1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Twynsta® 80 mg/5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

Excipient(s) à effet notoire :
Chaque comprimé contient 337,28 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimés ovales bicouche bleu et blanc, d'environ 16 mm de longueur, gravés du code du produit A3 et du logo du laboratoire sur la couche blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte :

Traitement additionnel
Twynsta 80 mg/5 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Twynsta 40 mg/5 mg.

Traitement substitutif
Les patients adultes qui prennent des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément peuvent les remplacer par des comprimés de Twynsta contenant les mêmes doses de substances actives.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La dose recommandée de ce médicament est d'un comprimé par jour.

La dose maximale recommandée est d'un comprimé par jour contenant 80 mg de telmisartan et 10 mg d'amlodipine. Ce médicament est indiqué comme traitement au long cours.

L'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée dans la mesure où la biodisponibilité peut augmenter chez certains patients entraînant une augmentation des effets hypotenseurs (voir rubrique 4.5).

Traitement additionnel
Twynsta 80 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Twynsta 40 mg/5 mg.

La titration individuelle de la dose des substances actives (c'est-à-dire amlodipine et telmisartan) est recommandée avant le changement à l'association fixe. Un changement direct d'une monothérapie à une association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

Les patients traités par 10 mg d'amlodipine qui présentent des effets indésirables limitant la dose tels que des œdèmes peuvent passer à Twynsta 40 mg/5 mg une fois par jour, ce qui permet de réduire la dose d'amlodipine sans réduire la réponse antihypertensive globale attendue.

Traitement substitutif
Chez les patients prenant des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément, le traitement peut être remplacé par des comprimés de Twynsta contenant les mêmes doses de substances actives dans un seul comprimé à prendre une fois par jour.

Patients âgés (> 65 ans)
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Il y a peu d'informations disponibles chez les patients très âgés.
Les schémas posologiques habituels d'amlodipine sont recommandés chez les patients âgés, mais la prudence est toutefois requise en cas d'augmentation de la dose (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale
L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou sous hémodialyse. L'association telmisartan/amlodipine doit être utilisée avec prudence chez ces patients car l'amlodipine n'est pas dialysable et le telmisartan n'est pas éliminé du sang par hémofiltration et n'est pas dialysable (voir aussi rubrique 4.4).
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique
Twynsta est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).
L'association telmisartan/amlodipine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.
En ce qui concerne le telmisartan, la posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de l'association telmisartan/amlodipine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration
Voie orale.
Twynsta peut être pris avec ou sans aliments. Il est recommandé de prendre Twynsta avec un peu de liquide.
En raison de leurs propriétés hygroscopiques, les comprimés de Twynsta doivent être conservés dans la plaquette scellée. Les comprimés doivent être retirés de la plaquette peu de temps avant la prise (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- 2e et 3e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Obstruction biliaire et insuffisance hépatique sévère
- Choc (incluant les chocs cardiogéniques)
- Obstruction de la voie afférente du ventricule gauche (par exemple sténose aortique de haut grade)
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde

L'utilisation concomitante de l'association telmisartan/amlodipine et de médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse
Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. À moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Insuffisance hépatique
Le telmisartan est éliminé majoritairement par voie biliaire. La clairance hépatique est susceptible d'être réduite chez les patients atteints d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatique.
Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée et les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) sont plus élevées ; il n'a pas été établi de recommandations posologiques à suivre. Par conséquent, le traitement par amlodipine doit être instauré à la posologie la plus faible et la prudence est recommandée aussi bien à l'instauration du traitement qu'au moment de l'augmentation de la dose.
L'association telmisartan/amlodipine doit par conséquent être administrée avec prudence chez ces patients.

Hypertension rénovasculaire
En cas d'administration de médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) à des patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru.

Insuffisance rénale et transplantation rénale
Lorsque l'association telmisartan/amlodipine est administrée chez des patients présentant une altération de la fonction rénale, une surveillance régulière de la kaliémie et des taux sériques de créatinine est recommandée. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de l'association telmisartan/amlodipine chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente. L'amlodipine n'est pas dialysable et le telmisartan n'est pas éliminé du sang par hémofiltration et n'est pas dialysable.

Patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée
Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, par exemple à la suite d'un traitement diurétique à forte dose, d'un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Ces troubles doivent être corrigés avant toute administration de telmisartan. Si une hypotension survient au cours du traitement par l'association telmisartan/amlodipine, le patient doit être étendu sur le dos et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de sérum physiologique. Le traitement peut être poursuivi après stabilisation de la pression artérielle.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1). Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.
Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone
Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère, ou une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, une hyperazotémie, une oligurie, ou rarement, à une insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.8).

