmisartán

Telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>), eficaz por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT<sub>1</sub>, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II. Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT<sub>1</sub>. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT<sub>1</sub>. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra una afinidad destacable por otros receptores, incluyendo los AT<sub>2</sub> y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no es conocido ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartán. Telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos. Telmisartán no inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto, no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por bradiquinina.

En humanos, una dosis de 80 mg de telmisartán inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibitor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

Después de la administración de la primera dosis de telmisartán, el inicio de la actividad antihipertensiva se produce gradualmente en 3 horas. La reducción máxima de la presión arterial se alcanza generalmente a las 4-8 semanas de iniciar el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo.

El efecto antihipertensivo persiste de forma constante hasta 24 horas después de la administración, incluso durante las últimas 4 horas previas a la administración siguiente, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se confirma por mediciones de la relación valle/pico constantemente por encima del 80 %, observada después de dosis de 40 y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados con placebo. Existe una tendencia aparente de una relación entre la dosis y el tiempo a la recuperación de la presión sistólica basal. En cuanto a esto se refiere, los datos de la presión diastólica son inconsistentes.

En pacientes hipertensos, telmisartán reduce la presión arterial tanto sistólica como diastólica sin afectar a la frecuencia del pulso. La contribución del efecto diurético y natriurético del medicamento a la actividad hipotensora todavía tiene que definirse. La eficacia antihipertensiva de telmisartán es comparable a la de fármacos representativos de otras clases de antihipertensivos (tal como se demostró en ensayos clínicos en los cuales se comparó telmisartán con amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida y lisinopril).

Después de la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la presión arterial retorna gradualmente a los valores pre-tratamiento durante un periodo de varios días, sin evidencia de hipertensión de rebote.

En los ensayos clínicos, donde se comparó directamente los dos tratamientos antihipertensivos, la incidencia de tos seca fue significativamente menor en pacientes tratados con telmisartán que en aquellos tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética. Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos

numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

### Amlodipino

Amlodipino es un inhibidor del flujo de iones de calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueador de los canales lentos de calcio o antagonista de los iones de calcio) e inhibe el flujo transmembrana de los iones de calcio hacia el músculo cardíaco y el músculo liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva del amlodipino se basa en un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular que conduce a reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Datos experimentales indican que el amlodipino se une a los lugares de unión dihidropiridina y no-dihidropiridina. Amlodipino es relativamente vaso selectivo, con un mayor efecto en células del músculo liso vascular que sobre células del músculo cardíaco.

En pacientes hipertensos, la dosificación una vez al día produce reducciones clínicamente significativas de la presión arterial en las posiciones supina y erecta durante las 24 horas del día. Debido al comienzo lento de la acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración del amlodipino.

En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino resultaron en una resistencia vascular renal disminuida y en una tasa de filtración glomerular y un flujo de plasma renal eficaz aumentados, sin cambios en la fracción de filtración o proteinuria.

Amlodipino no ha sido relacionado con ningún efecto adverso metabólico o cambios en los lípidos del plasma y es adecuado para su uso en pacientes con asma, diabetes y gota.

### Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

Estudios hemodinámicos y estudios clínicos controlados basados en pruebas de ejercicio realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca clase II-IV de la NYHA, han demostrado que amlodipino no ocasiona deterioro clínico cuando se evalúan sus efectos mediante la tolerancia al ejercicio, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la sintomatología clínica.

En un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV de la NYHA, quienes recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la ECA, se demostró que amlodipino no produjo un aumento en el riesgo de mortalidad y o mortalidad y morbilidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un estudio de seguimiento, a largo plazo de amlodipino controlado con placebo (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV de la NYHA sin síntomas clínicos o resultados objetivos sugestivos de enfermedad isquémica subyacente, con dosis estables de los inhibidores de la ECA, digitálicos y diuréticos, amlodipino no tuvo ningún efecto en la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población, amlodipino fue asociado con un incremento de reportes de edema pulmonar.

### Telmisartán/Amlodipino

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, factorial de 8 semanas de duración con 1.461 pacientes con hipertensión de leve a grave (presión arterial diastólica media en reposo  $\geq 95$  y  $\leq 119$  mmHg), tratados con cada dosis combinada de Twynsta resultó en reducciones de la presión arterial diastólica y sistólica significativamente mayores y en tasas de control más altas en comparación con los respectivos componentes en monoterapia.

Twynsta mostró una reducción en la presión arterial sistólica/diastólica relacionada con la dosis en el rango terapéutico de -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg),

-24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) y -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). La reducción en la presión arterial diastólica de < 90 mmHg se alcanzó en el 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % y el 85,3 % de los pacientes, respectivamente. Los valores están ajustados al valor basal y al país.

La mayoría del efecto antihipertensivo se alcanzó tras 2 semanas del inicio del tratamiento. En un subconjunto de 1.050 pacientes con hipertensión de moderada a grave (PAD  $\geq$  100 mmHg) el 32,7-51,8 % respondió suficientemente a la monoterapia tanto de telmisartán como de amlodipino. Los cambios medios observados en la presión arterial sistólica/diastólica con una terapia combinada que contenía 5 mg de amlodipino (-22,2/-17,2 mmHg con 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg con 80 mg/5 mg) fueron comparables o superiores que los observados con amlodipino 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) y asociados a tasas de edema significativamente más bajas (1,4 % con 40 mg/5 mg; 0,5 % con 80 mg/5 mg; 17,6 % con 10 mg de amlodipino).

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) automática realizada en un subconjunto de 562 pacientes confirmó los resultados observados en reducciones clínicas de la presión arterial sistólica y diastólica de forma consistente durante todo el periodo de dosificación de 24 horas.

En un estudio adicional multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo, controlado con activo, un total de 1.097 pacientes con hipertensión de leve a grave que no estaban controlados adecuadamente con amlodipino 5 mg recibieron Twynsta (40 mg/5 mg o 80 mg/5 mg) o amlodipino solo (5 mg o 10 mg). Tras 8 semanas de tratamiento, cada una de las combinaciones mostró superioridad estadísticamente significativa a ambas dosis de amlodipino en monoterapia en la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg con 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg frente a -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg con 5 mg y 10 mg de amlodipino) y se alcanzaron unas tasas de control de la presión arterial diastólica más altas comparado con las respectivas monoterapias (56,7 %, 63,8 % con 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg frente al 42 %, 56,7 % con 5 mg y 10 mg de amlodipino). Las tasas de edemas fueron significativamente más bajas con 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg comparado con 10 mg de amlodipino (4,4 % frente al 24,9 %, respectivamente).

En otro estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo, controlado con activo, un total de 947 pacientes con hipertensión de leve a grave que no estaban controlados adecuadamente con amlodipino 10 mg recibieron Twynsta (40 mg/10 mg o 80 mg/10 mg) o amlodipino solo (10 mg). Tras 8 semanas de tratamiento, cada una de las combinaciones mostró superioridad estadísticamente significativa a la monoterapia con amlodipino en la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg frente a -7,4/-6,5 mmHg con 10 mg de amlodipino) y se alcanzó una normalización de las tasas de presión arterial diastólica más altas que comparado con la monoterapia (63,7 %, 66,5 % con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg frente al 51,1 % con 10 mg de amlodipino).

En dos estudios abiertos de seguimiento a largo plazo realizados durante otros 6 meses adicionales el efecto de Twynsta se mantuvo durante todo el periodo de estudio. Adicionalmente se demostró que algunos pacientes no controlados adecuadamente con Twynsta 40 mg/10 mg obtuvieron reducciones adicionales de la presión arterial mediante titulación ascendente de la dosis a Twynsta 80 mg/10 mg.

La incidencia global de reacciones adversas con Twynsta en el programa de ensayos clínicos fue baja con solo un 12,7 % de pacientes tratados que experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes fueron el edema periférico y el mareo, ver también la sección 4.8. Las reacciones adversas reportadas estuvieron de acuerdo con aquellas anticipadas de los perfiles de seguridad de los componentes telmisartán y amlodipino. No se observaron reacciones adversas nuevas o graves. Los acontecimientos relacionados con edema (edema periférico, edema generalizado y edema) fueron consistentemente más bajos en pacientes que recibieron Twynsta

comparado con pacientes que recibieron 10 mg de amlodipino. En el estudio de diseño factorial las tasas de edema fueron 1,3 % con Twynsta 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg, 8,8 % con Twynsta 40 mg/10 mg y 80 mg/10 mg y 18,4 % con Amlodipino 10 mg. En pacientes no controlados con 5 mg de amlodipino las tasas de edema fueron 4,4 % para 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg y 24,9 % para 10 mg de amlodipino.

El efecto antihipertensivo de Twynsta fue similar independientemente de la edad y el sexo, y fue similar en pacientes con y sin diabetes.

No se ha estudiado el efecto de Twynsta en otra población de pacientes diferente a los hipertensos. Telmisartán ha sido estudiado en un gran estudio con 25.620 pacientes con elevado riesgo cardiovascular (ONTARGET). Amlodipino ha sido estudiado en pacientes con angina crónica estable, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Twynsta en todos los grupos de la población pediátrica en hipertensión (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Farmacocinética de la combinación a dosis fijas

La tasa y el grado de absorción de Twynsta son equivalentes a la biodisponibilidad de telmisartán y amlodipino cuando se administran en comprimidos individuales.

### Absorción

La absorción de telmisartán es rápida a pesar de que la cantidad absorbida varía. La biodisponibilidad media absoluta para telmisartán es del 50 %. Cuando telmisartán se toma con alimentos, la reducción en el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) de telmisartán varía entre un 6 % (dosis de 40 mg) y un 19 % (dosis de 160 mg), aproximadamente. A las 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares tanto si telmisartán se toma en ayunas o con alimentos.

Tras la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien con niveles plasmáticos máximos entre 6-12 horas tras la administración. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta está entre el 64 % y el 80 %. La biodisponibilidad del amlodipino no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

### Distribución

Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas (> 99,5 %), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente ( $V_{dss}$ ) medio es de aproximadamente 500 litros.

El volumen de distribución de amlodipino es aproximadamente 21 l/kg. Estudios *in vitro* han mostrado que en los pacientes hipertensos aproximadamente el 97,5 % del amlodipino circulante está unido a proteínas plasmáticas.

### Biotransformación

Telmisartán se metaboliza por conjugación para formar el glucurónido del compuesto original. El conjugado no posee actividad farmacológica.

Amlodipino se metaboliza ampliamente (aproximadamente el 90 %) en el hígado a metabolitos inactivos.

### Eliminación

Telmisartán se caracteriza por una declinación farmacocinética biexponencial con una semivida de eliminación terminal de > 20 horas. La concentración plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) y, en un menor grado, el área bajo la curva (AUC), aumentan desproporcionalmente con la dosis. No hay evidencia de acumulación clínicamente relevante de telmisartán tomado a la dosis recomendada. Las concentraciones plasmáticas fueron más altas en mujeres que en hombres, sin influir significativamente en la eficacia.

Después de la administración oral (e intravenosa), telmisartán es excretado casi exclusivamente en las heces principalmente como fármaco inalterado. La excreción urinaria acumulativa es el < 1 % de la dosis. El aclaramiento plasmático total ( $Cl_{\text{tot}}$ ) es elevado (1.000 ml/min aproximadamente) comparado con el flujo sanguíneo hepático (1.500 ml/min aproximadamente).

La eliminación plasmática de amlodipino es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30-50 horas con una dosificación una vez al día. Los niveles plasmáticos estacionarios se alcanzan tras la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60 % de los metabolitos del amlodipino se excretan en la orina.

### Linealidad/Nolinealidad

No se espera que la pequeña reducción del AUC para telmisartán cause una reducción de la eficacia terapéutica. No hay una relación lineal entre las dosis y los niveles plasmáticos. La  $C_{\text{máx}}$  y en menor grado el AUC aumentan desproporcionadamente a dosis superiores a 40 mg.

Amlodipino exhibe una farmacocinética lineal.

### Población pediátrica (menores de 18 años)

No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

### Sexo

Se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de telmisartán, con una  $C_{\text{máx}}$  y un AUC de aproximadamente 3 y 2 veces más elevados, respectivamente, en mujeres comparado con hombres.

### Edad avanzada

La farmacocinética de telmisartán no difiere entre los pacientes jóvenes y en pacientes de edad avanzada.

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y en individuos más jóvenes. El aclaramiento de amlodipino en pacientes de edad avanzada tiende a disminuir dando lugar a aumentos en el AUC y la semivida de eliminación.

### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave las concentraciones plasmáticas de telmisartán fueron el doble. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal en diálisis se observaron concentraciones plasmáticas más bajas. Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas en individuos con insuficiencia renal y no puede eliminarse por diálisis. La semivida de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia renal. La farmacocinética del amlodipino no se ve influenciada significativamente por la insuficiencia renal.

### Insuficiencia hepática

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de la biodisponibilidad absoluta de telmisartán hasta casi el 100 %. La semivida de eliminación no varía

en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática poseen un aclaramiento de amlodipino disminuido ocasionando un aumento del AUC de aproximadamente el 40-60 %.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Debido a que los perfiles de toxicidad no clínica de telmisartán y amlodipino no se solapan no se espera una exacerbación de la toxicidad para la combinación. Esto fue confirmado en un estudio subcrónico de toxicología en ratas (13 semanas) en el que se probaron niveles de dosis de 3,2/0,8, 10/2,5 y 40/10 mg/kg de telmisartán y amlodipino.

Los datos preclínicos disponibles para los componentes de esta combinación a dosis fijas se reportan a continuación.

#### Telmisartán

En estudios preclínicos de seguridad, dosis que producen una exposición comparable al rango terapéutico causaron una reducción de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), alteraciones de la hemodinámica renal (aumento de la creatinina y nitrógeno ureico en sangre), así como un aumento en el potasio sérico en animales normotensos. En perros se observaron dilatación y atrofia de túbulos renales. En ratas y perros también se detectaron lesiones de la mucosa gástrica (erosión, úlceras o inflamación). Estos efectos adversos debidos a la farmacología del compuesto conocidos de estudios preclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II se pudieron prevenir mediante la suplementación con suero oral salino.

En ambas especies, se observó un aumento de la actividad plasmática de la renina y una hipertrofia/hiperplasia de las células renales yuxtglomerulares. Estos cambios, que son también un efecto de la clase de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no tienen relevancia clínica.

No se observó evidencia clara de un efecto teratógeno, sin embargo a niveles de dosis tóxicas de telmisartán se observó un efecto en el desarrollo postnatal de la descendencia como, por ejemplo, peso corporal inferior y retraso en abrir los ojos.

En estudios *in vitro* no hubo evidencia de mutagenicidad y actividad clastogénica relevante y no se observó evidencia de carcinogenicidad en ratas y ratones.

#### Amlodipino

##### *Toxicidad para la reproducción*

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han mostrado una fecha tardía del parto, una prolongación de la duración del parto y una disminución de la supervivencia de las crías en dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada en el ser humano basada en mg/kg.

##### *Afectación de la fertilidad*

No hubo ningún efecto en la fertilidad de ratas tratadas oralmente con amlodipino maleato (machos durante 64 días y hembras durante 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg de amlodipino/kg/día (aproximadamente 8 veces\* la dosis máxima recomendada para humanos de 10 mg/día en base a mg/m<sup>2</sup>).

En otro estudio en ratas en el que se trató a ratas macho con amlodipino besilato durante 30 días en una dosis similar a la dosis en humanos basada en mg/kg, se observó una disminución de la concentración plasmática de hormona foliculoestimulante y de testosterona y una disminución de la densidad del semen y del número de espermátides maduras y de células de Sertoli.

### *Carcinogénesis, mutagénesis*

Ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a concentraciones calculadas para proporcionar unos niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg diarios, no mostraron signos de carcinogenicidad. La dosis más alta (en ratones, similar a, y en ratas, dos veces mayor\* que la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg basada en mg/m<sup>2</sup>) estaba próxima a la dosis máxima tolerada en ratones pero no en ratas.

Los estudios de mutagenicidad no mostraron efectos relacionados con el fármaco a nivel génico ni cromosómico.

\*Basada en un peso del paciente de 50 kg

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sílice coloidal anhidra  
Azul brillante FCF (E133)  
Óxido de hierro negro (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Estearato de magnesio  
Almidón de maíz  
Meglumina  
Celulosa microcristalina  
Povidona K25  
Almidón pregelatinizado (preparado a partir de almidón de maíz)  
Hidróxido de sodio  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.  
Extraer los comprimidos del blíster justo antes de la administración.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blisters de aluminio/aluminio (PA/Al/PVC/Al) que contienen 14, 28, 56, 98 comprimidos o blisters unidos perforados de aluminio/aluminio (PA/Al/PVC/Al) que contienen 30 x 1, 90 x 1 comprimidos y envases múltiples que contienen 360 comprimidos (4 packs de 90 x 1).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 7 de Octubre de 2010  
Fecha de la última renovación: 20 de Agosto de 2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

### Excipiente(s) con efecto conocido:

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

Cada comprimido contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos ovalados de dos capas, azul y blanca, con el código A3 y el logo de la compañía grabados en la capa blanca.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos:

#### Terapia de combinación

Twynsta 80 mg/5 mg está indicado en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con Twynsta 40 mg/5 mg.

#### Terapia sustitutiva

Los pacientes adultos que reciban comprimidos de telmisartán y amlodipino por separado, pueden en su lugar tomar comprimidos de Twynsta que contengan las mismas dosis de estos componentes.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis recomendada de los comprimidos de este medicamento es de un comprimido al día.

La dosis máxima recomendada es de un comprimido por día. Este medicamento está indicado para tratamientos de larga duración.

No se recomienda la administración de amlodipino junto con pomelo o zumo de pomelo puesto que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes y puede dar lugar a un aumento del efecto hipotensor (ver sección 4.5).

### Terapia de combinación

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos puede administrarse a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con Twynsta 40 mg/5 mg.

Antes de cambiar a la combinación a dosis fijas se recomienda la titulación de la dosis con los componentes individuales (p.ej. amlodipino y telmisartán). Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de monoterapia a combinación a dosis fijas.

Los pacientes tratados con 10 mg de amlodipino que experimenten cualquier reacción adversa limitante de dosis tal como edema, pueden cambiar a Twynsta 40 mg/5 mg una vez al día, reduciendo la dosis de amlodipino sin reducir la respuesta antihipertensiva global esperada.

### Terapia sustitutiva

Los pacientes que reciban comprimidos de telmisartán y amlodipino por separado, pueden en su lugar tomar comprimidos de Twynsta que contengan las mismas dosis de estos componentes en un comprimido una vez al día.

### Edad avanzada (> 65 años)

No es necesario un ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada. Hay poca información disponible en pacientes de edad muy avanzada.