Hyperaldostéronisme primaire
Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation du telmisartan n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique
Comme pour les autres traitements vasodilatateurs, la prudence s'impose chez les patients souffrant de sténose mitrale ou aortique ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Angor instable, infarctus du myocarde aigu
Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de l'association telmisartan/amlodipine dans l'angor instable et pendant un infarctus du myocarde, ou dans le mois suivant un infarctus du myocarde.

Patients présentant une insuffisance cardiaque
Dans une étude au long cours menée avec l'amlodipine, contrôlée versus placebo, réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (classe NYHA III ou IV), l'incidence rapportée des œdèmes pulmonaires était supérieure dans le groupe amlodipine par rapport au groupe placebo (voir rubrique 5.1). Le traitement doit par conséquent être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque.
Les inhibiteurs calciques, notamment l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, car ils sont susceptibles d'augmenter le risque d'événements cardiovasculaires ultérieurs et la mortalité.

Patients diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques
Chez ces patients une hypoglycémie peut survenir au cours d'un traitement par telmisartan. Par conséquent, une surveillance adaptée de la glycémie doit être envisagée chez ces patients ; une adaptation de la dose d'insuline ou des antidiabétiques peut s'avérer nécessaire en fonction des résultats.

Hyperkaliémie
L'utilisation de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner une hyperkaliémie. L'hyperkaliémie peut être fatale chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients diabétiques, les patients traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie et/ou chez les patients présentant des événements intercurrents.

Avant d'envisager l'utilisation concomitante de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone, le rapport bénéfice-risque doit être évalué.

Les principaux facteurs de risque à considérer pour l'hyperkaliémie sont :

- Le diabète sucré, l'insuffisance rénale, l'âge (> 70 ans)
- L'association avec un ou plusieurs médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou un traitement de supplémentation potassique. Les médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie sont les sels de régime contenant du potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), l'héparine, les immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus) et le triméthoprime.
- Les événements intercurrents, en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, une dégradation de la fonction rénale, une dégradation subite de la fonction rénale (par exemple, épisodes infectieux), une lyse cellulaire (par exemple, ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatisme étendu).

Le potassium sérique doit être étroitement contrôlé chez ces patients (voir rubrique 4.5).

Patients âgés
La prudence est requise en cas d'augmentation de la posologie d'amlodipine chez les patients âgés (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Sorbitol
Ce médicament contient 337,28 mg de sorbitol par comprimé.
Le sorbitol est une source de fructose. L'utilisation de Twynsta n'est pas recommandée chez les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF).

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Cardiopathie ischémique
Comme pour tout traitement antihypertenseur, une réduction trop importante de la pression artérielle chez des patients atteints d'une cardiomyopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Angioedème intestinal
Des cas d'angioedème intestinal ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, le telmisartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction entre les deux substances actives de cette association à doses fixes n'a été observée dans les études cliniques.

Interactions liées à l'association
Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

Associations à prendre en compte
Autres médicaments antihypertenseurs
La baisse de la pression artérielle induite par l'association telmisartan/amlodipine peut être accentuée par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.

Médicaments dotés d'un potentiel hypotenseur
Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, certains médicaments, par exemple le baclofène, l'amifostine, les neuroleptiques et les antidépresseurs, peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux de ce médicament. De plus, l'alcool peut potentialiser le risque d'hypotension orthostatique.

Corticoïdes (voie systémique)
Réduction de l'effet antihypertenseur.

Interactions liées au telmisartan
Associations déconseillées
Diurétiques épargneurs de potassium et traitements de supplémentation potassique
Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II comme le telmisartan atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques épargneurs de potassium, par exemple la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène, ou l'amiloride, les traitements de supplémentation potassique ou les sels de régime contenant du potassium peuvent augmenter significativement le potassium sérique. Si l'association est justifiée en raison d'une hypokaliémie documentée, leur utilisation doit être prudente et le potassium sérique devra être surveillé fréquemment.

Lithium
Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi qu'avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le telmisartan. Si l'association s'avère nécessaire, une surveillance étroite de la lithémie est recommandée.

Autres agents antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Associations nécessitant des précautions d'emploi
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Les AINS (par exemple acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée), l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et de médicaments inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, principalement chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence. Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.