Se recomiendan las pautas posológicas normales de amlodipino en los pacientes de edad avanzada, pero el aumento de la dosis debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

### Insuficiencia renal

La experiencia con pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis es limitada. Se recomienda precaución al utilizar telmisartán/amlodipino en estos pacientes ya que amlodipino y telmisartán no son dializables (ver también sección 4.4.).

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

### Insuficiencia hepática

Twynsta está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Telmisartán/amlodipino debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Para telmisartán la posología no debe superar los 40 mg una vez al día (ver sección 4.4).

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de telmisartán/amlodipino en niños de menos de 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

#### Vía oral.

Twynsta puede tomarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar Twynsta con un poco de líquido.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática grave.
- Choque (incluyendo choque cardiogénico).
- Obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. estenosis valvular aórtica severa).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto de miocardio.

El uso concomitante de telmisartán/amlodipino con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

##### Insuficiencia hepática

Telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Puede esperarse que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática presenten un aclaramiento reducido.

La vida media del amlodipino se prolonga y los valores del AUC son más altos en pacientes con una función hepática insuficiente; no se han establecido recomendaciones de dosis. Por consiguiente, el tratamiento con amlodipino debe iniciarse en el extremo inferior del intervalo posológico y debe tenerse precaución tanto en el tratamiento inicial como al aumentar la dosis.

Por lo tanto, telmisartán/amlodipino debe emplearse con precaución en estos pacientes.

##### Hipertensión renovascular

En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal.

##### Insuficiencia renal y trasplante renal

Cuando se emplea telmisartán/amlodipino en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio y creatinina. No se dispone de experiencia respecto a la administración de telmisartán/amlodipino en pacientes que han sufrido un trasplante renal reciente. Telmisartán y amlodipino no son dializables.

##### Hipovolemia intravascular

En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de telmisartán. Si se observa hipotensión con telmisartán/amlodipino, el paciente debe ser colocado en decúbito supino y, si fuera necesario, se le debe administrar una perfusión intravenosa de salino normal. Una vez que la presión arterial se haya estabilizado se puede continuar con el tratamiento.

##### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

#### Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), se ha asociado el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria o, raramente, fallo renal agudo (ver sección 4.8).

#### Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán.

#### Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

#### Angina inestable, infarto agudo de miocardio

No hay datos para respaldar el uso de telmisartán/amlodipino en angina inestable y durante o en un mes tras un infarto agudo de miocardio.

#### Pacientes con insuficiencia cardíaca

En un estudio a largo plazo de amlodipino controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue más alta en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo tratado con placebo (ver sección 5.1). Por consiguiente, se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluido el amlodipino, se deben usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros acontecimientos cardiovasculares y de mortalidad.

#### Pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos

En estos pacientes puede aparecer hipoglucemia bajo tratamiento con telmisartán. Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una adecuada monitorización de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos.

#### Hiperpotasemia

El uso de medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia. La hiperpotasemia puede ser mortal en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, diabéticos, pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio y/o pacientes con otros episodios clínicos concurrentes. Debe evaluarse la relación beneficio riesgo cuando se valore la posibilidad de utilizar concomitantemente medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los principales factores de riesgo a tener en cuenta en relación con la hiperpotasemia son:

- Diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad (>70 años)
- La combinación con uno o más medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio. Los medicamentos o grupos terapéuticos que pueden producir hiperpotasemia son sustitutivos de la sal que contienen

potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y trimetoprima.

- Otros episodios clínicos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la enfermedad renal (por ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (por ejemplo isquemia aguda de las extremidades, rabdomiólisis, traumatismo extenso).

Se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de potasio en suero en estos pacientes (ver sección 4.5).

#### Pacientes de edad avanzada

El aumento de la dosis de amlodipino se debe realizar con precaución en los pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### Sorbitol

Este medicamento contiene 337,28 mg de sorbitol en cada comprimido.

El sorbitol es una fuente de fructosa. Twynsta no se recomienda para el uso en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF).

#### Otras

Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con miocardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica, puede producir un infarto de miocardio o un ictus.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En los estudios clínicos no se han observado interacciones entre los dos componentes de esta combinación a dosis fijas.

#### Interacciones relacionadas con la combinación

No se han realizado estudios de interacciones.

#### *A tener en cuenta en el uso concomitante*

##### *Otros medicamentos antihipertensivos*

El efecto hipotensor de telmisartán/amlodipino puede verse incrementado por el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

##### *Medicamentos con potencial hipotensor*

En base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo este medicamento, p. ej., baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos. Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol.

##### *Corticosteroides (administración sistémica)*

Disminución del efecto antihipertensivo.

## Interacciones relacionadas con telmisartán

### Uso concomitante no recomendado

#### *Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio*

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tales como telmisartán, disminuyen la pérdida de potasio debida a los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio, como por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida, los suplementos de potasio, o los sustitutivos de la sal que contienen potasio pueden conducir a un aumento significativo de los niveles de potasio en suero. Si está indicado el uso concomitante debido a hipopotasemia documentada, deben utilizarse con precaución y debe monitorizarse con frecuencia el nivel de potasio en suero.

#### *Litio*

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo telmisartán. Si se considera necesario el uso de esta combinación, se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de litio en suero.

#### *Otros agentes antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

### Uso concomitante que requiere precaución

#### *Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos*

El tratamiento con AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con función renal alterada (por ejemplo pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y medicamentos inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

#### *Ramipril*

En un estudio la administración conjunta de telmisartán y ramipril condujo a un aumento de hasta 2,5 veces la AUC<sub>0-24</sub> y C<sub>max</sub> de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia de esta observación.

### A tener en cuenta en el uso concomitante

#### *Digoxina*

Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49 %) y en el valle de la concentración plasmática (20 %) de

digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

### Interacciones relacionadas con amlodipino

#### Uso concomitante que requiere precaución

##### *Inhibidores del CYP3A4*

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento importante de la exposición al amlodipino, lo cual produce un aumento del riesgo de hipotensión. La expresión clínica de estas variaciones farmacocinéticas puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Por consiguiente, puede ser necesario un seguimiento clínico y un ajuste de la dosis.

##### *Inductores del CYP3A4*

Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar el ajuste de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).

##### *Dantroleno (perfusión)*

En animales, se observan fibrilación ventricular mortal y colapso cardiovascular asociados a hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración concomitante de antagonistas de los canales del calcio como el amlodipino en pacientes propensos a sufrir hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

##### *Pomelo y zumo de pomelo*

No se recomienda la administración de Twynsta con pomelo o zumo de pomelo, puesto que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes y dar lugar a un aumento de los efectos hipotensores.

#### A tener en cuenta en el uso concomitante

##### *Tacrolimus*

Existe el riesgo de un aumento en los niveles de tacrolimus en sangre cuando se administra de manera concomitante con amlodipino pero el mecanismo farmacocinético de esta interacción no se entiende completamente. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere monitorizar los niveles de tacrolimus en sangre y ajustar la dosis de tacrolimus cuando sea necesario.

##### *Ciclosporina*

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otra población excepto en pacientes con trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables en la concentración mínima de ciclosporina (media 0%-40%). Se debe considerar la monitorización de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal que tomen amlodipino, y deben realizarse las reducciones necesarias en la dosis de ciclosporina.

### *Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR)*

Los inhibidores de mTOR como sirólimus, temsirólimus y everólimus son sustratos de CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición de éstos.

### *Simvastatina*

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con simvastatina 80 mg dio lugar a un aumento en la exposición a simvastatina de hasta un 77 % en comparación con simvastatina sola. Por tanto, en pacientes que reciben amlodipino, se debe limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Existen datos limitados sobre la utilización de telmisartán/amlodipino en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales con telmisartán/amlodipino.

### *Telmisartán*

No se recomienda el uso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de angiotensina II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con antagonistas de los receptores de angiotensina II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

### *Amlodipino*

No se ha establecido la seguridad del amlodipino en el embarazo.

En los estudios realizados en animales se observó toxicidad para la reproducción en dosis altas (ver sección 5.3).

### Lactancia

Amlopídino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado en un rango intercuartílico del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlopídino en los lactantes.

Puesto que no existe información relativa a la utilización de telmisartán durante la lactancia, se recomienda no administrar telmisartán/amlopídino durante este periodo y cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

### Fertilidad

No se dispone de datos de ensayos clínicos controlados con la asociación a dosis fijas o con los componentes individuales.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad reproductiva distintos con la combinación de telmisartán y amlopídino.

En estudios preclínicos, no se observaron efectos de telmisartán sobre la fertilidad masculina o femenina.

En algunos pacientes tratados con antagonistas de los canales del calcio, se han notificado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides. No se dispone de datos clínicos suficientes en relación con el posible efecto del amlopídino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas, se observaron efectos adversos sobre la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Twynsta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Los pacientes deben ser advertidos de que durante el tratamiento pueden experimentar reacciones adversas tales como síncope, somnolencia, mareo, o vértigo (ver sección 4.8). Por lo tanto, se recomienda precaución para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas tales como conducir o utilizar máquinas si experimentan estos efectos adversos.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes incluyen mareo y edema periférico. El síncope grave ocurre raramente (en menos de 1 caso por cada 1.000 pacientes).

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales (telmisartán o amlopídino) pueden también ser reacciones adversas potenciales con Twynsta, aunque no se hayan observado en ensayos clínicos o durante el período poscomercialización.

### Tabla de reacciones adversas

La seguridad y tolerancia de Twynsta ha sido evaluada en cinco estudios clínicos controlados con más de 3.500 pacientes, de los cuales más de 2.500 recibieron telmisartán en combinación con amlopídino.

Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| <b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>                    | <b>Twynsta</b>                | <b>Telmisartán</b>   | <b>Amlodipino</b>               |
|---|-------------------------------|--|---------------------------------|
| <b><i>Infecciones e infestaciones</i></b>                     |                               |  |                                 |
| Poco frecuentes   |                               | infección del tracto respiratorio superior incluyendo faringitis, sinusitis, infección del tracto urinario incluyendo cistitis |                                 |
| Raras   | cistitis                      | sepsis incluyendo desenlace mortal <sup>1</sup>  |                                 |
| <b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></b> |                               |  |                                 |
| Poco frecuentes   |                               | anemia   |                                 |
| Raras   |                               | trombocitopenia, eosinofilia   |                                 |
| Muy raras   |                               |  | leucocitopenia, trombocitopenia |
| <b><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></b>             |                               |  |                                 |
| Raras   |                               | hipersensibilidad, reacción anafiláctica   |                                 |
| Muy raras   |                               |  | hipersensibilidad               |
| <b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i></b>    |                               |  |                                 |
| Poco frecuentes   |                               | hipercalcemia  |                                 |
| Raras   |                               | hipoglucemia (en pacientes diabéticos)   |                                 |
| Muy raras   |                               |  | hiperglucemia                   |
| <b><i>Trastornos psiquiátricos</i></b>                        |                               |  |                                 |
| Poco frecuentes   |                               |  | cambios de humor                |
| Raras   | depresión, ansiedad, insomnio |  | confusión                       |
| <b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>                 |                               |  |                                 |
| Frecuentes  | mareo                         |  |                                 |

|   |   |                    |   |
|---|---|--------------------|---|
| Poco frecuentes   | somnolencia,<br>migraña,<br>cefalea,<br>parestesia                            |                    |   |
| Raras   | síncope,<br>neuropatía periférica,<br>hipoestesia,<br>disgeusia,<br>temblores |                    |   |
| Muy raras   |   |                    | síndrome<br>extrapiramidal,<br>hipertonía   |
| <b><i>Trastornos oculares</i></b>                                 |   |                    |   |
| Frecuentes  |   |                    | molestias visuales<br>(incluyendo diplopia)   |
| Poco frecuentes   |   |                    | trastornos visuales   |
| Raras   |   | molestias visuales |   |
| <b><i>Trastornos del oído y del laberinto</i></b>                 |   |                    |   |
| Poco frecuentes   | vértigo   |                    | tinnitus  |
| <b><i>Trastornos cardíacos</i></b>                                |   |                    |   |
| Poco frecuentes   | bradicardia,<br>palpitaciones   |                    |   |
| Raras   |   | taquicardia        |   |
| Muy raras   |   |                    | infarto de miocardio,<br>arritmia,<br>taquicardia ventricular,<br>fibrilación auricular |
| <b><i>Trastornos vasculares</i></b>                               |   |                    |   |
| Poco frecuentes   | hipotensión,<br>hipotensión ortostática,<br>rubor                             |                    |   |
| Muy raras   |   |                    | vasculitis  |
| <b><i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i></b> |   |                    |   |
| Poco frecuentes   | tos   | disnea             | disnea, rinitis   |
| Muy raras   | enfermedad pulmonar<br>intersticial <sup>3</sup>                              |                    |   |

| <b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>                 |  |   |  |
|---|--|---|--|
| Frecuentes  |  |   | alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)                                      |
| Poco frecuentes   | dolor abdominal, diarrea, náusea                           | flatulencia   |  |
| Raras   | vómitos, hipertrofia gingival, dispepsia, sequedad de boca | malestar del estómago   |  |
| Muy raras   |  |   | pancreatitis, gastritis  |
| <b><i>Trastornos hepatobiliares</i></b>                     |  |   |  |
| Raras   |  | función hepática anormal, trastorno hepático <sup>2</sup>                                     |  |
| Muy raras   |  |   | hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas (principalmente relacionado con colestasis)             |
| <b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></b> |  |   |  |
| Poco frecuentes   | prurito  | hiperhidrosis   | alopecia, púrpura, decoloración cutánea, hiperhidrosis   |
| Raras   | eccema, eritema, exantema                                  | angioedema (con desenlace mortal), erupción medicamentosa, erupción cutánea tóxica, urticaria |  |
| Muy raras   |  |   | angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, fotosensibilidad |
| Frecuencia no conocida                                      |  |   | necrólisis epidérmica tóxica   |

| <b><i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i></b>            |   |  |                                       |
|---|---|--|---------------------------------------|
| Frecuentes  |   |  | tumefacción en los tobillos           |
| Poco frecuentes   | artralgia, espasmos musculares (calambres en las piernas), mialagia |  |                                       |
| Raras   | dolor de espalda, dolor en las extremidades (dolor de piernas)      | dolor en los tendones (síntomas parecidos a tendinitis)                        |                                       |
| <b><i>Trastornos renales y urinarios</i></b>                                    |   |  |                                       |
| Poco frecuentes   |   | insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo                               | desórdenes de la micción, polaquiuria |
| Raras   | nocturia  |  |                                       |
| <b><i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i></b>                   |   |  |                                       |
| Poco frecuentes   | disfunción eréctil  |  | ginecomastia                          |
| <b><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i></b> |   |  |                                       |
| Frecuentes  | edema periférico  |  |                                       |
| Poco frecuentes   | astenia, dolor en el pecho, fatiga, edema                           |  | dolor                                 |
| Raras   | malestar  | enfermedad pseudogripal  |                                       |
| <b><i>Exploraciones complementarias</i></b>                                     |   |  |                                       |
| Poco frecuentes   | aumento de las enzimas hepáticas                                    | aumento de la creatinina en sangre   | aumento de peso, disminución de peso  |
| Raras   | aumento del ácido úrico en sangre                                   | aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre, disminución de la hemoglobina |                                       |

<sup>1</sup>: la reacción puede ser un hallazgo fortuito o relacionado a un mecanismo de acción actualmente no conocido.

<sup>2</sup>: la mayoría de casos de función hepática anormal/trastorno hepático procedentes de la experiencia poscomercialización con telmisartán se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses tienen mayor probabilidad de experimentar estas reacciones adversas.

<sup>3</sup>: en la experiencia poscomercialización con telmisartán se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (predominantemente neumonía intersticial y neumonía eosinofílica)

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)\*.

## 4.9 Sobredosis

### Síntomas

Cabe esperar que los signos y síntomas de la sobredosis estén en línea con los efectos farmacológicos exagerados. Se espera que las manifestaciones más destacadas en caso de sobredosis de telmisartán fueran hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo.

La sobredosis de amlodipino puede resultar en una vasodilatación periférica excesiva y una posible taquicardia refleja. Se han notificado hipotensión sistémica marcada y prolongada que puede incluir choque con desenlace fatal.

### Tratamiento

El paciente debe someterse a una monitorización estrecha y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluye la inducción del vómito y/o el lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de las sobredosis tanto de telmisartán como de amlodipino. Deben monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrolitos séricos. En caso de hipotensión el paciente debe ser colocado en decúbito supino con las extremidades elevadas, con administración rápida de sales y reposición de la volemia. Se debe iniciar tratamiento de soporte. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos de la inhibición de los canales del calcio.

En algunos casos puede ser útil realizar un lavado gástrico. En voluntarios sanos, se ha observado que el uso de carbón hasta 2 horas después de la administración de amlodipino 10 mg reduce la tasa de absorción del amlodipino.

Ni telmisartán ni amlodipino se eliminan por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y antagonistas de los canales del calcio; código ATC: C09DB04.

Twynsta es una asociación de dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: un antagonista de los receptores de la angiotensina II, telmisartán, y un inhibidor de los canales del calcio dihidropiridínico, amlodipino.

La asociación de estos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que la administración única de cada uno de los componentes. Twynsta una vez al día produce reducciones eficaces y constantes de la presión arterial dentro de las 24 horas del rango de dosis terapéutica.

### Telmisartán

Telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>), eficaz por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT<sub>1</sub>, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II. Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT<sub>1</sub>. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT<sub>1</sub>. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra una afinidad destacable por otros receptores, incluyendo los AT<sub>2</sub> y otros receptores AT menos caracterizados. El

papel funcional de estos receptores no es conocido ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartán. Telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos. Telmisartán no inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto, no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por bradiquinina.

En humanos, una dosis de 80 mg de telmisartán inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibitor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

Después de la administración de la primera dosis de telmisartán, el inicio de la actividad antihipertensiva se produce gradualmente en 3 horas. La reducción máxima de la presión arterial se alcanza generalmente a las 4-8 semanas de iniciar el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo.

El efecto antihipertensivo persiste de forma constante hasta 24 horas después de la administración, incluso durante las últimas 4 horas previas a la administración siguiente, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se confirma por mediciones de la relación valle/pico constantemente por encima del 80 %, observada después de dosis de 40 y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados con placebo. Existe una tendencia aparente de una relación entre la dosis y el tiempo a la recuperación de la presión sistólica basal. En cuanto a esto se refiere, los datos de la presión diastólica son inconsistentes.

En pacientes hipertensos, telmisartán reduce la presión arterial tanto sistólica como diastólica sin afectar a la frecuencia del pulso. La contribución del efecto diurético y natriurético del medicamento a la actividad hipotensora todavía tiene que definirse. La eficacia antihipertensiva de telmisartán es comparable a la de fármacos representativos de otras clases de antihipertensivos (tal como se demostró en ensayos clínicos en los cuales se comparó telmisartán con amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida y lisinopril).

Después de la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la presión arterial retorna gradualmente a los valores pre-tratamiento durante un periodo de varios días, sin evidencia de hipertensión de rebote.

En los ensayos clínicos, donde se comparó directamente los dos tratamientos antihipertensivos, la incidencia de tos seca fue significativamente menor en pacientes tratados con telmisartán que en aquellos tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética. Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

### Amlodipino

Amlodipino es un inhibidor del flujo de iones de calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueador de los canales lentos de calcio o antagonista de los iones de calcio) e inhibe el flujo transmembrana de los iones de calcio hacia el músculo cardíaco y el músculo liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva del amlodipino se basa en un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular que conduce a reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Datos experimentales indican que el amlodipino se une a los lugares de unión dihidropiridina y no-dihidropiridina. Amlodipino es relativamente vaso selectivo, con un mayor efecto en células del músculo liso vascular que sobre células del músculo cardíaco.

En pacientes hipertensos, la dosificación una vez al día produce reducciones clínicamente significativas de la presión arterial en las posiciones supina y erecta durante las 24 horas del día. Debido al comienzo lento de la acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración del amlodipino.

En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino resultaron en una resistencia vascular renal disminuida y en una tasa de filtración glomerular y un flujo de plasma renal eficaz aumentados, sin cambios en la fracción de filtración o proteinuria.

Amlodipino no ha sido relacionado con ningún efecto adverso metabólico o cambios en los lípidos del plasma y es adecuado para su uso en pacientes con asma, diabetes y gota.

### Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

Estudios hemodinámicos y estudios clínicos controlados basados en pruebas de ejercicio realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca clase II-IV de la NYHA, han demostrado que amlodipino no ocasiona deterioro clínico cuando se evalúan sus efectos mediante la tolerancia al ejercicio, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la sintomatología clínica.

En un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV de la NYHA, quienes recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la ECA, se demostró que amlodipino no produjo un aumento en el riesgo de mortalidad y o mortalidad y morbilidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un estudio de seguimiento, a largo plazo de amlodipino controlado con placebo (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV de la NYHA sin síntomas clínicos o resultados objetivos sugestivos de enfermedad isquémica subyacente, con dosis estables de los inhibidores de la ECA, digitálicos y diuréticos, amlodipino no tuvo ningún efecto en la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población, amlodipino fue asociado con un incremento de reportes de edema pulmonar.

### Telmisartán/Amlodipino

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, factorial de 8 semanas de duración con 1.461 pacientes con hipertensión de leve a grave (presión arterial diastólica media en reposo  $\geq 95$  y  $\leq 119$  mmHg), tratados con cada dosis combinada de Twynsta resultó en reducciones de la presión arterial diastólica y sistólica significativamente mayores y en tasas de control más altas en comparación con los respectivos componentes en monoterapia.

Twynsta mostró una reducción en la presión arterial sistólica/diastólica relacionada con la dosis en el rango terapéutico de -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) y -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). La reducción en la presión arterial diastólica de  $< 90$  mmHg se alcanzó en el 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % y el 85,3 % de los pacientes, respectivamente. Los valores están ajustados al valor basal y al país.

La mayoría del efecto antihipertensivo se alcanzó tras 2 semanas del inicio del tratamiento.

En un subconjunto de 1.050 pacientes con hipertensión de moderada a grave (PAD  $\geq 100$  mmHg) el 32,7-51,8 % respondió suficientemente a la monoterapia tanto de telmisartán como de amlodipino. Los cambios medios observados en la presión arterial sistólica/diastólica con una terapia combinada que contenía 5 mg de amlodipino (-22,2/-17,2 mmHg con 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg con 80 mg/5 mg) fueron comparables o superiores que los observados con amlodipino 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) y asociados a tasas de edema significativamente más bajas (1,4 % con 40 mg/5 mg; 0,5% con 80 mg/5 mg; 17,6 % con 10 mg de amlodipino).

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) automática realizada en un subconjunto de 562 pacientes confirmó los resultados observados en reducciones clínicas de la presión arterial sistólica y diastólica de forma consistente durante todo el periodo de dosificación de 24 horas.

En un estudio adicional multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo, controlado con activo, un total de 1.097 pacientes con hipertensión de leve a grave que no estaban controlados adecuadamente con amlodipino 5 mg recibieron Twynsta (40 mg/5 mg o 80 mg/5 mg) o amlodipino solo (5 mg o 10 mg). Tras 8 semanas de tratamiento, cada una de las combinaciones mostró superioridad estadísticamente significativa a ambas dosis de amlodipino en monoterapia en la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg con 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg frente a -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg con 5 mg y 10 mg de amlodipino) y se alcanzaron unas tasas de control de la presión arterial diastólica más altas comparado con las respectivas monoterapias (56,7 %, 63,8 % con 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg frente al 42 %, 56,7 % con 5 mg y 10 mg de amlodipino). Las tasas de edemas fueron significativamente más bajas con 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg comparado con 10 mg de amlodipino (4,4 % frente al 24,9 %, respectivamente).

En otro estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo, controlado con activo, un total de 947 pacientes con hipertensión de leve a grave que no estaban controlados adecuadamente con amlodipino 10 mg recibieron Twynsta (40 mg/10 mg o 80mg/10 mg) o amlodipino solo (10 mg). Tras 8 semanas de tratamiento, cada una de las combinaciones mostró superioridad estadísticamente significativa a la monoterapia con amlodipino en la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg frente a -7,4/-6,5 mmHg con 10 mg de amlodipino) y se alcanzó una normalización de las tasas de presión arterial diastólica más altas que comparado con la monoterapia (63,7 %, 66,5 % con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg frente al 51,1 % con 10 mg de amlodipino).

En dos estudios abiertos de seguimiento a largo plazo realizados durante otros 6 meses adicionales el efecto de Twynsta se mantuvo durante todo el periodo de estudio. Adicionalmente se demostró que

algunos pacientes no controlados adecuadamente con Twynsta 40 mg/10 mg obtuvieron reducciones adicionales de la presión arterial mediante titulación ascendente de la dosis a Twynsta 80 mg/10 mg.

La incidencia global de reacciones adversas con Twynsta en el programa de ensayos clínicos fue baja con solo un 12,7 % de pacientes tratados que experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes fueron el edema periférico y el mareo, ver también la sección 4.8. Las reacciones adversas reportadas estuvieron de acuerdo con aquéllas anticipadas de los perfiles de seguridad de los componentes telmisartán y amlodipino. No se observaron reacciones adversas nuevas o graves. Los acontecimientos relacionados con edema (edema periférico, edema generalizado y edema) fueron consistentemente más bajos en pacientes que recibieron Twynsta comparado con pacientes que recibieron 10 mg de amlodipino. En el estudio de diseño factorial las tasas de edema fueron 1,3 % con Twynsta 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg, 8,8 % con Twynsta 40 mg/10 mg y 80 mg/10 mg y 18,4 % con Amlodipino 10 mg. En pacientes no controlados con 5 mg de amlodipino las tasas de edema fueron 4,4 % para 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg y 24,9 % para 10 mg de amlodipino.

El efecto antihipertensivo de Twynsta fue similar independientemente de la edad y el sexo, y fue similar en pacientes con y sin diabetes.

No se ha estudiado el efecto de Twynsta en otra población de pacientes diferente a los hipertensos. Telmisartán ha sido estudiado en un gran estudio con 25.620 pacientes con elevado riesgo cardiovascular (ONTARGET). Amlodipino ha sido estudiado en pacientes con angina crónica estable, angina vasospástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Twynsta en todos los grupos de la población pediátrica en hipertensión (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Farmacocinética de la combinación a dosis fijas

La tasa y el grado de absorción de Twynsta son equivalentes a la biodisponibilidad de telmisartán y amlodipino cuando se administran en comprimidos individuales.

#### Absorción

La absorción de telmisartán es rápida a pesar de que la cantidad absorbida varía. La biodisponibilidad media absoluta para telmisartán es del 50 %. Cuando telmisartán se toma con alimentos, la reducción en el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) de telmisartán varía entre un 6 % (dosis de 40 mg) y un 19 % (dosis de 160 mg), aproximadamente. A las 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares tanto si telmisartán se toma en ayunas o con alimentos.

Tras la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien con niveles plasmáticos máximos entre 6-12 horas tras la administración. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta está entre el 64 % y el 80 %. La biodisponibilidad del amlodipino no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

#### Distribución

Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas (> 99,5 %), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente ( $V_{dss}$ ) medio es de aproximadamente 500 litros.

El volumen de distribución de amlodipino es aproximadamente 21 l/kg. Estudios *in vitro* han mostrado que en los pacientes hipertensos aproximadamente el 97,5 % del amlodipino circulante está unido a proteínas plasmáticas.

#### Biotransformación

Telmisartán se metaboliza por conjugación para formar el glucurónido del compuesto original. El conjugado no posee actividad farmacológica.

Amlodipino se metaboliza ampliamente (aproximadamente el 90 %) en el hígado a metabolitos inactivos.

#### Eliminación

Telmisartán se caracteriza por una declinación farmacocinética biexponencial con una semivida de eliminación terminal de > 20 horas. La concentración plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) y, en un menor grado, el área bajo la curva (AUC), aumentan desproporcionalmente con la dosis. No hay evidencia de acumulación clínicamente relevante de telmisartán tomado a la dosis recomendada. Las concentraciones plasmáticas fueron más altas en mujeres que en hombres, sin influir significativamente en la eficacia.

Después de la administración oral (e intravenosa), telmisartán es excretado casi exclusivamente en las heces principalmente como fármaco inalterado. La excreción urinaria acumulativa es el < 1 % de la dosis. El aclaramiento plasmático total ( $Cl_{\text{tot}}$ ) es elevado (1.000 ml/min aproximadamente) comparado con el flujo sanguíneo hepático (1.500 ml/min aproximadamente).

La eliminación plasmática de amlodipino es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30-50 horas con una dosificación una vez al día. Los niveles plasmáticos estacionarios se alcanzan tras la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60 % de los metabolitos del amlodipino se excretan en la orina.

#### Linealidad/Nolinealidad

No se espera que la pequeña reducción del AUC para telmisartán cause una reducción de la eficacia terapéutica. No hay una relación lineal entre las dosis y los niveles plasmáticos. La  $C_{\text{máx}}$  y en menor grado el AUC aumentan desproporcionadamente a dosis superiores a 40 mg.

Amlodipino exhibe una farmacocinética lineal.

#### Población pediátrica (menores de 18 años)

No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

#### Sexo

Se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de telmisartán, con una  $C_{\text{máx}}$  y un AUC de aproximadamente 3 y 2 veces más elevados, respectivamente, en mujeres comparado con hombres.

#### Edad avanzada

La farmacocinética de telmisartán no difiere entre los pacientes jóvenes y en pacientes de edad avanzada.

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y en individuos más jóvenes. El aclaramiento de amlodipino en pacientes de edad avanzada tiende a disminuir dando lugar a aumentos en el AUC y la semivida de eliminación.

### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave las concentraciones plasmáticas de telmisartán fueron el doble. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal en diálisis se observaron concentraciones plasmáticas más bajas. Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas en individuos con insuficiencia renal y no puede eliminarse por diálisis. La semivida de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia renal. La farmacocinética del amlodipino no se ve influenciada significativamente por la insuficiencia renal.

### Insuficiencia hepática

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de la biodisponibilidad absoluta de telmisartán hasta casi el 100 %. La semivida de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática poseen un aclaramiento de amlodipino disminuido ocasionando un aumento del AUC de aproximadamente el 40-60 %.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Debido a que los perfiles de toxicidad no clínica de telmisartán y amlodipino no se solapan no se espera una exacerbación de la toxicidad para la combinación. Esto fue confirmado en un estudio subcrónico de toxicología en ratas (13 semanas) en el que se probaron niveles de dosis de 3,2/0,8, 10/2,5 y 40/10 mg/kg de telmisartán y amlodipino.

Los datos preclínicos disponibles para los componentes de esta combinación a dosis fijas se reportan a continuación.

### Telmisartán

En estudios preclínicos de seguridad, dosis que producen una exposición comparable al rango terapéutico causaron una reducción de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), alteraciones de la hemodinámica renal (aumento de la creatinina y nitrógeno ureico en sangre), así como un aumento en el potasio sérico en animales normotensos. En perros se observaron dilatación y atrofia de túbulo renales. En ratas y perros también se detectaron lesiones de la mucosa gástrica (erosión, úlceras o inflamación). Estos efectos adversos debidos a la farmacología del compuesto conocidos de estudios preclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II se pudieron prevenir mediante la suplementación con suero oral salino.

En ambas especies, se observó un aumento de la actividad plasmática de la renina y una hipertrofia/hiperplasia de las células renales yuxtaglomerulares. Estos cambios, que son también un efecto de la clase de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no tienen relevancia clínica.

No se observó evidencia clara de un efecto teratogénico, sin embargo a niveles de dosis tóxicas de telmisartán se observó un efecto en el desarrollo postnatal de la descendencia como, por ejemplo, peso corporal inferior y retraso en abrir los ojos.

En estudios *in vitro* no hubo evidencia de mutagenicidad y actividad clastogénica relevante y no se observó evidencia de carcinogenicidad en ratas y ratones.

### Amlodipino

#### *Toxicidad para la reproducción*

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han mostrado una fecha tardía del parto, una prolongación de la duración del parto y una disminución de la supervivencia de las crías en dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada en el ser humano basada en mg/kg.

### *Afectación de la fertilidad*

No hubo ningún efecto en la fertilidad de ratas tratadas oralmente con amlodipino maleato (machos durante 64 días y hembras durante 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg de amlodipino/kg/día (aproximadamente 8 veces\* la dosis máxima recomendada para humanos de 10 mg/día en base a mg/m<sup>2</sup>).

En otro estudio en ratas en el que se trató a ratas macho con amlodipino besilato durante 30 días en una dosis similar a la dosis en humanos basada en mg/kg, se observó una disminución de la concentración plasmática de hormona foliculoestimulante y de testosterona y una disminución de la densidad del semen y del número de espermátides maduras y de células de Sertoli.

### *Carcinogénesis, mutagénesis*

Ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a concentraciones calculadas para proporcionar unos niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg diarios, no mostraron signos de carcinogenicidad. La dosis más alta (en ratones, similar a, y en ratas, dos veces mayor\* que la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg basada en mg/m<sup>2</sup>) estaba próxima a la dosis máxima tolerada en ratones pero no en ratas.

Los estudios de mutagenicidad no mostraron efectos relacionados con el fármaco a nivel génico ni cromosómico.

\*Basada en un peso del paciente de 50 kg

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sílice coloidal anhidra

Azul brillante FCF (E133)

Óxido de hierro negro (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Estearato de magnesio

Almidón de maíz

Meglumina

Celulosa microcristalina

Povidona K25

Almidón pregelatinizado (preparado a partir de almidón de maíz)

Hidróxido de sodio

Sorbitol (E420)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

Extraer los comprimidos del blíster justo antes de la administración.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de aluminio/aluminio (PA/Al/PVC/Al) que contienen 14, 28, 56, 98 comprimidos o blísters unidos perforados de aluminio/aluminio (PA/Al/PVC/Al) que contienen 30 x 1, 90 x 1 comprimidos y envases múltiples que contienen 360 comprimidos (4 packs de 90 x 1).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 7 de Octubre de 2010  
Fecha de la última renovación: 20 de Agosto de 2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

### Excipiente(s) con efecto conocido:

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

Cada comprimido contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos ovalados de dos capas, azul y blanca, con el código A4 y el logo de la compañía grabados en la capa blanca.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos:

#### Terapia de combinación

Twynsta 80 mg/10 mg está indicado en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con Twynsta 40 mg/10 mg o Twynsta 80 mg/5 mg.

#### Terapia sustitutiva

Los pacientes adultos que reciban comprimidos de telmisartán y amlodipino por separado, pueden en su lugar tomar comprimidos de Twynsta que contengan las mismas dosis de estos componentes.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis recomendada de los comprimidos de este medicamento es de un comprimido al día.

La dosis máxima recomendada es de un comprimido de 80 mg de telmisartán/10 mg de amlodipino por día. Este medicamento está indicado para tratamientos de larga duración.

No se recomienda la administración de amlodipino junto con pomelo o zumo de pomelo puesto que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes y puede dar lugar a un aumento del efecto hipotensor (ver sección 4.5).

### Terapia de combinación

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos puede administrarse a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con Twynsta 40 mg/10 mg o con Twynsta 80 mg/5 mg.

Antes de cambiar a la combinación a dosis fijas se recomienda la titulación de la dosis con los componentes individuales (p.ej. amlodipino y telmisartán). Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de monoterapia a combinación a dosis fijas.

Los pacientes tratados con 10 mg de amlodipino que experimenten cualquier reacción adversa limitante de dosis tal como edema, pueden cambiar a Twynsta 40 mg/5 mg una vez al día, reduciendo la dosis de amlodipino sin reducir la respuesta antihipertensiva global esperada.

### Terapia sustitutiva

Los pacientes que reciban comprimidos de telmisartán y amlodipino por separado, pueden en su lugar tomar comprimidos de Twynsta que contengan las mismas dosis de estos componentes en un comprimido una vez al día.

### Edad avanzada (> 65 años)

No es necesario un ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada. Hay poca información disponible en pacientes de edad muy avanzada.

Se recomiendan las pautas posológicas normales de amlodipino en los pacientes de edad avanzada, pero el aumento de la dosis debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

### Insuficiencia renal

La experiencia con pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis es limitada. Se recomienda precaución al utilizar telmisartán/amlodipino en estos pacientes ya que amlodipino y telmisartán no son dializables (ver también sección 4.4.).

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

### Insuficiencia hepática

Twynsta está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Telmisartán/amlodipino debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Para telmisartán la posología no debe superar los 40 mg una vez al día (ver sección 4.4).

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de telmisartán/amlodipino en niños de menos de 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

#### Vía oral.

Twynsta puede tomarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar Twynsta con un poco de líquido.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática grave.
- Choque (incluyendo choque cardiogénico).
- Obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. estenosis valvular aórtica severa).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto de miocardio.

El uso concomitante de telmisartán/amlodipino con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

##### Insuficiencia hepática

Telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Puede esperarse que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática presenten un aclaramiento reducido.

La vida media del amlodipino se prolonga y los valores del AUC son más altos en pacientes con una función hepática insuficiente; no se han establecido recomendaciones de dosis. Por consiguiente, el tratamiento con amlodipino debe iniciarse en el extremo inferior del intervalo posológico y debe tenerse precaución tanto en el tratamiento inicial como al aumentar la dosis.

Por lo tanto, telmisartán/amlodipino debe emplearse con precaución en estos pacientes.