Ramipril
Dans une étude, la co-administration du telmisartan et du ramipril a conduit à une augmentation d'un facteur 2,5 de l'ASC_{0-24} et de la C_{max} du ramipril et du ramiprilate. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Associations à prendre en compte
Digoxine
Lors de l'administration concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du telmisartan afin de les maintenir dans la fourchette thérapeutique.

Interactions liées à l'amlodipine
Associations nécessitant des précautions d'emploi
Inhibiteurs du CYP3A4
L'utilisation concomitante d'amlodipine et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut entraîner une augmentation significative de l'exposition à l'amlodipine et, de ce fait, accroître le risque d'hypotension. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez les patients âgés. Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent donc s'avérer nécessaires.

Inducteurs du CYP3A4
Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et une adaptation posologique doit être envisagée pendant et après la prise concomitante d'un médicament, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis [*hypericum perforatum*]).

Dantrolène (perfusion)
Chez l'animal, des cas de fibrillation ventriculaire et de collapsus cardiovasculaire d'issue fatale ont été observés dans un contexte d'hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques tels que l'amlodipine doit être évitée chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et lors de sa prise en charge.

Pamplemousse et jus de pamplemousse
L'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée dans la mesure où la biodisponibilité peut augmenter chez certains patients et entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Associations à prendre en compte
Tacrolimus
Le risque d'augmentation du taux sanguin du tacrolimus lors d'une administration concomitante avec de l'amlodipine existe mais le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction n'est pas complètement connu. Afin d'éviter une toxicité du tacrolimus, l'administration de l'amlodipine chez des patients traités par tacrolimus nécessite une surveillance des taux sanguins de tacrolimus et une adaptation de la dose du tacrolimus le cas échéant.

Ciclosporine
Aucune étude d'interaction avec la ciclosporine et l'amlodipine n'a été menée chez des volontaires sains ou toute autre population, à l'exception des patients transplantés rénaux. Chez ces derniers, des augmentations variables des concentrations minimales de ciclosporine ont été observées (moyenne de 0 %-40 %). Une surveillance des concentrations de ciclosporine doit être envisagée chez les patients transplantés rénaux traités par l'amlodipine, et la dose de ciclosporine devra être réduite si nécessaire.

Inhibiteurs de la cible fonctionnelle de la rapamycine (mTOR)
Les inhibiteurs de mTOR, tels que le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus, sont des substrats du CYP3A. L'amlodipine est un inhibiteur faible du CYP3A. En cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs de mTOR, l'amlodipine est susceptible d'augmenter l'exposition aux inhibiteurs de mTOR.

Simvastatine
Une administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a augmenté jusqu'à 77 % l'exposition à la simvastatine en comparaison à la simvastatine administrée seule. Par conséquent, la dose de simvastatine devrait être limitée à 20 mg par jour chez les patients sous amlodipine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'association telmisartan/amlodipine chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec l'association telmisartan/amlodipine.

Telmisartan
L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les études du telmisartan effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de tirer des conclusions. Cependant une faible augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées sur le risque lié aux ARA II, cependant un risque similaire pourrait exister pour cette classe. À moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARA II au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité chez l'être humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).
En cas d'exposition à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute du crâne.
Les nouveau-nés de mères traitées par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Amlodipine
La sécurité de l'amlopidine chez la femme enceinte n'a pas été établie.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses élevées (voir rubrique 5.3).

Allaitement
L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de la dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée à un intervalle interquartile de 3 à 7 %, avec un maximum de 15 %. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu.
En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du telmisartan au cours de l'allaitement, l'association telmisartan/amlodipine est déconseillée. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Fertilité
Aucune donnée d'études cliniques contrôlées avec l'association fixe ou avec chacune des substances actives prise séparément n'est disponible.
Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée spécifiquement avec l'association de telmisartan et d'amlodipine.

Dans des études précliniques, aucun effet du telmisartan n'a été observé sur la fertilité des mâles et des femelles.

Chez certains patients traités par antagonistes des canaux calciques, des modifications biochimiques réversibles ont été rapportées au niveau de la tête des spermatozoïdes. Les données cliniques sont insuffisantes pour permettre de conclure sur l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fertilité. Dans une étude menée chez le rat, des effets délétères sur la fertilité des mâles ont été observés (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Twynsta a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables de type syncope, somnolence, sensations vertigineuses ou vertiges sont parfois observés avec la prise d'antihypertenseurs, et cela doit être pris en compte lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.8). Si les patients présentent ces effets indésirables, ils doivent éviter d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Les effets indésirables les plus fréquents incluent les sensations vertigineuses et les œdèmes périphériques. Des syncopes graves peuvent rarement survenir (moins de 1 cas pour 1 000 patients).