##### Hipertensión renovascular

En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal (SRAA).

##### Insuficiencia renal y trasplante renal

Cuando se emplea telmisartán/amlodipino en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio y creatinina. No se dispone de experiencia respecto a la administración de telmisartán/amlodipino en pacientes que han sufrido un trasplante renal reciente. Telmisartán y amlodipino no son dializables.

##### Hipovolemia intravascular

En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de telmisartán. Si se observa hipotensión con telmisartán/amlodipino, el paciente debe ser colocado en decúbito supino y, si fuera necesario, se le debe administrar una perfusión intravenosa de salino normal. Una vez que la presión arterial se haya estabilizado se puede continuar con el tratamiento.

##### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

#### Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), se ha asociado el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria o, raramente, fallo renal agudo (ver sección 4.8).

#### Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán.

#### Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

#### Angina inestable, infarto agudo de miocardio

No hay datos para respaldar el uso de telmisartán/amlodipino en angina inestable y durante o en un mes tras un infarto agudo de miocardio.

#### Pacientes con insuficiencia cardíaca

En un estudio a largo plazo de amlodipino controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue más alta en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo tratado con placebo (ver sección 5.1). Por consiguiente, se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluido el amlodipino, se deben usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros acontecimientos cardiovasculares y de mortalidad.

#### Pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos

En estos pacientes puede aparecer hipoglucemia bajo tratamiento con telmisartán. Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una adecuada monitorización de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos.

#### Hiperpotasemia

El uso de medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia. La hiperpotasemia puede ser mortal en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, diabéticos, pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio y/o pacientes con otros episodios clínicos concurrentes. Debe evaluarse la relación beneficio riesgo cuando se valore la posibilidad de utilizar concomitantemente medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los principales factores de riesgo a tener en cuenta en relación con la hiperpotasemia son:

- Diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad (>70 años)
- La combinación con uno o más medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio. Los medicamentos o grupos terapéuticos que pueden producir hiperpotasemia son sustitutivos de la sal que contienen potasio, diuréticos

ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y trimetoprima.

- Otros episodios clínicos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la enfermedad renal (por ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (por ejemplo isquemia aguda de las extremidades, rabdomiólisis, traumatismo extenso).

Se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de potasio en suero en estos pacientes (ver sección 4.5).

#### Pacientes de edad avanzada

El aumento de la dosis de amlodipino se debe realizar con precaución en los pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### Sorbitol

Este medicamento contiene 337,28 mg de sorbitol en cada comprimido.

El sorbitol es una fuente de fructosa. Twynsta no se recomienda para el uso en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF).

#### Otras

Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con miocardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica, puede producir un infarto de miocardio o un ictus.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En los estudios clínicos no se han observado interacciones entre los dos componentes de esta combinación a dosis fijas.

#### Interacciones relacionadas con la combinación

No se han realizado estudios de interacciones.

#### *A tener en cuenta en el uso concomitante*

##### *Otros medicamentos antihipertensivos*

El efecto hipotensor de telmisartán/amlodipino puede verse incrementado por el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

##### *Medicamentos con potencial hipotensor*

En base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo este medicamento, p. ej., baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos. Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol.

##### *Corticosteroides (administración sistémica)*

Disminución del efecto antihipertensivo.

## Interacciones relacionadas con telmisartán

### Contraindicado (ver sección 4.3)

### Uso concomitante no recomendado

#### *Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio*

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tales como telmisartán, disminuyen la pérdida de potasio debida a los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio, como por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida, los suplementos de potasio, o los sustitutivos de la sal que contienen potasio pueden conducir a un aumento significativo de los niveles de potasio en suero. Si está indicado el uso concomitante debido a hipopotasemia documentada, deben utilizarse con precaución y debe monitorizarse con frecuencia el nivel de potasio en suero.

#### *Litio*

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo telmisartán. Si se considera necesario el uso de esta combinación, se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de litio en suero.

#### *Otros agentes antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

### Uso concomitante que requiere precaución

#### *Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos*

El tratamiento con AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con función renal alterada (por ejemplo pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y medicamentos inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

#### *Ramipril*

En un estudio la administración conjunta de telmisartán y ramipril condujo a un aumento de hasta 2,5 veces la  $AUC_{0-24}$  y  $C_{max}$  de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia de esta observación.

### A tener en cuenta en el uso concomitante

#### *Digoxina*

Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49 %) y en el valle de la concentración plasmática (20 %) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

### Interacciones relacionadas con amlodipino

#### Uso concomitante que requiere precaución

##### *Inhibidores del CYP3A4*

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento importante de la exposición al amlodipino, lo cual produce un aumento del riesgo de hipotensión. La expresión clínica de estas variaciones farmacocinéticas puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Por consiguiente, puede ser necesario un seguimiento clínico y un ajuste de la dosis.

##### *Inductores del CYP3A4*

Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar el ajuste de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).

##### *Dantroleno (perfusión)*

En animales, se observan fibrilación ventricular mortal y colapso cardiovascular asociados a hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración concomitante de antagonistas de los canales del calcio como el amlodipino en pacientes propensos a sufrir hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

##### *Pomelo y zumo de pomelo*

No se recomienda la administración de Twynsta con pomelo o zumo de pomelo, puesto que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes y dar lugar a un aumento de los efectos hipotensores.

### A tener en cuenta en el uso concomitante

#### *Tacrolimus*

Existe el riesgo de un aumento en los niveles de tacrolimus en sangre cuando se administra de manera concomitante con amlodipino pero el mecanismo farmacocinético de esta interacción no se entiende completamente. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere monitorizar los niveles de tacrolimus en sangre y ajustar la dosis de tacrolimus cuando sea necesario.

#### *Ciclosporina*

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otra población excepto en pacientes con trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables en la concentración mínima de ciclosporina (media 0%-40%).

Se debe considerar la monitorización de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal que tomen amlodipino, y deben realizarse las reducciones necesarias en la dosis de ciclosporina.

#### *Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR)*

Los inhibidores de mTOR como sirólimus, temsirólimus y everólimus son sustratos de CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición de éstos.

#### *Simvastatina*

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con simvastatina 80 mg dio lugar a un aumento en la exposición a simvastatina de hasta un 77 % en comparación con simvastatina sola. Por tanto, en pacientes que reciben amlodipino, se debe limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Existen datos limitados sobre la utilización de telmisartán/amlodipino en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales con telmisartán/amlodipino.

#### *Telmisartán*

No se recomienda el uso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de angiotensina II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con antagonistas de los receptores de angiotensina II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

## *Amlodipino*

No se ha establecido la seguridad del amlodipino en el embarazo.

En los estudios realizados en animales se observó toxicidad para la reproducción en dosis altas (ver sección 5.3).

### Lactancia

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado en un rango intercuartílico del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

Puesto que no existe información relativa a la utilización de telmisartán durante la lactancia, se recomienda no administrar telmisartán/amlodipino durante este periodo y cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

### Fertilidad

No se dispone de datos de ensayos clínicos controlados con la asociación a dosis fijas o con los componentes individuales.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad reproductiva distintos con la combinación de telmisartán y amlodipino.

En estudios preclínicos, no se observaron efectos de telmisartán sobre la fertilidad masculina o femenina.

En algunos pacientes tratados con antagonistas de los canales del calcio, se han notificado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides. No se dispone de datos clínicos suficientes en relación con el posible efecto del amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas, se observaron efectos adversos sobre la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Twynsta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Los pacientes deben ser advertidos de que durante el tratamiento pueden experimentar reacciones adversas tales como síncope, somnolencia, mareo, o vértigo (ver sección 4.8). Por lo tanto, se recomienda precaución para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas tales como conducir o utilizar máquinas si experimentan estos efectos adversos.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes incluyen mareo y edema periférico. El síncope grave ocurre raramente (en menos de 1 caso por cada 1.000 pacientes).

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales (telmisartán o amlodipino) pueden también ser reacciones adversas potenciales con Twynsta, aunque no se hayan observado en ensayos clínicos o durante el período poscomercialización.

### Tabla de reacciones adversas

La seguridad y tolerancia de Twynsta ha sido evaluada en cinco estudios clínicos controlados con más de 3.500 pacientes, de los cuales más de 2.500 recibieron telmisartán en combinación con amlodipino.

Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| <b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>                    | <b>Twynsta</b> | <b>Telmisartán</b>   | <b>Amlodipino</b>               |
|---|----------------|--|---------------------------------|
| <b><i>Infecciones e infestaciones</i></b>                     |                |  |                                 |
| Poco frecuentes   |                | infección del tracto respiratorio superior incluyendo faringitis, sinusitis, infección del tracto urinario incluyendo cistitis |                                 |
| Raras   | cistitis       | sepsis incluyendo desenlace mortal <sup>1</sup>  |                                 |
| <b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></b> |                |  |                                 |
| Poco frecuentes   |                | anemia   |                                 |
| Raras   |                | trombocitopenia, eosinofilia   |                                 |
| Muy raras   |                |  | leucocitopenia, trombocitopenia |
| <b><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></b>             |                |  |                                 |
| Raras   |                | hipersensibilidad, reacción anafiláctica   |                                 |
| Muy raras   |                |  | hipersensibilidad               |
| <b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i></b>    |                |  |                                 |
| Poco frecuentes   |                | hipercalcemia  |                                 |
| Raras   |                | hipoglucemia (en pacientes diabéticos)   |                                 |
| Muy raras   |                |  | hiperglucemia                   |
| <b><i>Trastornos psiquiátricos</i></b>                        |                |  |                                 |
| Poco frecuentes   |                |  | cambios de humor                |

|   |   |                    |   |
|---|---|--------------------|---|
| Raras   | depresión,<br>ansiedad,<br>insomnio   |                    | confusión   |
| <b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>                     |   |                    |   |
| Frecuentes  | mareo   |                    |   |
| Poco frecuentes   | somnolencia,<br>migraña,<br>cefalea,<br>parestesia                            |                    |   |
| Raras   | síncope,<br>neuropatía periférica,<br>hipoestesia,<br>disgeusia,<br>temblores |                    |   |
| Muy raras   |   |                    | síndrome<br>extrapiramidal,<br>hipertonía   |
| <b><i>Trastornos oculares</i></b>                                 |   |                    |   |
| Frecuentes  |   |                    | molestias visuales<br>(incluyendo diplopia)   |
| Poco frecuentes   |   |                    | trastornos visuales   |
| Raras   |   | molestias visuales |   |
| <b><i>Trastornos del oído y del laberinto</i></b>                 |   |                    |   |
| Poco frecuentes   | vértigo   |                    | tinnitus  |
| <b><i>Trastornos cardíacos</i></b>                                |   |                    |   |
| Poco frecuentes   | bradicardia,<br>palpitaciones   |                    |   |
| Raras   |   | taquicardia        |   |
| Muy raras   |   |                    | infarto de miocardio,<br>arritmia,<br>taquicardia ventricular,<br>fibrilación auricular |
| <b><i>Trastornos vasculares</i></b>                               |   |                    |   |
| Poco frecuentes   | hipotensión,<br>hipotensión ortostática,<br>rubor                             |                    |   |
| Muy raras   |   |                    | vasculitis  |
| <b><i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i></b> |   |                    |   |
| Poco frecuentes   | tos   | disnea             | disnea, rinitis   |

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| Muy raras   | enfermedad pulmonar intersticial <sup>3</sup>              |   |  |
| <b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>                 |  |   |  |
| Frecuentes  |  |   | alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)                                      |
| Poco frecuentes   | dolor abdominal, diarrea, náusea                           | flatulencia   |  |
| Raras   | vómitos, hipertrofia gingival, dispepsia, sequedad de boca | malestar del estómago   |  |
| Muy raras   |  |   | pancreatitis, gastritis  |
| <b><i>Trastornos hepatobiliares</i></b>                     |  |   |  |
| Raras   |  | función hepática anormal, trastorno hepático <sup>2</sup>                                     |  |
| Muy raras   |  |   | hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas (principalmente relacionado con colestasis)             |
| <b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></b> |  |   |  |
| Poco frecuentes   | prurito  | hiperhidrosis   | alopecia, púrpura, decoloración cutánea, hiperhidrosis   |
| Raras   | eccema, eritema, exantema                                  | angioedema (con desenlace mortal), erupción medicamentosa, erupción cutánea tóxica, urticaria |  |
| Muy raras   |  |   | angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, fotosensibilidad |
| Frecuencia no conocida                                      |  |   | necrólisis epidérmica tóxica   |

| <b><i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i></b>            |   |  |                                       |
|---|---|--|---------------------------------------|
| Frecuentes  |   |  | tumefacción en los tobillos           |
| Poco frecuentes   | artralgia, espasmos musculares (calambres en las piernas), mialagia |  |                                       |
| Raras   | dolor de espalda, dolor en las extremidades (dolor de piernas)      | dolor en los tendones (síntomas parecidos a tendinitis)                        |                                       |
| <b><i>Trastornos renales y urinarios</i></b>                                    |   |  |                                       |
| Poco frecuentes   |   | insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo                               | desórdenes de la micción, polaquiuria |
| Raras   | nocturia  |  |                                       |
| <b><i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i></b>                   |   |  |                                       |
| Poco frecuentes   | disfunción eréctil  |  | ginecomastia                          |
| <b><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i></b> |   |  |                                       |
| Frecuentes  | edema periférico  |  |                                       |
| Poco frecuentes   | astenia, dolor en el pecho, fatiga, edema                           |  | dolor                                 |
| Raras   | malestar  | enfermedad pseudogripal  |                                       |
| <b><i>Exploraciones complementarias</i></b>                                     |   |  |                                       |
| Poco frecuentes   | aumento de las enzimas hepáticas                                    | aumento de la creatinina en sangre   | aumento de peso, disminución de peso  |
| Raras   | aumento del ácido úrico en sangre                                   | aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre, disminución de la hemoglobina |                                       |

<sup>1</sup>: la reacción puede ser un hallazgo fortuito o relacionado a un mecanismo de acción actualmente no conocido.

<sup>2</sup>: la mayoría de casos de función hepática anormal/trastorno hepático procedentes de la experiencia poscomercialización con telmisartán se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses tienen mayor probabilidad de experimentar estas reacciones adversas.

<sup>3</sup>: en la experiencia poscomercialización con telmisartán se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (predominantemente neumonía intersticial y neumonía eosinofílica)

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)\*.

## 4.9 Sobredosis

### Síntomas

Cabe esperar que los signos y síntomas de la sobredosis estén en línea con los efectos farmacológicos exagerados. Se espera que las manifestaciones más destacadas en caso de sobredosis de telmisartán fueran hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo.

La sobredosis de amlodipino puede resultar en una vasodilatación periférica excesiva y una posible taquicardia refleja. Se han notificado hipotensión sistémica marcada y prolongada que puede incluir choque con desenlace fatal.

### Tratamiento

El paciente debe someterse a una monitorización estrecha y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluye la inducción del vómito y/o el lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de las sobredosis tanto de telmisartán como de amlodipino. Deben monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrolitos séricos. En caso de hipotensión el paciente debe ser colocado en decúbito supino con las extremidades elevadas, con administración rápida de sales y reposición de la volemia. Se debe iniciar tratamiento de soporte. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos de la inhibición de los canales del calcio.

En algunos casos puede ser útil realizar un lavado gástrico. En voluntarios sanos, se ha observado que el uso de carbón hasta 2 horas después de la administración de amlodipino 10 mg reduce la tasa de absorción del amlodipino.

Ni telmisartán ni amlodipino se eliminan por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y antagonistas de los canales del calcio; código ATC: C09DB04.

Twynsta es una asociación de dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: un antagonista de los receptores de la angiotensina II, telmisartán, y un inhibidor de los canales del calcio dihidropiridínico, amlodipino.

La asociación de estos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que la administración única de cada uno de los componentes. Twynsta una vez al día produce reducciones eficaces y constantes de la presión arterial dentro de las 24 horas del rango de dosis terapéutica.

### Telmisartán

Telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>), eficaz por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT<sub>1</sub>, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II. Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT<sub>1</sub>. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT<sub>1</sub>. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra una afinidad destacable por otros receptores, incluyendo los AT<sub>2</sub> y otros receptores AT menos caracterizados. El

papel funcional de estos receptores no es conocido ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartán. Telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos. Telmisartán no inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto, no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por bradiquinina.

En humanos, una dosis de 80 mg de telmisartán inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibitor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

Después de la administración de la primera dosis de telmisartán, el inicio de la actividad antihipertensiva se produce gradualmente en 3 horas. La reducción máxima de la presión arterial se alcanza generalmente a las 4-8 semanas de iniciar el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo.

El efecto antihipertensivo persiste de forma constante hasta 24 horas después de la administración, incluso durante las últimas 4 horas previas a la administración siguiente, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se confirma por mediciones de la relación valle/pico constantemente por encima del 80 %, observada después de dosis de 40 y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados con placebo. Existe una tendencia aparente de una relación entre la dosis y el tiempo a la recuperación de la presión sistólica basal. En cuanto a esto se refiere, los datos de la presión diastólica son inconsistentes.

En pacientes hipertensos, telmisartán reduce la presión arterial tanto sistólica como diastólica sin afectar a la frecuencia del pulso. La contribución del efecto diurético y natriurético del medicamento a la actividad hipotensora todavía tiene que definirse. La eficacia antihipertensiva de telmisartán es comparable a la de fármacos representativos de otras clases de antihipertensivos (tal como se demostró en ensayos clínicos en los cuales se comparó telmisartán con amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida y lisinopril).

Después de la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la presión arterial retorna gradualmente a los valores pre-tratamiento durante un periodo de varios días, sin evidencia de hipertensión de rebote.

En los ensayos clínicos, donde se comparó directamente los dos tratamientos antihipertensivos, la incidencia de tos seca fue significativamente menor en pacientes tratados con telmisartán que en aquellos tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética. Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

### Amlodipino

Amlodipino es un inhibidor del flujo de iones de calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueador de los canales lentos de calcio o antagonista de los iones de calcio) e inhibe el flujo transmembrana de los iones de calcio hacia el músculo cardíaco y el músculo liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva del amlodipino se basa en un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular que conduce a reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Datos experimentales indican que el amlodipino se une a los lugares de unión dihidropiridina y no-dihidropiridina. Amlodipino es relativamente vaso selectivo, con un mayor efecto en células del músculo liso vascular que sobre células del músculo cardíaco.

En pacientes hipertensos, la dosificación una vez al día produce reducciones clínicamente significativas de la presión arterial en las posiciones supina y erecta durante las 24 horas del día. Debido al comienzo lento de la acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración del amlodipino.

En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino resultaron en una resistencia vascular renal disminuida y en una tasa de filtración glomerular y un flujo de plasma renal eficaz aumentados, sin cambios en la fracción de filtración o proteinuria.