Les effets indésirables précédemment rapportés pour chacune des substances actives prise individuellement (telmisartan ou amlodipine) peuvent potentiellement survenir au cours du traitement par Twynsta, même s'ils n'ont pas été mis en évidence au cours des essais cliniques ou après la mise sur le marché.

Tableau résumé des effets indésirables
La sécurité d'emploi et la tolérance de Twynsta ont été évaluées dans cinq essais cliniques contrôlés conduits chez plus de 3 500 patients, dont plus de 2 500 ont reçu le telmisartan en association avec l'amlodipine.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante :
très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	**Twynsta**	**Telmisartan**	**Amlodipine**
Infections et infestations			
Peu fréquent		infections hautes de l'appareil respiratoire telles que pharyngite et sinusite, infection urinaire incluant des cystites	
Rare	cystite	sepsis y compris d'évolution fatale[1]	
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Peu fréquent		anémie	
Rare		thrombocytopénie, éosinophilie	
Très rare			leucocytopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire			
Rare		hypersensibilité, réaction anaphylactique	
Très rare			hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Peu fréquent		hyperkaliémie	
Rare		hypoglycémie (chez les patients diabétiques), hyponatrémie	
Très rare			hyperglycémie
Affections psychiatriques			
Peu fréquent			changements d'humeur
Rare	dépression, anxiété, insomnie		confusion
Affections du système nerveux			
Fréquent	sensation vertigineuse		

Peu fréquent	somnolence, migraine, céphalée, paresthésie		
Rare	syncope, neuropathie périphérique, hypoesthésie, dysgueusie, tremblement		
Très rare			syndrome extrapyramidal, hypertonie
Affections oculaires			
Fréquent			perturbation visuelle (y compris diplopie)
Peu fréquent			déficience visuelle
Rare		perturbation visuelle	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Peu fréquent	vertige		acouphène
Affections cardiaques			
Peu fréquent	bradycardie, palpitations		
Rare		tachycardie	
Très rare			infarctus du myocarde, arythmie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires			
Peu fréquent	hypotension, hypotension orthostatique, bouffée vasomotrice		
Très rare			vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Peu fréquent	toux	dyspnée	dyspnée, rhinite
Très rare	pneumopathie interstitielle diffuse[3]		
Affections gastro-intestinales			
Fréquent			modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)
Peu fréquent	douleur abdominale, diarrhée, nausée	flatulence	
Rare	vomissement, hypertrophie gingivale, dyspepsie, sécheresse buccale	Inconfort gastrique	

Très rare			pancréatite, gastrite
Affections hépatobiliaires			
Rare		fonction hépatique anormale, trouble hépatique[2]	
Très rare			hépatite, ictère, élévation des enzymes hépatiques (le plus souvent compatible avec une cholestase)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Peu fréquent	prurit	hyperhidrose	alopécie, purpura, décoloration de la peau, hyperhidrose
Rare	eczéma, érythème, rash	angioedème (y compris d'évolution fatale), éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée, urticaire	
Très rare			angioedème, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité
Fréquence indéterminée			nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Fréquent			gonflement des chevilles
Peu fréquent	arthralgie, contractures musculaires (crampes dans les jambes), myalgie		
Rare	dorsalgie, extrémités douloureuses (douleur dans la jambe)	douleur d'un tendon (symptômes de type tendinite)	
Affections du rein et des voies urinaires			
Peu fréquent		insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë	trouble mictionnel, pollakiurie
Rare	nycturie		
Affections des organes de reproduction et du sein			
Peu fréquent	dysfonction érectile		gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fréquent	œdème périphérique		
Peu fréquent	asthénie, douleur thoracique, fatigue, œdème		douleurs
Rare	malaise	syndrome pseudo grippal	

Investigations			
Peu fréquent	enzymes hépatiques augmentées	créatinine sanguine augmentée	prise de poids, perte de poids
Rare	acide urique sanguin augmenté	créatine phosphokinase sanguine augmentée, baisse du taux d'hémoglobine	

[1] : cet évènement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu
[2] : la plupart des cas de fonction hépatique anormale / de trouble hépatique rapportés après la mise sur le marché du telmisartan sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter ces effets indésirables.
[3] : des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (principalement pneumonie interstitielle et pneumopathie à éosinophiles) ont été rapportés depuis la commercialisation du telmisartan