Amlodipino no ha sido relacionado con ningún efecto adverso metabólico o cambios en los lípidos del plasma y es adecuado para su uso en pacientes con asma, diabetes y gota.

### Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

Estudios hemodinámicos y estudios clínicos controlados basados en pruebas de ejercicio realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca clase II-IV de la NYHA, han demostrado que amlodipino no ocasiona deterioro clínico cuando se evalúan sus efectos mediante la tolerancia al ejercicio, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la sintomatología clínica.

En un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV de la NYHA, quienes recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la ECA, se demostró que amlodipino no produjo un aumento en el riesgo de mortalidad y o mortalidad y morbilidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un estudio de seguimiento, a largo plazo de amlodipino controlado con placebo (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV de la NYHA sin síntomas clínicos o resultados objetivos sugestivos de enfermedad isquémica subyacente, con dosis estables de los inhibidores de la ECA, digitálicos y diuréticos, amlodipino no tuvo ningún efecto en la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población, amlodipino fue asociado con un incremento de reportes de edema pulmonar.

### Telmisartán/Amlodipino

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, factorial de 8 semanas de duración con 1.461 pacientes con hipertensión de leve a grave (presión arterial diastólica media en reposo  $\geq 95$  y  $\leq 119$  mmHg), tratados con cada dosis combinada de Twynsta resultó en reducciones de la presión arterial diastólica y sistólica significativamente mayores y en tasas de control más altas en comparación con los respectivos componentes en monoterapia.

Twynsta mostró una reducción en la presión arterial sistólica/diastólica relacionada con la dosis en el rango terapéutico de -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) y -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). La reducción en la presión arterial diastólica de  $< 90$  mmHg se alcanzó en el 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % y el 85,3 % de los pacientes, respectivamente. Los valores están ajustados al valor basal y al país.

La mayoría del efecto antihipertensivo se alcanzó tras 2 semanas del inicio del tratamiento.

En un subconjunto de 1.050 pacientes con hipertensión de moderada a grave (PAD  $\geq 100$  mmHg) el 32,7-51,8 % respondió suficientemente a la monoterapia tanto de telmisartán como de amlodipino. Los cambios medios observados en la presión arterial sistólica/diastólica con una terapia combinada que contenía 5 mg de amlodipino (-22,2/-17,2 mmHg con 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg con 80 mg/5 mg) fueron comparables o superiores que los observados con amlodipino 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) y asociados a tasas de edema significativamente más bajas (1,4 % con 40 mg/5 mg; 0,5 % con 80 mg/5 mg; 17,6 % con 10 mg de amlodipino).

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) automática realizada en un subconjunto de 562 pacientes confirmó los resultados observados en reducciones clínicas de la presión arterial sistólica y diastólica de forma consistente durante todo el periodo de dosificación de 24 horas.

En un estudio adicional multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo, controlado con activo, un total de 1.097 pacientes con hipertensión de leve a grave que no estaban controlados adecuadamente con amlodipino 5 mg recibieron Twynsta (40 mg/5 mg o 80 mg/5 mg) o amlodipino solo (5 mg o 10 mg). Tras 8 semanas de tratamiento, cada una de las combinaciones mostró superioridad estadísticamente significativa a ambas dosis de amlodipino en monoterapia en la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg con 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg frente a -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg con 5 mg y 10 mg de amlodipino) y se alcanzaron unas tasas de control de la presión arterial diastólica más altas comparado con las respectivas monoterapias (56,7 %, 63,8 % con 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg frente al 42 %, 56,7 % con 5 mg y 10 mg de amlodipino). Las tasas de edemas fueron significativamente más bajas con 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg comparado con 10 mg de amlodipino (4,4 % frente al 24,9 %, respectivamente).

En otro estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo, controlado con activo, un total de 947 pacientes con hipertensión de leve a grave que no estaban controlados adecuadamente con amlodipino 10 mg recibieron Twynsta (40 mg/10 mg o 80mg/10 mg) o amlodipino solo (10 mg). Tras 8 semanas de tratamiento, cada una de las combinaciones mostró superioridad estadísticamente significativa a la monoterapia con amlodipino en la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg frente a -7,4/-6,5 mmHg con 10 mg de amlodipino) y se alcanzó una normalización de las tasas de presión arterial diastólica más altas que comparado con la monoterapia (63,7 %, 66,5 % con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg frente al 51,1 % con 10 mg de amlodipino).

En dos estudios abiertos de seguimiento a largo plazo realizados durante otros 6 meses adicionales el efecto de Twynsta se mantuvo durante todo el periodo de estudio. Adicionalmente se demostró que

algunos pacientes no controlados adecuadamente con Twynsta 40 mg/10 mg obtuvieron reducciones adicionales de la presión arterial mediante titulación ascendente de la dosis a Twynsta 80 mg/10 mg.

La incidencia global de reacciones adversas con Twynsta en el programa de ensayos clínicos fue baja con solo un 12,7 % de pacientes tratados que experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes fueron el edema periférico y el mareo, ver también la sección 4.8. Las reacciones adversas reportadas estuvieron de acuerdo con aquéllas anticipadas de los perfiles de seguridad de los componentes telmisartán y amlodipino. No se observaron reacciones adversas nuevas o graves. Los acontecimientos relacionados con edema (edema periférico, edema generalizado y edema) fueron consistentemente más bajos en pacientes que recibieron Twynsta comparado con pacientes que recibieron 10 mg de amlodipino. En el estudio de diseño factorial las tasas de edema fueron 1,3 % con Twynsta 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg, 8,8 % con Twynsta 40 mg/10 mg y 80 mg/10 mg y 18,4 % con Amlodipino 10 mg. En pacientes no controlados con 5 mg de amlodipino las tasas de edema fueron 4,4 % para 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg y 24,9 % para 10 mg de amlodipino.

El efecto antihipertensivo de Twynsta fue similar independientemente de la edad y el sexo, y fue similar en pacientes con y sin diabetes.

No se ha estudiado el efecto de Twynsta en otra población de pacientes diferente a los hipertensos. Telmisartán ha sido estudiado en un gran estudio con 25.620 pacientes con elevado riesgo cardiovascular (ONTARGET). Amlodipino ha sido estudiado en pacientes con angina crónica estable, angina vasospástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Twynsta en todos los grupos de la población pediátrica en hipertensión (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Farmacocinética de la combinación a dosis fijas

La tasa y el grado de absorción de Twynsta son equivalentes a la biodisponibilidad de telmisartán y amlodipino cuando se administran en comprimidos individuales.

#### Absorción

La absorción de telmisartán es rápida a pesar de que la cantidad absorbida varía. La biodisponibilidad media absoluta para telmisartán es del 50 %. Cuando telmisartán se toma con alimentos, la reducción en el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) de telmisartán varía entre un 6 % (dosis de 40 mg) y un 19 % (dosis de 160 mg), aproximadamente. A las 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares tanto si telmisartán se toma en ayunas o con alimentos.

Tras la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien con niveles plasmáticos máximos entre 6-12 horas tras la administración. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta está entre el 64 % y el 80 %. La biodisponibilidad del amlodipino no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

#### Distribución

Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas (> 99,5 %), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente ( $V_{dss}$ ) medio es de aproximadamente 500 litros.

El volumen de distribución de amlodipino es aproximadamente 21 l/kg. Estudios *in vitro* han mostrado que en los pacientes hipertensos aproximadamente el 97,5 % del amlodipino circulante está unido a proteínas plasmáticas.

#### Biotransformación

Telmisartán se metaboliza por conjugación para formar el glucurónido del compuesto original. El conjugado no posee actividad farmacológica.

Amlodipino se metaboliza ampliamente (aproximadamente el 90 %) en el hígado a metabolitos inactivos.

#### Eliminación

Telmisartán se caracteriza por una declinación farmacocinética biexponencial con una semivida de eliminación terminal de > 20 horas. La concentración plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) y, en un menor grado, el área bajo la curva (AUC), aumentan desproporcionalmente con la dosis. No hay evidencia de acumulación clínicamente relevante de telmisartán tomado a la dosis recomendada. Las concentraciones plasmáticas fueron más altas en mujeres que en hombres, sin influir significativamente en la eficacia.

Después de la administración oral (e intravenosa), telmisartán es excretado casi exclusivamente en las heces principalmente como fármaco inalterado. La excreción urinaria acumulativa es el < 1 % de la dosis. El aclaramiento plasmático total ( $Cl_{\text{tot}}$ ) es elevado (1.000 ml/min aproximadamente) comparado con el flujo sanguíneo hepático (1.500 ml/min aproximadamente).

La eliminación plasmática de amlodipino es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30-50 horas con una dosificación una vez al día. Los niveles plasmáticos estacionarios se alcanzan tras la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60 % de los metabolitos del amlodipino se excretan en la orina.

#### Linealidad/Nolinealidad

No se espera que la pequeña reducción del AUC para telmisartán cause una reducción de la eficacia terapéutica. No hay una relación lineal entre las dosis y los niveles plasmáticos. La  $C_{\text{máx}}$  y en menor grado el AUC aumentan desproporcionadamente a dosis superiores a 40 mg.

Amlodipino exhibe una farmacocinética lineal.

#### Población pediátrica (menores de 18 años)

No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

#### Sexo

Se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de telmisartán, con una  $C_{\text{máx}}$  y un AUC de aproximadamente 3 y 2 veces más elevados, respectivamente, en mujeres comparado con hombres.

#### Edad avanzada

La farmacocinética de telmisartán no difiere entre los pacientes jóvenes y en pacientes de edad avanzada.

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y en individuos más jóvenes. El aclaramiento de amlodipino en pacientes de edad avanzada tiende a disminuir dando lugar a aumentos en el AUC y la semivida de eliminación.

### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave las concentraciones plasmáticas de telmisartán fueron el doble. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal en diálisis se observaron concentraciones plasmáticas más bajas. Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas en individuos con insuficiencia renal y no puede eliminarse por diálisis. La semivida de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia renal. La farmacocinética del amlodipino no se ve influenciada significativamente por la insuficiencia renal.

### Insuficiencia hepática

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de la biodisponibilidad absoluta de telmisartán hasta casi el 100 %. La semivida de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática poseen un aclaramiento de amlodipino disminuido ocasionando un aumento del AUC de aproximadamente el 40-60 %.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Debido a que los perfiles de toxicidad no clínica de telmisartán y amlodipino no se solapan no se espera una exacerbación de la toxicidad para la combinación. Esto fue confirmado en un estudio subcrónico de toxicología en ratas (13 semanas) en el que se probaron niveles de dosis de 3,2/0,8, 10/2,5 y 40/10 mg/kg de telmisartán y amlodipino.

Los datos preclínicos disponibles para los componentes de esta combinación a dosis fijas se reportan a continuación.

### Telmisartán

En estudios preclínicos de seguridad, dosis que producen una exposición comparable al rango terapéutico causaron una reducción de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), alteraciones de la hemodinámica renal (aumento de la creatinina y nitrógeno ureico en sangre), así como un aumento en el potasio sérico en animales normotensos. En perros se observaron dilatación y atrofia de túbulo renales. En ratas y perros también se detectaron lesiones de la mucosa gástrica (erosión, úlceras o inflamación). Estos efectos adversos debidos a la farmacología del compuesto conocidos de estudios preclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II se pudieron prevenir mediante la suplementación con suero oral salino.

En ambas especies, se observó un aumento de la actividad plasmática de la renina y una hipertrofia/hiperplasia de las células renales yuxtaglomerulares. Estos cambios, que son también un efecto de la clase de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no tienen relevancia clínica.

No se observó evidencia clara de un efecto teratógeno, sin embargo a niveles de dosis tóxicas de telmisartán se observó un efecto en el desarrollo postnatal de la descendencia como, por ejemplo, peso corporal inferior y retraso en abrir los ojos.

En estudios *in vitro* no hubo evidencia de mutagenicidad y actividad clastogénica relevante y no se observó evidencia de carcinogenicidad en ratas y ratones.

### Amlodipino

#### *Toxicidad para la reproducción*

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han mostrado una fecha tardía del parto, una prolongación de la duración del parto y una disminución de la supervivencia de las crías en dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada en el ser humano basada en mg/kg.

### *Afectación de la fertilidad*

No hubo ningún efecto en la fertilidad de ratas tratadas oralmente con amlodipino maleato (machos durante 64 días y hembras durante 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg de amlodipino/kg/día (aproximadamente 8 veces\* la dosis máxima recomendada para humanos de 10 mg/día en base a mg/m<sup>2</sup>).

En otro estudio en ratas en el que se trató a ratas macho con amlodipino besilato durante 30 días en una dosis similar a la dosis en humanos basada en mg/kg, se observó una disminución de la concentración plasmática de hormona foliculoestimulante y de testosterona y una disminución de la densidad del semen y del número de espermátides maduras y de células de Sertoli.

### *Carcinogénesis, mutagénesis*

Ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a concentraciones calculadas para proporcionar unos niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg diarios, no mostraron signos de carcinogenicidad. La dosis más alta (en ratones, similar a, y en ratas, dos veces mayor\* que la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg basada en mg/m<sup>2</sup>) estaba próxima a la dosis máxima tolerada en ratones pero no en ratas.

Los estudios de mutagenicidad no mostraron efectos relacionados con el fármaco a nivel génico ni cromosómico.

\*Basada en un peso del paciente de 50 kg

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sílice coloidal anhidra  
Azul brillante FCF (E133)  
Óxido de hierro negro (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Estearato de magnesio  
Almidón de maíz  
Meglumina  
Celulosa microcristalina  
Povidona K25  
Almidón pregelatinizado (preparado a partir de almidón de maíz)  
Hidróxido de sodio  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.  
Extraer los comprimidos del blíster justo antes de la administración.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de aluminio/aluminio (PA/Al/PVC/Al) que contienen 14, 28, 56, 98 comprimidos o blísters unidos perforados de aluminio/aluminio (PA/Al/PVC/Al) que contienen 30 x 1, 90 x 1 comprimidos y envases múltiples que contienen 360 comprimidos (4 packs de 90 x 1).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 7 de Octubre de 2010  
Fecha de la última renovación: 20 de Agosto de 2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Cartonaje – 40 mg/5 mg**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sorbitol (E420).  
Para mayor información consultar el prospecto.

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

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

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Twynsta 40 mg/5 mg

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC: {número} [código del producto]

SN: {número} [número de serie]

NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Estuche intermedio del envase múltiple de 360 comprimidos (4 packs de 90 x 1 comprimidos)-sin blue box – 40 mg/5 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sorbitol (E420).  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

90 comprimidos  
Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Twynsta 40 mg/5 mg

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC: {número} [código del producto]

SN: {número} [número de serie]

NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Etiqueta exterior del envase múltiple de 360 comprimidos (4 packs de 90 x 1 comprimidos) unidos-incluyendo la blue box – 40 mg/5 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sorbitol (E420).  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase múltiple que comprende 4 packs, cada uno contiene 90 x 1 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Twynsta 40 mg/5 mg

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC: {número} [código del producto]

SN: {número} [número de serie]

NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**Blister unidosis de 10 comprimidos – 40 mg/5 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Cartonaje – 40 mg/10 mg**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sorbitol (E420).  
Para mayor información consultar el prospecto.

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

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

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Twynsta 40 mg/10 mg

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC: {número} [código del producto]

SN: {número} [número de serie]

NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Estuche intermedio del envase múltiple de 360 comprimidos (4 packs de 90 x 1 comprimidos)-sin blue box – 40 mg/10 mg**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sorbitol (E420).  
Para mayor información consultar el prospecto.

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

90 comprimidos  
Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Twynsta 40 mg/10 mg

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC: {número} [código del producto]

SN: {número} [número de serie]

NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Etiqueta exterior del envase múltiple de 360 comprimidos (4 packs de 90 x 1 comprimidos) unidos-incluyendo la blue box – 40 mg/10 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sorbitol (E420).  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase múltiple que comprende 4 packs, cada uno contiene 90 x 1 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Twynsta 40 mg/10 mg

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC: {número} [código del producto]

SN: {número} [número de serie]

NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**Blister unidosis de 10 comprimidos – 40 mg/10 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Cartonaje – 80 mg/5 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sorbitol (E420).  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

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

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Twynsta 80 mg/5 mg

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC: {número} [código del producto]

SN: {número} [número de serie]

NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Estuche intermedio del envase múltiple de 360 comprimidos (4 packs de 90 x 1 comprimidos)-sin blue box – 80 mg/5 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sorbitol (E420).  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

90 comprimidos  
Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Twynsta 80 mg/5 mg

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC: {número} [código del producto]

SN: {número} [número de serie]

NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Etiqueta exterior del envase múltiple de 360 comprimidos (4 packs de 90 x 1 comprimidos) unidos-incluyendo la blue box – 80 mg/5 mg**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sorbitol (E420).  
Para mayor información consultar el prospecto.

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase múltiple que comprende 4 packs, cada uno contiene 90 x 1 comprimidos

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Twynsta 80 mg/5 mg

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC: {número} [código del producto]

SN: {número} [número de serie]

NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**Blister unidosis de 10 comprimidos – 80 mg/5 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Cartonaje – 80 mg/10 mg**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sorbitol (E420).  
Para mayor información consultar el prospecto.

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

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

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Twynsta 80 mg/10 mg

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC: {número} [código del producto]

SN: {número} [número de serie]

NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Estuche intermedio del envase múltiple de 360 comprimidos (4 packs de 90 x 1 comprimidos)-sin blue box – 80 mg/10 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sorbitol (E420).  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

90 comprimidos  
Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Twynsta 80 mg/10 mg

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC: {número} [código del producto]

SN: {número} [número de serie]

NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Etiqueta exterior del envase múltiple de 360 comprimidos (4 packs de 90 x 1 comprimidos) unidos-incluyendo la blue box – 80 mg/10 mg**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sorbitol (E420).  
Para mayor información consultar el prospecto.

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase múltiple que comprende 4 packs, cada uno contiene 90 x 1 comprimidos

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Twynsta 80 mg/10 mg

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC: {número} [código del producto]

SN: {número} [número de serie]

NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**Blister de 7 comprimidos – 80 mg/10 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**Blister unidosis de 10 comprimidos – 80 mg/10 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos  
telmisartán/amlodipino

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos Telmisartán / amlodipino

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Twynsta y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Twynsta
3. Cómo tomar Twynsta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Twynsta
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Twynsta y para qué se utiliza

Los comprimidos de Twynsta contienen dos principios activos, telmisartán y amlodipino. Ambos principios activos ayudan a controlar la tensión arterial elevada:

- Telmisartán pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina II. La angiotensina II es una sustancia producida en su organismo que provoca que sus vasos sanguíneos se estrechen, aumentando por tanto su tensión arterial. Telmisartán bloquea el efecto de la angiotensina II.
- Amlodipino pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas del calcio. Amlodipino impide que el calcio pase a la pared de sus vasos sanguíneos evitando que sus vasos sanguíneos estén rígidos.

Esto quiere decir que ambos principios activos trabajan conjuntamente para evitar que sus vasos sanguíneos estén rígidos. Como resultado, los vasos sanguíneos se relajan y la tensión arterial disminuye.

**Twynsta se utiliza para** el tratamiento de la tensión arterial elevada

- en pacientes adultos cuya tensión arterial no está suficientemente controlada con amlodipino solo.
- en pacientes adultos que ya reciben telmisartán y amlodipino en comprimidos separados y que por comodidad desean tomar en su lugar las mismas dosis en un solo comprimido.

La tensión arterial elevada, si no se trata, puede dañar los vasos sanguíneos de diversos órganos, lo cual en ocasiones puede provocar un ataque al corazón, fallo del corazón o del riñón, ictus o ceguera. Habitualmente no hay síntomas de tensión arterial elevada antes de que el daño ocurra. Por lo tanto, es importante controlar de forma periódica la presión arterial para comprobar que se encuentra dentro del rango normal.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Twynsta

### No tome Twynsta

- si es alérgico a telmisartán o amlodipino o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a otros medicamentos del tipo dihidropiridina (un tipo de antagonistas del calcio).
- si está embarazada de más de 3 meses. (En cualquier caso, es mejor evitar tomar Twynsta también al inicio de su embarazo - ver sección “Embarazo”).
- si tiene problemas graves en el hígado u obstrucción biliar (problemas de drenaje de la bilis desde el hígado y la vesícula biliar).
- si tiene un estrechamiento de la válvula cardíaca aórtica (estenosis aórtica) o un choque cardiogénico (trastorno en el que el corazón no puede suministrar sangre suficiente al cuerpo).
- si tiene insuficiencia cardíaca después de un ataque al corazón.
- si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren.

Si cualquiera de lo anteriormente mencionado le ocurre, comuníquese a su médico o farmacéutico antes de tomar Twynsta.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Twynsta si padece o ha padecido alguno de los siguientes trastornos o enfermedades:

- Enfermedad o trasplante de riñón.
- Estrechamiento de los vasos sanguíneos de uno o ambos riñones (estenosis de la arteria renal).
- Enfermedad del hígado.
- Problemas de corazón.
- Niveles elevados de aldosterona (que conducen a retención de agua y sal en el cuerpo junto con desequilibrio de varios minerales de la sangre).
- Tensión arterial baja (hipotensión), que puede presentarse si está usted deshidratado (pérdida excesiva de agua corporal) o padece deficiencia de sales debido a un tratamiento con diuréticos, dieta baja en sodio, diarrea o vómitos.
- Niveles elevados de potasio en la sangre.
- Diabetes.
- Estrechamiento de la aorta (estenosis aórtica).
- Dolor de pecho asociado al corazón en reposo o con esfuerzo mínimo (angina de pecho inestable).
- Después de un ataque al corazón ocurrido en las últimas cuatro semanas.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Twynsta:

- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
  - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
  - aliskiren.Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares. Ver también “No tome Twynsta”.
- si es una persona de edad avanzada y es necesario aumentarle la dosis.

En caso de cirugía o anestesia usted debe comunicar a su doctor que está tomando Twynsta.

## Niños y adolescentes

Twynsta no está recomendado en niños y adolescentes hasta 18 años.

## Otros medicamentos y Twynsta

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Su médico puede necesitar cambiar la dosis de esos otros medicamentos o tomar otras precauciones. En algunos casos, es posible que deba interrumpir el uso de alguno de estos medicamentos, especialmente si está utilizando alguno de los medicamentos indicados a continuación:

- Medicamentos que contienen litio para el tratamiento de algunos tipos de depresión.
- Medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio en sangre tales como sustitutos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio (determinados diuréticos).
- Antagonistas de los receptores de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados “No tome Twynsta” y “Advertencias y precauciones”).
- AINEs (antiinflamatorios no esteroideos, p. ej. ácido acetilsalicílico o ibuprofeno), heparina, inmunosupresores (p. ej. ciclosporina o tacrolimus) y el antibiótico trimetoprima.
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos).
- Hipérico.
- Dantroleno (perfusión para las anomalías intensas de la temperatura corporal).
- Medicamentos utilizados para alterar el funcionamiento del sistema inmunitario (p. ej., sirólimus, temsirólimus y everólimus).
- Medicamentos usados para el VIH/SIDA (p. ej. ritonavir) o para el tratamiento de infecciones por hongos (p. ej. ketoconazol).
- Diltiazem (medicamento para el corazón).
- Simvastatina para tratar niveles elevados de colesterol.
- Digoxina.

Al igual que otros medicamentos que disminuyen la tensión arterial, el efecto de Twynsta puede disminuirse al utilizar AINEs (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, p. ej. ácido acetilsalicílico o ibuprofeno) o corticosteroides.

Twynsta puede aumentar la capacidad de otros medicamentos para disminuir la tensión arterial o de medicamentos que potencialmente pueden disminuir la tensión arterial (p. ej. baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos).

## Toma de Twynsta con alimentos y bebidas

La disminución en la tensión arterial se puede ver agravada por el alcohol. Usted puede notar este efecto como mareo al incorporarse.

No debe consumir pomelo ni zumo de pomelo cuando tome Twynsta. Esto se debe al hecho de que el pomelo y el zumo de pomelo pueden dar lugar a un aumento de los niveles en sangre del principio activo amlodipino en algunos pacientes y pueden aumentar el efecto de disminución de la tensión arterial de Twynsta.

## Embarazo y lactancia

### Embarazo

Debe informar a su médico si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Twynsta antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada, y le recomendará tomar otro medicamento en lugar de Twynsta. No se recomienda utilizar Twynsta al inicio del embarazo y en ningún caso debe

administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

#### Lactancia

Se ha demostrado que amlodipino pasa a la leche materna en pequeñas cantidades.

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia. No se recomienda administrar Twynsta a mujeres durante este periodo y su médico puede decidir administrarle un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Algunos pacientes pueden sentir efectos adversos como desvanecimiento, sensación de sueño, mareo o una sensación de vértigo al tratarse de la tensión arterial elevada. Si experimenta alguno de estos efectos no conduzca ni utilice maquinaria.

#### **Twynsta contiene sorbitol**

Este medicamento contiene 168,64 mg de sorbitol en cada comprimido.

#### **Twynsta contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **3. Cómo tomar Twynsta**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de un comprimido al día. Intente tomar un comprimido cada día a la misma hora.

Extraiga su comprimido de Twynsta del blíster justo antes de tomárselo.

Puede tomar Twynsta con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse con un poco de agua u otra bebida no alcohólica.

Si su hígado no funciona correctamente, la dosis habitual no debe superar un comprimido de 40 mg/5 mg o un comprimido de 40 mg/10 mg una vez al día.

#### **Si toma más Twynsta del que debe**

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico o con el servicio de urgencias del hospital más próximo. Puede ser que usted experimente una bajada de la tensión arterial y latidos rápidos del corazón. También se han comunicado casos de ritmo del corazón lento, mareo, disminución de la función del riñón incluyendo fallo del riñón, tensión arterial baja marcada y prolongada incluyendo shock y muerte.

#### **Si olvidó tomar Twynsta**

Si olvida tomar el medicamento, tome la dosis tan pronto como lo recuerde y continúe como antes. Si no toma su comprimido un día, tome su dosis normal al día siguiente. **No tome** una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

## **Si interrumpe el tratamiento con Twynsta**

Es importante que usted tome Twynsta todos los días hasta que su doctor le indique lo contrario. Si usted tiene la impresión de que el efecto de Twynsta es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte a su doctor o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Algunos efectos adversos pueden ser graves y requieren de atención médica inmediata:**

Si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas, debe visitar a su médico inmediatamente:

Sepsis (frecuentemente llamada “infección de la sangre”, es una infección de todo el organismo con fiebre elevada y sensación de estar gravemente enfermo), hinchazón rápida de la piel y las mucosas (angioedema); estos efectos adversos son raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) pero son extremadamente graves y los pacientes deben dejar de tomar el medicamento y visitar a su médico inmediatamente. Si estos efectos adversos no son tratados, pueden ser mortales. Se ha observado un aumento de la incidencia de sepsis con telmisartán solo; sin embargo, no se puede descartar para Twynsta.

### **Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

Mareo, hinchazón de los tobillos (edema).

### **Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

Sensación de sueño, migraña, dolor de cabeza, sensación de hormigueo o adormecimiento de las manos o pies, sensación de vértigo, ritmo del corazón lento, palpitaciones (conciencia de su latido del corazón), tensión arterial baja (hipotensión), mareo al levantarse (hipotensión ortostática), rubor, tos, dolor de estómago (dolor abdominal), diarrea, náusea, picores, dolor de las articulaciones, espasmos de los músculos, dolor muscular, incapacidad de tener una erección, debilidad, dolor de pecho, cansancio, hinchazón (edema), aumento de los niveles de las enzimas hepáticas.

### **Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):**

Infección de la vejiga urinaria, sensación de tristeza (depresión), ansiedad, dificultad para dormirse, aturdimiento, daño de los nervios de las manos o los pies, sensación del tacto disminuida, alteraciones del gusto, temblores, vómitos, encías engrosadas, molestias del abdomen, sequedad de boca, eccema (una alteración de la piel), rojez en la piel, exantema, dolor de espalda, dolor de piernas, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, malestar, aumento de los niveles de ácido úrico en sangre.

### **Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):**

Cicatrización progresiva del tejido pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial [principalmente neumonía del intersticio y neumonía con exceso de eosinófilos]).

Los siguientes efectos adversos se han observado con los componentes telmisartán o amlodipino y pueden ocurrir también con Twynsta:

### Telmisartán

Se han descrito adicionalmente los siguientes efectos adversos en pacientes que toman telmisartán sólo:

#### **Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

Infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio superior (p. ej. dolor de garganta, sinusitis, resfriado común), deficiencia de células rojas de la sangre (anemia), niveles de potasio en sangre elevados, falta de aliento, hinchazón, aumento de la sudoración, daño del riñón incluyendo una repentina imposibilidad del riñón para funcionar, niveles de creatinina elevados.

#### **Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):**

Aumento de ciertas células blancas de la sangre (eosinofilia), bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia), reacción alérgica (p. ej. exantema, picores, dificultades para respirar, sibilancias, hinchazón de la cara o tensión arterial baja), niveles bajos de azúcar en sangre (en pacientes diabéticos), alteraciones de la visión, ritmo del corazón rápido, malestar de estómago, función del hígado alterada, urticaria, exantema medicamentoso, inflamación de los tendones, enfermedad pseudogripal (por ejemplo dolor muscular, malestar general), disminución de la hemoglobina (una proteína de la sangre), aumento de los niveles de creatinina fosfocinasa en sangre.

La mayoría de casos de función hepática anormal y trastorno hepático procedentes de la experiencia poscomercialización con telmisartán se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses son más propensos a experimentar este efecto adverso.

### Amlodipino

Se han descrito adicionalmente los siguientes efectos adversos en pacientes que toman amlodipino sólo:

#### **Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

Alteración de los hábitos intestinales, diarrea, estreñimiento, molestias visuales, visión doble, hinchazón en los tobillos.

#### **Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

Cambios de humor, alteraciones de la visión, pitidos en el oído, falta de aliento, estornudos/rinitis, pérdida de pelo, moratones poco habituales y sangrado (daño en las células rojas de la sangre), decoloración de la piel, aumento de la sudoración, dificultad al orinar, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, engrandecimiento de los senos en hombres, dolor, aumento de peso, disminución de peso.

#### **Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):**

Confusión.

#### **Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):**

Disminución del número de células blancas de la sangre (leucopenia), bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia), reacción alérgica (p. ej. exantema, picores, dificultades para respirar, sibilancias, hinchazón de la cara o tensión arterial baja), exceso de azúcar en sangre, tics incontrolables o movimientos bruscos, ataque al corazón, latido del corazón irregular, inflamación de los vasos sanguíneos, inflamación del páncreas, inflamación de la capa mucosa del estómago (gastritis), inflamación del hígado, ictericia, aumento de los niveles de enzimas hepáticas acompañado de ictericia, hinchazón rápida de la piel y la mucosa (angioedema), reacciones de la piel graves, urticaria, reacciones alérgicas graves con erupciones con ampollas en la piel y en las membranas mucosas (dermatitis exfoliativa, Síndrome Stevens-Johnson), aumento de la sensibilidad de la piel al sol, aumento de la tensión muscular.

**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):**

Reacciones alérgicas graves con erupciones con ampollas en la piel y en las membranas mucosas (necrólisis epidérmica tóxica).

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de Twynsta**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Debe conservar su medicamento en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad. Extraiga su comprimido de Twynsta del blíster justo antes de tomárselo.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

**6. Contenido del envase e información adicional****Composición de Twynsta**

- Los principios activos son telmisartán y amlodipino.  
Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).
- Los demás componentes son sílice coloidal anhidra, azul brillante FCF (E133), óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro amarillo (E172), estearato de magnesio, almidón de maíz, meglumina, celulosa microcristalina, povidona K25, almidón pregelatinizado preparado a partir de almidón de maíz, hidróxido de sodio, sorbitol (E420).

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos son comprimidos ovalados de dos capas, azul y blanca, con el código A1 y el logo de la compañía grabados en la capa blanca.

Twynsta está disponible en un estuche que contiene 14, 28, 56, 98 comprimidos en blísters de aluminio/aluminio o que contiene 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimidos en blísters unidosis perforados de aluminio/aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

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

**Responsable de la fabricación**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.  
KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemania

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Prospecto: información para el usuario

### Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos Telmisartán / amlodipino

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Twynsta y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Twynsta
3. Cómo tomar Twynsta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Twynsta
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Twynsta y para qué se utiliza

Los comprimidos de Twynsta contienen dos principios activos, telmisartán y amlodipino. Ambos principios activos ayudan a controlar la tensión arterial elevada:

- Telmisartán pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina II. La angiotensina II es una sustancia producida en su organismo que provoca que sus vasos sanguíneos se estrechen, aumentando por tanto su tensión arterial. Telmisartán bloquea el efecto de la angiotensina II.
- Amlodipino pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas del calcio. Amlodipino impide que el calcio pase a la pared de sus vasos sanguíneos evitando que sus vasos sanguíneos estén rígidos.

Esto quiere decir que ambos principios activos trabajan conjuntamente para evitar que sus vasos sanguíneos estén rígidos. Como resultado, los vasos sanguíneos se relajan y la tensión arterial disminuye.

**Twynsta se utiliza para** el tratamiento de la tensión arterial elevada

- en pacientes adultos cuya tensión arterial no está suficientemente controlada con amlodipino solo.
- en pacientes adultos que ya reciben telmisartán y amlodipino en comprimidos separados y que por comodidad desean tomar en su lugar las mismas dosis en un solo comprimido.

La tensión arterial elevada, si no se trata, puede dañar los vasos sanguíneos de diversos órganos, lo cual en ocasiones puede provocar un ataque al corazón, fallo del corazón o del riñón, ictus o ceguera. Habitualmente no hay síntomas de tensión arterial elevada antes de que el daño ocurra. Por lo tanto, es importante controlar de forma periódica la presión arterial para comprobar que se encuentra dentro del rango normal.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Twynsta

### No tome Twynsta

- si es alérgico a telmisartán o amlodipino o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a otros medicamentos del tipo dihidropiridina (un tipo de antagonistas del calcio).
- si está embarazada de más de 3 meses. (En cualquier caso, es mejor evitar tomar Twynsta también al inicio de su embarazo - ver sección “Embarazo”).
- si tiene problemas graves en el hígado u obstrucción biliar (problemas de drenaje de la bilis desde el hígado y la vesícula biliar).
- si tiene un estrechamiento de la válvula cardíaca aórtica (estenosis aórtica) o un choque cardiogénico (trastorno en el que el corazón no puede suministrar sangre suficiente al cuerpo).
- si tiene insuficiencia cardíaca después de un ataque al corazón.
- si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren.

Si cualquiera de lo anteriormente mencionado le ocurre, comuníquese a su médico o farmacéutico antes de tomar Twynsta.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Twynsta si padece o ha padecido alguno de los siguientes trastornos o enfermedades:

- Enfermedad o trasplante de riñón.
- Estrechamiento de los vasos sanguíneos de uno o ambos riñones (estenosis de la arteria renal).
- Enfermedad del hígado.
- Problemas de corazón.
- Niveles elevados de aldosterona (que conducen a retención de agua y sal en el cuerpo junto con desequilibrio de varios minerales de la sangre).
- Tensión arterial baja (hipotensión), que puede presentarse si está usted deshidratado (pérdida excesiva de agua corporal) o padece deficiencia de sales debido a un tratamiento con diuréticos, dieta baja en sodio, diarrea o vómitos.
- Niveles elevados de potasio en la sangre.
- Diabetes.
- Estrechamiento de la aorta (estenosis aórtica).
- Dolor de pecho asociado al corazón en reposo o con esfuerzo mínimo (angina de pecho inestable).
- Después de un ataque al corazón ocurrido en las últimas cuatro semanas.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Twynsta:

- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
  - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
  - aliskiren.Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares. Ver “No tome Twynsta”.
- si es una persona de edad avanzada y es necesario aumentarle la dosis.

En caso de cirugía o anestesia usted debe comunicar a su doctor que está tomando Twynsta.

## Niños y adolescentes

Twynsta no está recomendado en niños y adolescentes hasta 18 años.

## Otros medicamentos y Twynsta

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Su médico puede necesitar cambiar la dosis de esos otros medicamentos o tomar otras precauciones. En algunos casos, es posible que deba interrumpir el uso de alguno de estos medicamentos, especialmente si está utilizando alguno de los medicamentos indicados a continuación:

- Medicamentos que contienen litio para el tratamiento de algunos tipos de depresión.
- Medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio en sangre tales como sustitutos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio (determinados diuréticos).
- Antagonistas de los receptores de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados “No tome Twynsta” y “Advertencias y precauciones”).
- AINEs (antiinflamatorios no esteroideos, p. ej. ácido acetilsalicílico o ibuprofeno), heparina, inmunosupresores (p. ej. ciclosporina o tacrolimus) y el antibiótico trimetoprima.
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos).
- Hipérico.
- Dantroleno (perfusión para las anomalías intensas de la temperatura corporal).
- Medicamentos utilizados para alterar el funcionamiento del sistema inmunitario (p. ej., sirólimus, temsirólimus y everólimus).
- Medicamentos usados para el VIH/SIDA (p. ej. ritonavir) o para el tratamiento de infecciones por hongos (p. ej. ketoconazol).
- Diltiazem (medicamento para el corazón).
- Simvastatina para tratar niveles elevados de colesterol.
- Digoxina.