Description des effets indésirables sélectionnés
Angioedème intestinal
Des cas d'angioedème intestinal ont été rapportés après l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes
Les signes et symptômes attendus d'un surdosage devraient être ceux d'une réponse pharmacologique exagérée. Les manifestations les plus importantes d'un surdosage en telmisartan sont l'hypotension et la tachycardie ; une bradycardie, des étourdissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés.
Le surdosage en amlodipine pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et probablement prolongée, pouvant aller jusqu'à un choc fatal a été rapportée.
De rares cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été rapportés suite à un surdosage en amlodipine. Ces événements peuvent se manifester tardivement (24 à 48 heures après l'ingestion) et nécessiter une assistance respiratoire. L'instauration précoce de mesures de réanimation (remplissage vasculaire notamment) visant à maintenir la perfusion et le débit cardiaque peuvent être des facteurs déclenchants.

Traitement
Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le traitement d'un éventuel surdosage aussi bien en telmisartan qu'en amlodipine.
Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être étendu sur le dos avec les membres surélevés, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement. Un traitement de soutien doit être instauré.
L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être utile pour inverser les effets de l'inhibition des canaux calciques.
Un lavage gastrique peut être justifié dans certains cas. Chez des volontaires sains, l'utilisation de charbon jusqu'à 2 heures après l'administration d'amlopidine 10 mg a montré une réduction du taux d'absorption de l'amlopidine.
L'amlodipine n'est pas dialysable et le telmisartan n'est pas éliminé du sang par hémofiltration et n'est pas dialysable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents actifs sur le système rénine-angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et inhibiteurs calciques, Code ATC : C09DB04.

Twynsta associe deux antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension artérielle essentielle : un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le telmisartan, et un inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines, l'amlodipine.
L'association de ces principes actifs permet une additivité de leurs effets antihypertenseurs, et une réduction de la pression artérielle plus importante que celle observée avec chaque principe actif pris séparément.
Pris une fois par jour, Twynsta entraîne une réduction efficace et maintenue de la pression artérielle sur 24 heures dans la fourchette des doses thérapeutiques.

Telmisartan
Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur AT1 de l'angiotensine II, actif par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Il déplace l'angiotensine II de son site de fixation sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée. Le telmisartan n'a pas d'affinité pour d'autres récepteurs, y compris pour le récepteur AT2 et les autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.

Chez l'humain, une dose de 80 mg de telmisartan inhibe presque totalement l'augmentation de pression artérielle médiée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur est maintenu sur 24 heures, et reste mesurable 48 heures après la prise.

Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle persiste pendant un traitement au long cours.

Les mesures de pression artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur persiste au cours des 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les quatre dernières heures qui précèdent la prise suivante. Le rapport vallée/pic régulièrement supérieur à 80 %, mesuré pour des doses de 40 et 80 mg de telmisartan au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, le confirme. Il semble exister une tendance à une relation entre la dose et le délai de retour aux valeurs initiales en ce qui concerne la pression artérielle systolique. Cependant, les données obtenues sur la pression artérielle diastolique ne confirment pas cette éventuelle relation.

Chez les patients hypertendus, le telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. Les éventuels effets diurétique et natriurétique du médicament, pouvant contribuer à son activité antihypertensive, restent à confirmer. L'effet antihypertenseur du telmisartan est comparable à celui observé avec des médicaments antihypertenseurs d'autres classes (cette efficacité a été mise en évidence au cours d'essais cliniques comparatifs versus amlodipine, aténolol, énalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).

En cas d'interruption brusque du traitement par le telmisartan, la pression artérielle revient progressivement en quelques jours à sa valeur initiale avant traitement, sans effet rebond.

Au cours des essais cliniques comparant le telmisartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux sèche a été significativement plus faible dans les groupes de patients traités par le telmisartan que dans les groupes de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles.
L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Amlodipine
L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx des ions calcium appartenant à la famille des dihydropyridines (antagoniste des canaux calciques lents ou antagoniste des ions calcium) ; elle inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie à la fois aux sites de fixation des dihydropyridines et des non-dihydropyridines. L'amlodipine a un effet vasculaire relativement sélectif, avec un effet plus important sur les cellules du muscle lisse vasculaire que sur celles du muscle cardiaque.

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne unique permet d'obtenir une réduction cliniquement significative de la pression artérielle en position couchée ou debout sur l'ensemble du nycthémère. L'action progressive de l'amlodipine permet d'éviter les accès d'hypotension.
Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

L'amlodipine est métaboliquement neutre et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques. Elle peut être utilisée chez les patients présentant asthme, diabète ou goutte.