Al igual que otros medicamentos que disminuyen la tensión arterial, el efecto de Twynsta puede disminuirse al utilizar AINEs (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, p. ej. ácido acetilsalicílico o ibuprofeno) o corticosteroides.

Twynsta puede aumentar la capacidad de otros medicamentos para disminuir la tensión arterial o de medicamentos que potencialmente pueden disminuir la tensión arterial (p. ej. baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos).

## Toma de Twynsta con alimentos y bebidas

La disminución en la tensión arterial se puede ver agravada por el alcohol. Usted puede notar este efecto como mareo al incorporarse.

No debe consumir pomelo ni zumo de pomelo cuando tome Twynsta. Esto se debe al hecho de que el pomelo y el zumo de pomelo pueden dar lugar a un aumento de los niveles en sangre del principio activo amlodipino en algunos pacientes y pueden aumentar el efecto de disminución de la tensión arterial de Twynsta.

## Embarazo y lactancia

### Embarazo

Debe informar a su médico si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Twynsta antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada, y le recomendará tomar otro medicamento en lugar de Twynsta. No se recomienda utilizar Twynsta al inicio del embarazo y en ningún caso debe

administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

### Lactancia

Se ha demostrado que amlodipino pasa a la leche materna en pequeñas cantidades.

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia. No se recomienda administrar Twynsta a mujeres durante este periodo y su médico puede decidir administrar un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Algunos pacientes pueden sentir efectos adversos como desvanecimiento, sensación de sueño, mareo o una sensación de vértigo al tratarse de la tensión arterial elevada. Si experimenta alguno de estos efectos no conduzca ni utilice maquinaria.

### **Twynsta contiene sorbitol**

Este medicamento contiene 168,64 mg de sorbitol en cada comprimido.

### **Twynsta contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar Twynsta**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de un comprimido al día. Intente tomar un comprimido cada día a la misma hora.

Extraiga su comprimido de Twynsta del blíster justo antes de tomárselo.

Puede tomar Twynsta con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse con un poco de agua u otra bebida no alcohólica.

Si su hígado no funciona correctamente, la dosis habitual no debe superar un comprimido de 40 mg/5 mg o un comprimido de 40 mg/10 mg una vez al día.

### **Si toma más Twynsta del que debe**

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico o con el servicio de urgencias del hospital más próximo. Puede ser que usted experimente una bajada de la tensión arterial y latidos rápidos del corazón. También se han comunicado casos de ritmo del corazón lento, mareo, disminución de la función del riñón incluyendo fallo del riñón, tensión arterial baja marcada y prolongada incluyendo shock y muerte.

### **Si olvidó tomar Twynsta**

Si olvida tomar el medicamento, tome la dosis tan pronto como lo recuerde y continúe como antes. Si no toma su comprimido un día, tome su dosis normal al día siguiente. **No tome** una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

## **Si interrumpe el tratamiento con Twynsta**

Es importante que usted tome Twynsta todos los días hasta que su doctor le indique lo contrario. Si usted tiene la impresión de que el efecto de Twynsta es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte a su doctor o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Algunos efectos adversos pueden ser graves y requieren de atención médica inmediata:**

Si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas, debe visitar a su médico inmediatamente:

Sepsis (frecuentemente llamada “infección de la sangre”, es una infección grave de todo el organismo con fiebre elevada y sensación de estar gravemente enfermo), hinchazón rápida de la piel y las mucosas (angioedema); estos efectos adversos son raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) pero son extremadamente graves y los pacientes deben dejar de tomar el medicamento y visitar a su médico inmediatamente. Si estos efectos adversos no son tratados, pueden ser mortales. Se ha observado un aumento de la incidencia de sepsis con telmisartán solo; sin embargo, no se puede descartar para Twynsta.

### **Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

Mareo, hinchazón de los tobillos (edema).

### **Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

Sensación de sueño, migraña, dolor de cabeza, sensación de hormigueo o adormecimiento de las manos o pies, sensación de vértigo, ritmo del corazón lento, palpitaciones (conciencia de su latido del corazón), tensión arterial baja (hipotensión), mareo al levantarse (hipotensión ortostática), rubor, tos, dolor de estómago (dolor abdominal), diarrea, náusea, picores, dolor de las articulaciones, espasmos de los músculos, dolor muscular, incapacidad de tener una erección, debilidad, dolor de pecho, cansancio, hinchazón (edema), aumento de los niveles de las enzimas hepáticas.

### **Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):**

Infección de la vejiga urinaria, sensación de tristeza (depresión), ansiedad, dificultad para dormirse, aturdimiento, daño de los nervios de las manos o los pies, sensación del tacto disminuida, alteraciones del gusto, temblores, vómitos, encías engrosadas, molestias del abdomen, sequedad de boca, eccema (una alteración de la piel), rojez en la piel, exantema, dolor de espalda, dolor de piernas, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, malestar, aumento de los niveles de ácido úrico en sangre.

### **Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):**

Cicatrización progresiva del tejido pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial [principalmente neumonía del intersticio y neumonía con exceso de eosinófilos]).

Los siguientes efectos adversos se han observado con los componentes telmisartán o amlodipino y pueden ocurrir también con Twynsta:

### Telmisartán

Se han descrito adicionalmente los siguientes efectos adversos en pacientes que toman telmisartán sólo:

#### **Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

Infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio superior (p. ej. dolor de garganta, sinusitis, resfriado común), deficiencia de células rojas de la sangre (anemia), niveles de potasio en sangre elevados, falta de aliento, hinchazón, aumento de la sudoración, daño del riñón incluyendo una repentina imposibilidad del riñón para funcionar, niveles de creatinina elevados.

#### **Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):**

Sepsis (Aumento de ciertas células blancas de la sangre (eosinofilia), bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia), reacción alérgica (p. ej. exantema, picores, dificultades para respirar, sibilancias, hinchazón de la cara o tensión arterial baja), niveles bajos de azúcar en sangre (en pacientes diabéticos), alteraciones de la visión, ritmo del corazón rápido, malestar de estómago, función del hígado alterada, urticaria, exantema medicamentoso, inflamación de los tendones, enfermedad pseudogripal (por ejemplo dolor muscular, malestar general), disminución de la hemoglobina (una proteína de la sangre), aumento de los niveles de creatinina fosfocinasa en sangre.

La mayoría de casos de función hepática anormal y trastorno hepático procedentes de la experiencia poscomercialización con telmisartán se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses son más propensos a experimentar este efecto adverso.

### Amlodipino

Se han descrito adicionalmente los siguientes efectos adversos en pacientes que toman amlodipino sólo:

#### **Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

Alteración de los hábitos intestinales, diarrea, estreñimiento, molestias visuales, visión doble, hinchazón en los tobillos.

#### **Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

Cambios de humor, alteraciones de la visión, pitidos en el oído, falta de aliento, estornudos/rinitis, pérdida de pelo, moratones poco habituales y sangrado (daño en las células rojas de la sangre), decoloración de la piel, aumento de la sudoración, dificultad al orinar, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, engrandecimiento de los senos en hombres, dolor, aumento de peso, disminución de peso.

#### **Efectos adversos raros pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):**

Confusión.

#### **Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):**

Disminución del número de células blancas de la sangre (leucopenia), bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia), reacción alérgica (p. ej. exantema, picores, dificultades para respirar, sibilancias, hinchazón de la cara o tensión arterial baja), exceso de azúcar en sangre, tics incontrolables o movimientos bruscos, ataque al corazón, latido del corazón irregular, inflamación de los vasos sanguíneos, inflamación del páncreas, inflamación de la capa mucosa del estómago (gastritis), inflamación del hígado, ictericia, aumento de los niveles de enzimas hepáticas acompañado de ictericia, hinchazón rápida de la piel y la mucosa (angioedema), reacciones de la piel graves, urticaria, reacciones alérgicas graves con erupciones con ampollas en la piel y en las membranas mucosas (dermatitis exfoliativa, Síndrome Stevens-Johnson), aumento de la sensibilidad de la piel al sol, aumento de la tensión muscular.

**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):**

Reacciones alérgicas graves con erupciones con ampollas en la piel y en las membranas mucosas (necrólisis epidérmica tóxica).

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de Twynsta**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Debe conservar su medicamento en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad. Extraiga su comprimido de Twynsta del blíster justo antes de tomárselo.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

**6. Contenido del envase e información adicional****Composición de Twynsta**

- Los principios activos son telmisartán y amlodipino.  
Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).
- Los demás componentes son sílice coloidal anhidra, azul brillante FCF (E133), óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro amarillo (E172), estearato de magnesio, almidón de maíz, meglumina, celulosa microcristalina, povidona K25, almidón pregelatinizado preparado a partir de almidón de maíz, hidróxido de sodio, sorbitol (E420).

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos son comprimidos ovalados de dos capas, azul y blanca, con el código A2 y el logo de la compañía grabados en la capa blanca.

Twynsta está disponible en un estuche que contiene 14, 28, 56, 98 comprimidos en blísters de aluminio/aluminio o que contiene 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimidos en blísters unidosis perforados de aluminio/aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

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

**Responsable de la fabricación**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.  
KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemania

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Prospecto: información para el usuario

### Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos

Telmisartán / amlodipino

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Twynsta y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Twynsta
3. Cómo tomar Twynsta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Twynsta
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Twynsta y para qué se utiliza

Los comprimidos de Twynsta contienen dos principios activos, telmisartán y amlodipino. Ambos principios activos ayudan a controlar la tensión arterial elevada:

- Telmisartán pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina II. La angiotensina II es una sustancia producida en su organismo que provoca que sus vasos sanguíneos se estrechen, aumentando por tanto su tensión arterial. Telmisartán bloquea el efecto de la angiotensina II.
- Amlodipino pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas del calcio. Amlodipino impide que el calcio pase a la pared de sus vasos sanguíneos evitando que sus vasos sanguíneos estén rígidos.

Esto quiere decir que ambos principios activos trabajan conjuntamente para evitar que sus vasos sanguíneos estén rígidos. Como resultado, los vasos sanguíneos se relajan y la tensión arterial disminuye.

**Twynsta se utiliza para** el tratamiento de la tensión arterial elevada

- en pacientes adultos cuya tensión arterial no está suficientemente controlada con amlodipino solo.
- en pacientes adultos que ya reciben telmisartán y amlodipino en comprimidos separados y que por comodidad desean tomar en su lugar las mismas dosis en un solo comprimido.

La tensión arterial elevada, si no se trata, puede dañar los vasos sanguíneos de diversos órganos, lo cual en ocasiones puede provocar un ataque al corazón, fallo del corazón o del riñón, ictus o ceguera. Habitualmente no hay síntomas de tensión arterial elevada antes de que el daño ocurra. Por lo tanto, es importante controlar de forma periódica la presión arterial para comprobar que se encuentra dentro del rango normal.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Twynsta

### No tome Twynsta

- si es alérgico a telmisartán o amlodipino o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a otros medicamentos del tipo dihidropiridina (un tipo de antagonistas del calcio).
- si está embarazada de más de 3 meses. (En cualquier caso, es mejor evitar tomar Twynsta también al inicio de su embarazo - ver sección “Embarazo”).
- si tiene problemas graves en el hígado u obstrucción biliar (problemas de drenaje de la bilis desde el hígado y la vesícula biliar).
- si tiene un estrechamiento de la válvula cardíaca aórtica (estenosis aórtica) o un choque cardiogénico (trastorno en el que el corazón no puede suministrar sangre suficiente al cuerpo).
- si tiene insuficiencia cardíaca después de un ataque al corazón.
- si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren.

Si cualquiera de lo anteriormente mencionado le ocurre, comuníquese a su médico o farmacéutico antes de tomar Twynsta.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Twynsta si padece o ha padecido alguno de los siguientes trastornos o enfermedades:

- Enfermedad o trasplante de riñón.
- Estrechamiento de los vasos sanguíneos de uno o ambos riñones (estenosis de la arteria renal).
- Enfermedad del hígado.
- Problemas de corazón.
- Niveles elevados de aldosterona (que conducen a retención de agua y sal en el cuerpo junto con desequilibrio de varios minerales de la sangre).
- Tensión arterial baja (hipotensión), que puede presentarse si está usted deshidratado (pérdida excesiva de agua corporal) o padece deficiencia de sales debido a un tratamiento con diuréticos, dieta baja en sodio, diarrea o vómitos.
- Niveles elevados de potasio en la sangre.
- Diabetes.
- Estrechamiento de la aorta (estenosis aórtica).
- Dolor de pecho asociado al corazón en reposo o con esfuerzo mínimo (angina de pecho inestable).
- Después de un ataque al corazón ocurrido en las últimas cuatro semanas.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Twynsta:

- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
  - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
  - aliskiren.Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares. Ver también “No tome Twynsta”.
- si es una persona de edad avanzada y es necesario aumentarle la dosis.

En caso de cirugía o anestesia usted debe comunicar a su doctor que está tomando Twynsta.

## Niños y adolescentes

Twynsta no está recomendado en niños y adolescentes hasta 18 años.

## Otros medicamentos y Twynsta

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Su médico puede necesitar cambiar la dosis de esos otros medicamentos o tomar otras precauciones. En algunos casos, es posible que deba interrumpir el uso de alguno de estos medicamentos, especialmente si está utilizando alguno de los medicamentos indicados a continuación:

- Medicamentos que contienen litio para el tratamiento de algunos tipos de depresión.
- Medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio en sangre tales como sustitutos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio (determinados diuréticos).
- Antagonistas de los receptores de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados “No tome Twynsta” y “Advertencias y precauciones”).
- AINEs (antiinflamatorios no esteroideos, p. ej. ácido acetilsalicílico o ibuprofeno), heparina, inmunosupresores (p. ej. ciclosporina o tacrolimus) y el antibiótico trimetoprima.
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos).
- Hipérico.
- Dantroleno (perfusión para las anomalías intensas de la temperatura corporal).
- Medicamentos utilizados para alterar el funcionamiento del sistema inmunitario (p. ej., sirólimus, temsirólimus y everólimus).
- Medicamentos usados para el VIH/SIDA (p. ej. ritonavir) o para el tratamiento de infecciones por hongos (p. ej. ketoconazol).
- Diltiazem (medicamento para el corazón).
- Simvastatina para tratar niveles elevados de colesterol.
- Digoxina.

Al igual que otros medicamentos que disminuyen la tensión arterial, el efecto de Twynsta puede disminuirse al utilizar AINEs (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, p. ej. ácido acetilsalicílico o ibuprofeno) o corticosteroides.

Twynsta puede aumentar la capacidad de otros medicamentos para disminuir la tensión arterial o de medicamentos que potencialmente pueden disminuir la tensión arterial (p. ej. baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos).

## Toma de Twynsta con alimentos y bebidas

La disminución en la tensión arterial se puede ver agravada por el alcohol. Usted puede notar este efecto como mareo al incorporarse.

No debe consumir pomelo ni zumo de pomelo cuando tome Twynsta. Esto se debe al hecho de que el pomelo y el zumo de pomelo pueden dar lugar a un aumento de los niveles en sangre del principio activo amlodipino en algunos pacientes y pueden aumentar el efecto de disminución de la tensión arterial de Twynsta.

## Embarazo y lactancia

### Embarazo

Debe informar a su médico si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Twynsta antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada, y le recomendará tomar otro medicamento en lugar de Twynsta. No se recomienda utilizar Twynsta al inicio del embarazo y en ningún caso debe

administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

### Lactancia

Se ha demostrado que amlodipino pasa a la leche materna en pequeñas cantidades.

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia. No se recomienda administrar Twynsta a mujeres durante este periodo y su médico puede decidir administrar un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Algunos pacientes pueden sentir efectos adversos como desvanecimiento, sensación de sueño, mareo o una sensación de vértigo al tratarse de la tensión arterial elevada. Si experimenta alguno de estos efectos no conduzca ni utilice maquinaria.

### **Twynsta contiene sorbitol**

Este medicamento contiene 337,28 mg de sorbitol en cada comprimido.

El sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha indicado que usted padece una intolerancia a ciertos azúcares, o se le ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, consulte usted con su médico antes de tomar este medicamento.

### **Twynsta contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar Twynsta**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de un comprimido al día. Intente tomar un comprimido cada día a la misma hora.

Extraiga su comprimido de Twynsta del blíster justo antes de tomárselo.

Puede tomar Twynsta con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse con un poco de agua u otra bebida no alcohólica.

Si su hígado no funciona correctamente, la dosis habitual no debe superar un comprimido de 40 mg/5 mg o un comprimido de 40 mg/10 mg una vez al día.

### **Si toma más Twynsta del que debe**

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico o con el servicio de urgencias del hospital más próximo. Puede ser que usted experimente una bajada de la tensión arterial y latidos rápidos del corazón. También se han comunicado casos de ritmo del corazón lento, mareo, disminución de la función del riñón incluyendo fallo del riñón, tensión arterial baja marcada y prolongada incluyendo shock y muerte.

## **Si olvidó tomar Twynsta**

Si olvida tomar el medicamento, tome la dosis tan pronto como lo recuerde y continúe como antes. Si no toma su comprimido un día, tome su dosis normal al día siguiente. **No tome** una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

## **Si interrumpe el tratamiento con Twynsta**

Es importante que usted tome Twynsta todos los días hasta que su doctor le indique lo contrario. Si usted tiene la impresión de que el efecto de Twynsta es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte a su doctor o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Algunos efectos adversos pueden ser graves y requieren de atención médica inmediata:**

Si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas, debe visitar a su médico inmediatamente:

Sepsis (frecuentemente llamada “infección de la sangre”, es una infección de todo el organismo con fiebre elevada y sensación de estar gravemente enfermo), hinchazón rápida de la piel y las mucosas (angioedema); estos efectos adversos son raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) pero son extremadamente graves y los pacientes deben dejar de tomar el medicamento y visitar a su médico inmediatamente. Si estos efectos adversos no son tratados, pueden ser mortales. Se ha observado un aumento de la incidencia de sepsis con telmisartán solo; sin embargo, no se puede descartar para Twynsta.

### **Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

Mareo, hinchazón de los tobillos (edema).

### **Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

Sensación de sueño, migraña, dolor de cabeza, sensación de hormigueo o adormecimiento de las manos o pies, sensación de vértigo, ritmo del corazón lento, palpitaciones (conciencia de su latido del corazón), tensión arterial baja (hipotensión), mareo al levantarse (hipotensión ortostática), rubor, tos, dolor de estómago (dolor abdominal), diarrea, náusea, picores, dolor de las articulaciones, espasmos de los músculos, dolor muscular, incapacidad de tener una erección, debilidad, dolor de pecho, cansancio, hinchazón (edema), aumento de los niveles de las enzimas hepáticas.

### **Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):**

Infección de la vejiga urinaria, sensación de tristeza (depresión), ansiedad, dificultad para dormirse, aturdimiento, daño de los nervios de las manos o los pies, sensación del tacto disminuida, alteraciones del gusto, temblores, vómitos, encías engrosadas, molestias del abdomen, sequedad de boca, eccema (una alteración de la piel), rojez en la piel, exantema, dolor de espalda, dolor de piernas, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, malestar, aumento de los niveles de ácido úrico en sangre.

**Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):**

Cicatrización progresiva del tejido pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial [principalmente neumonía del intersticio y neumonía con exceso de eosinófilos]).

Los siguientes efectos adversos se han observado con los componentes telmisartán o amlodipino y pueden ocurrir también con Twynsta:

Telmisartán

Se han descrito adicionalmente los siguientes efectos adversos en pacientes que toman telmisartán sólo:

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

Infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio superior (p. ej. dolor de garganta, sinusitis, resfriado común), deficiencia de células rojas de la sangre (anemia), niveles de potasio en sangre elevados, falta de aliento, hinchazón, aumento de la sudoración, daño del riñón incluyendo una repentina imposibilidad del riñón para funcionar, niveles de creatinina elevados.

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):**

Aumento de ciertas células blancas de la sangre (eosinofilia), bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia), reacción alérgica (p. ej. exantema, picores, dificultades para respirar, sibilancias, hinchazón de la cara o tensión arterial baja), niveles bajos de azúcar en sangre (en pacientes diabéticos), alteraciones de la visión, ritmo del corazón rápido, malestar de estómago, función del hígado alterada, urticaria, exantema medicamentoso, inflamación de los tendones, enfermedad pseudogripal (por ejemplo dolor muscular, malestar general), disminución de la hemoglobina (una proteína de la sangre), aumento de los niveles de creatinina fosfoquinasa en sangre.

La mayoría de casos de función hepática anormal y trastorno hepático procedentes de la experiencia poscomercialización con telmisartán se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses son más propensos a experimentar este efecto adverso.

Amlodipino

Se han descrito adicionalmente los siguientes efectos adversos en pacientes que toman amlodipino sólo:

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

Alteración de los hábitos intestinales, diarrea, estreñimiento, molestias visuales, visión doble, hinchazón en los tobillos.

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

Cambios de humor, alteraciones de la visión, pitidos en el oído, falta de aliento, estornudos/rinitis, pérdida de pelo, moratones poco habituales y sangrado (daño en las células rojas de la sangre), decoloración de la piel, aumento de la sudoración, dificultad al orinar, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, engrandecimiento de los senos en hombres, dolor, aumento de peso, disminución de peso.

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):**

Confusión.

**Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):**

Disminución del número de células blancas de la sangre (leucopenia), bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia), reacción alérgica (p. ej. exantema, picores, dificultades para respirar, sibilancias, hinchazón de la cara o tensión arterial baja), exceso de azúcar en sangre, tics incontrolables o movimientos bruscos, ataque al corazón, latido del corazón irregular, inflamación de los vasos

sanguíneos, inflamación del páncreas, inflamación de la capa mucosa del estómago (gastritis), inflamación del hígado, ictericia, aumento de los niveles de enzimas hepáticas acompañado de ictericia, hinchazón rápida de la piel y la mucosa (angioedema), reacciones de la piel graves, urticaria, reacciones alérgicas graves con erupciones con ampollas en la piel y en las membranas mucosas (dermatitis exfoliativa, Síndrome Stevens-Johnson), aumento de la sensibilidad de la piel al sol, aumento de la tensión muscular.

**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):**

Reacciones alérgicas graves con erupciones con ampollas en la piel y en las membranas mucosas (necrólisis epidérmica tóxica).

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de Twynsta**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Debe conservar su medicamento en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad. Extraiga su comprimido de Twynsta del blíster justo antes de tomárselo.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

**6. Contenido del envase e información adicional**

**Composición de Twynsta**

- Los principios activos son telmisartán y amlodipino. Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).
- Los demás componentes son sílice coloidal anhidra, azul brillante FCF (E133), óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro amarillo (E172), estearato de magnesio, almidón de maíz, meglumina, celulosa microcristalina, povidona K25, almidón pregelatinizado preparado a partir de almidón de maíz, hidróxido de sodio, sorbitol (E420).

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos son comprimidos ovalados de dos capas, azul y blanca, con el código A3 y el logo de la compañía grabados en la capa blanca.

Twynsta está disponible en un estuche que contiene 14, 28, 56, 98 comprimidos en blísters de aluminio/aluminio o que contiene 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimidos en blísters unidos perforados de aluminio/aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

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

**Responsable de la fabricación**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.  
KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemania

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Prospecto: información para el usuario

### Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos

Telmisartán / amlodipino

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es Twynsta y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Twynsta
3. Cómo tomar Twynsta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Twynsta
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Twynsta y para qué se utiliza

Los comprimidos de Twynsta contienen dos principios activos, telmisartán y amlodipino. Ambos principios activos ayudan a controlar la tensión arterial elevada:

- Telmisartán pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina II. La angiotensina II es una sustancia producida en su organismo que provoca que sus vasos sanguíneos se estrechen, aumentando por tanto su tensión arterial. Telmisartán bloquea el efecto de la angiotensina II.
- Amlodipino pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas del calcio. Amlodipino impide que el calcio pase a la pared de sus vasos sanguíneos evitando que sus vasos sanguíneos estén rígidos.

Esto quiere decir que ambos principios activos trabajan conjuntamente para evitar que sus vasos sanguíneos estén rígidos. Como resultado, los vasos sanguíneos se relajan y la tensión arterial disminuye.

**Twynsta se utiliza para** el tratamiento de la tensión arterial elevada

- en pacientes adultos cuya tensión arterial no está suficientemente controlada con amlodipino solo.
- en pacientes adultos que ya reciben telmisartán y amlodipino en comprimidos separados y que por comodidad desean tomar en su lugar las mismas dosis en un solo comprimido.

La tensión arterial elevada, si no se trata, puede dañar los vasos sanguíneos de diversos órganos, lo cual en ocasiones puede provocar un ataque al corazón, fallo del corazón o del riñón, ictus o ceguera. Habitualmente no hay síntomas de tensión arterial elevada antes de que el daño ocurra. Por lo tanto, es importante controlar de forma periódica la presión arterial para comprobar que se encuentra dentro del rango normal.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Twynsta

### No tome Twynsta

- si es alérgico a telmisartán o amlodipino o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a otros medicamentos del tipo dihidropiridina (un tipo de antagonistas del calcio).
- si está embarazada de más de 3 meses. (En cualquier caso, es mejor evitar tomar Twynsta también al inicio de su embarazo - ver sección “Embarazo”).
- si tiene problemas graves en el hígado u obstrucción biliar (problemas de drenaje de la bilis desde el hígado y la vesícula biliar).
- si tiene un estrechamiento de la válvula cardíaca aórtica (estenosis aórtica) o un choque cardiogénico (trastorno en el que el corazón no puede suministrar sangre suficiente al cuerpo).
- si tiene insuficiencia cardíaca después de un ataque al corazón.
- si tiene diabetes o insuficiencia renal y está tratado con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren.

Si cualquiera de lo anteriormente mencionado le ocurre, comuníquese a su médico o farmacéutico antes de tomar Twynsta.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Twynsta si padece o ha padecido alguno de los siguientes trastornos o enfermedades:

- Enfermedad o trasplante de riñón.
- Estrechamiento de los vasos sanguíneos de uno o ambos riñones (estenosis de la arteria renal).
- Enfermedad del hígado.
- Problemas de corazón.
- Niveles elevados de aldosterona (que conducen a retención de agua y sal en el cuerpo junto con desequilibrio de varios minerales de la sangre).
- Tensión arterial baja (hipotensión), que puede presentarse si está usted deshidratado (pérdida excesiva de agua corporal) o padece deficiencia de sales debido a un tratamiento con diuréticos, dieta baja en sodio, diarrea o vómitos.
- Niveles elevados de potasio en la sangre.
- Diabetes.
- Estrechamiento de la aorta (estenosis aórtica).
- Dolor de pecho asociado al corazón en reposo o con esfuerzo mínimo (angina de pecho inestable).
- Después de un ataque al corazón ocurrido en las últimas cuatro semanas.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Twynsta:

- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
  - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
  - aliskiren.Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares. Ver también “No tome Twynsta”.
- si es una persona de edad avanzada y es necesario aumentarle la dosis.

En caso de cirugía o anestesia usted debe comunicar a su doctor que está tomando Twynsta.

## Niños y adolescentes

Twynsta no está recomendado en niños y adolescentes hasta 18 años.

## Otros medicamentos y Twynsta

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Su médico puede necesitar cambiar la dosis de esos otros medicamentos o tomar otras precauciones. En algunos casos, es posible que deba interrumpir el uso de alguno de estos medicamentos, especialmente si está utilizando alguno de los medicamentos indicados a continuación:

- Medicamentos que contienen litio para el tratamiento de algunos tipos de depresión.
- Medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio en sangre tales como sustitutos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio (determinados diuréticos).
- Antagonistas de los receptores de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados “No tome Twynsta” y “Advertencias y precauciones”).
- AINEs (antiinflamatorios no esteroideos, p. ej. ácido acetilsalicílico o ibuprofeno), heparina, inmunosupresores (p. ej. ciclosporina o tacrolimus) y el antibiótico trimetoprima.
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos).
- Hipérico.
- Dantroleno (perfusión para las anomalías intensas de la temperatura corporal).
- Medicamentos utilizados para alterar el funcionamiento del sistema inmunitario (p. ej., sirólimus, temsirólimus y everólimus).
- Medicamentos usados para el VIH/SIDA (p. ej. ritonavir) o para el tratamiento de infecciones por hongos (p. ej. ketoconazol).
- Diltiazem (medicamento para el corazón).
- Simvastatina para tratar niveles elevados de colesterol.
- Digoxina.

Al igual que otros medicamentos que disminuyen la tensión arterial, el efecto de Twynsta puede disminuirse al utilizar AINEs (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, p. ej. ácido acetilsalicílico o ibuprofeno) o corticosteroides.

Twynsta puede aumentar la capacidad de otros medicamentos para disminuir la tensión arterial o de medicamentos que potencialmente pueden disminuir la tensión arterial (p. ej. baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos).

## Toma de Twynsta con alimentos y bebidas

La disminución en la tensión arterial se puede ver agravada por el alcohol. Usted puede notar este efecto como mareo al incorporarse.

No debe consumir pomelo ni zumo de pomelo cuando tome Twynsta. Esto se debe al hecho de que el pomelo y el zumo de pomelo pueden dar lugar a un aumento de los niveles en sangre del principio activo amlodipino en algunos pacientes y pueden aumentar el efecto de disminución de la tensión arterial de Twynsta.

## Embarazo y lactancia

### Embarazo

Debe informar a su médico si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Twynsta antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada, y le recomendará tomar otro medicamento en lugar de Twynsta. No se recomienda utilizar Twynsta al inicio del embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

### Lactancia

Se ha demostrado que amlodipino pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia. No se recomienda administrar Twynsta a mujeres durante este periodo y su médico puede decidir administrarle un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Algunos pacientes pueden sentir efectos adversos como desvanecimiento, sensación de sueño, mareo o una sensación de vértigo al tratarse de la tensión arterial elevada. Si experimenta alguno de estos efectos no conduzca ni utilice maquinaria.

### **Twynsta contiene sorbitol**

Este medicamento contiene 337,28 mg de sorbitol en cada comprimido. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha indicado que usted padece una intolerancia a ciertos azúcares, o se le ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, consulte usted con su médico antes de tomar este medicamento.

### **Twynsta contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar Twynsta**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de un comprimido al día. Intente tomar un comprimido cada día a la misma hora.

Extraiga su comprimido de Twynsta del blíster justo antes de tomárselo.

Puede tomar Twynsta con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse con un poco de agua u otra bebida no alcohólica.

Si su hígado no funciona correctamente, la dosis habitual no debe superar un comprimido de 40 mg/5 mg o un comprimido de 40 mg/10 mg una vez al día.

### **Si toma más Twynsta del que debe**

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico o con el servicio de urgencias del hospital más próximo. Puede ser que usted experimente una bajada de la tensión arterial y latidos rápidos del corazón. También se han comunicado casos de ritmo del corazón lento, mareo, disminución de la función del riñón incluyendo fallo del riñón, tensión arterial baja marcada y prolongada incluyendo shock y muerte.

## **Si olvidó tomar Twynsta**

Si olvida tomar el medicamento, tome la dosis tan pronto como lo recuerde y continúe como antes. Si no toma su comprimido un día, tome su dosis normal al día siguiente. **No tome** una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

## **Si interrumpe el tratamiento con Twynsta**

Es importante que usted tome Twynsta todos los días hasta que su doctor le indique lo contrario. Si usted tiene la impresión de que el efecto de Twynsta es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte a su doctor o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Algunos efectos adversos pueden ser graves y requieren de atención médica inmediata:**

Si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas, debe visitar a su médico inmediatamente:

Sepsis (frecuentemente llamada “infección de la sangre”, es una infección grave de todo el organismo con fiebre elevada y sensación de estar gravemente enfermo), hinchazón rápida de la piel y las mucosas (angioedema); estos efectos adversos son raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) pero son extremadamente graves y los pacientes deben dejar de tomar el medicamento y visitar a su médico inmediatamente. Si estos efectos adversos no son tratados, pueden ser mortales. Se ha observado un aumento de la incidencia de sepsis con telmisartán solo; sin embargo, no se puede descartar para Twynsta.

### **Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

Mareo, hinchazón de los tobillos (edema).

### **Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

Sensación de sueño, migraña, dolor de cabeza, sensación de hormigueo o adormecimiento de las manos o pies, sensación de vértigo, ritmo del corazón lento, palpitaciones (conciencia de su latido del corazón), tensión arterial baja (hipotensión), mareo al levantarse (hipotensión ortostática), rubor, tos, dolor de estómago (dolor abdominal), diarrea, náusea, picores, dolor de las articulaciones, espasmos de los músculos, dolor muscular, incapacidad de tener una erección, debilidad, dolor de pecho, cansancio, hinchazón (edema), aumento de los niveles de las enzimas hepáticas.

### **Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):**

Infección de la vejiga urinaria, sensación de tristeza (depresión), ansiedad, dificultad para dormirse, aturdimiento, daño de los nervios de las manos o los pies, sensación del tacto disminuida, alteraciones del gusto, temblores, vómitos, encías engrosadas, molestias del abdomen, sequedad de boca, eccema (una alteración de la piel), rojez en la piel, exantema, dolor de espalda, dolor de piernas, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, malestar, aumento de los niveles de ácido úrico en sangre.

**Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):**

Cicatrización progresiva del tejido pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial [principalmente neumonía del intersticio y neumonía con exceso de eosinófilos]).

Los siguientes efectos adversos se han observado con los componentes telmisartán o amlodipino y pueden ocurrir también con Twynsta:

Telmisartán

Se han descrito adicionalmente los siguientes efectos adversos en pacientes que toman telmisartán sólo:

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

Infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio superior (p. ej. dolor de garganta, sinusitis, resfriado común), deficiencia de células rojas de la sangre (anemia), niveles de potasio en sangre elevados, falta de aliento, hinchazón, aumento de la sudoración, daño del riñón incluyendo una repentina imposibilidad del riñón para funcionar, niveles de creatinina elevados.

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):**

Aumento de ciertas células blancas de la sangre (eosinofilia), bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia), reacción alérgica (p. ej. exantema, picores, dificultades para respirar, sibilancias, hinchazón de la cara o tensión arterial baja), niveles bajos de azúcar en sangre (en pacientes diabéticos), alteraciones de la visión, ritmo del corazón rápido, malestar de estómago, función del hígado alterada, urticaria, exantema medicamentoso, inflamación de los tendones, enfermedad pseudogripal (por ejemplo dolor muscular, malestar general), disminución de la hemoglobina (una proteína de la sangre), aumento de los niveles de creatinina fosfoquinasa en sangre.

La mayoría de casos de función hepática anormal y trastorno hepático procedentes de la experiencia poscomercialización con telmisartán se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses son más propensos a experimentar este efecto adverso.

Amlodipino

Se han descrito adicionalmente los siguientes efectos adversos en pacientes que toman amlodipino sólo:

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

Alteración de los hábitos intestinales, diarrea, estreñimiento, molestias visuales, visión doble, hinchazón en los tobillos.

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

Cambios de humor, alteraciones de la visión, pitidos en el oído, falta de aliento, estornudos/rinitis, pérdida de pelo, moratones poco habituales y sangrado (daño en las células rojas de la sangre), decoloración de la piel, aumento de la sudoración, dificultad al orinar, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, engrandecimiento de los senos en hombres, dolor, aumento de peso, disminución de peso.

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):**

Confusión.

**Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):**

Disminución del número de células blancas de la sangre (leucopenia), bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia), reacción alérgica (p. ej. exantema, picores, dificultades para respirar, sibilancias, hinchazón de la cara o tensión arterial baja), exceso de azúcar en sangre, tics incontrolables o movimientos bruscos, ataque al corazón, latido del corazón irregular, inflamación de los vasos

sanguíneos, inflamación del páncreas, inflamación de la capa mucosa del estómago (gastritis), inflamación del hígado, ictericia, aumento de los niveles de enzimas hepáticas acompañado de ictericia, hinchazón rápida de la piel y la mucosa (angioedema), reacciones de la piel graves, urticaria, reacciones alérgicas graves con erupciones con ampollas en la piel y en las membranas mucosas (dermatitis exfoliativa, Síndrome Stevens-Johnson), aumento de la sensibilidad de la piel al sol, aumento de la tensión muscular.

**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):**

Reacciones alérgicas graves con erupciones con ampollas en la piel y en las membranas mucosas (necrólisis epidérmica tóxica).

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de Twynsta**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Debe conservar su medicamento en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad. Extraiga su comprimido de Twynsta del blíster justo antes de tomárselo.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

**6. Contenido del envase e información adicional**

**Composición de Twynsta**

- Los principios activos son telmisartán y amlodipino.  
Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).
  
- Los demás componentes son sílice coloidal anhidra, azul brillante FCF (E133), óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro amarillo (E172), estearato de magnesio, almidón de maíz preparado a partir de almidón de maíz, meglumina, celulosa microcristalina, povidona K25, almidón pregelatinizado, hidróxido de sodio, sorbitol (E420).

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos son comprimidos ovalados de dos capas, azul y blanca, con el código A4 y el logo de la compañía grabados en la capa blanca.

Twynsta está disponible en un estuche que contiene 14, 28, 56, 98 comprimidos en blísters de aluminio/aluminio o que contiene 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimidos en blísters unidos perforados de aluminio/aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

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

**Responsable de la fabricación**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.  
KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemania

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.