Utilisation chez des insuffisants cardiaques
Les études hémodynamiques et les essais cliniques utilisant des épreuves d'effort chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA II-IV ont montré que l'amlodipine n'entraîne pas de dégradation clinique d'après les mesures de la tolérance à l'effort, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la symptomatologie clinique.

Une étude contrôlée versus placebo (PRAISE) destinée à évaluer des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III-IV traités par digoxine, diurétiques et IEC a montré que l'amlodipine n'entraîne pas d'augmentation du risque de mortalité ou de morbimortalité.

Dans une étude de suivi au long cours de l'amlodipine, contrôlée versus placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, sans symptômes cliniques ou observations objectives évocatrices d'une atteinte ischémique sous-jacente, traités par des doses stables d'IEC, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'a pas eu d'effet sur la mortalité cardiovasculaire totale. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire.

Telmisartan/amlodipine
Dans une étude factorielle de 8 semaines, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, conduite chez 1 461 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère (pression artérielle diastolique moyenne en position assise ≥ 95 et ≤ 119 mmHg), le traitement par chacune des doses de l'association Twynsta a entraîné des réductions de la pression artérielle diastolique et systolique significativement plus importantes et des taux de contrôle tensionnel plus élevés que chacune des substances actives respectives prise en monothérapie.

Twynsta a permis d'obtenir des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique/diastolique sur toute la fourchette des doses thérapeutiques, 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) et -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Une réduction de la pression artérielle diastolique < 90 mmHg a été obtenue chez respectivement 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % des patients. Les valeurs sont ajustées en fonction des valeurs initiales et du pays.

La majeure partie de l'effet antihypertenseur a été obtenu au cours des 2 semaines suivant l'instauration du traitement.
Dans un sous-groupe de 1 050 patients avec une hypertension artérielle modérée à sévère (PAD ≥ 100 mmHg), 32,7-51,8 % des patients ont présenté une réponse suffisante au traitement en monothérapie par telmisartan ou amlodipine. Les variations moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique observées avec une association thérapeutique contenant 5 mg d'amlodipine (-22,2/-17,2 mmHg avec 40 mg/5 mg ; -22,5/-19,1 mmHg avec 80 mg/5 mg) ont été supérieures ou égales à celles observées avec l'amlodipine 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) et elles ont été associées à un taux d'œdèmes significativement plus faible (1,4 % avec 40 mg/5 mg ; 0,5 % avec 80 mg/5 mg ; 17,6 % avec l'amlodipine 10 mg).

Les mesures ambulatoires de la pression artérielle (MAPA) réalisées dans un sous-groupe de 562 patients ont confirmé les résultats observés lors des mesures de la pression artérielle systolique et diastolique réalisées en clinique, avec des réductions maintenues sur l'ensemble du nycthémère.

Dans une autre étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus traitement actif, en groupes parallèles, au total 1 097 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère et dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 mg ont reçu Twynsta (40 mg/5 mg ou 80 mg/5 mg) ou l'amlodipine en monothérapie (5 mg ou 10 mg). Après 8 semaines de traitement, chacune des doses des associations s'est révélée statistiquement significativement supérieure aux deux doses d'amlodipine en monothérapie en termes de réduction de la pression artérielle systolique et diastolique (-13,6/-9,4 mmHg avec 40 mg/5 mg, -15,0/-10,6 mmHg avec 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg avec l'amlodipine 5 mg et 10 mg) et des taux de contrôle de la pression artérielle diastolique plus élevés qu'avec chacune des monothérapies respectives ont été obtenus (56,7 % avec 40 mg/5 mg, 63,8 % avec 80 mg/5 mg versus 42 %, 56,7 % avec l'amlodipine 5 mg et 10 mg). Les taux d'œdèmes ont été significativement plus faibles avec 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg qu'avec l'amlodipine 10 mg (respectivement 4,4 % versus 24,9 %).

Dans une autre étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus traitement actif, en groupes parallèles, au total 947 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère et dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 10 mg ont reçu Twynsta (40 mg/10 mg ou 80 mg/10 mg) ou l'amlodipine en monothérapie (10 mg). Après 8 semaines de traitement, chacune des doses de l'association s'est révélée statistiquement significativement supérieure à l'amlodipine en monothérapie en termes de réduction de la pression artérielle systolique et diastolique (-11,1/-9,2 mmHg avec 40 mg/10 mg, -11,3/-9,3 mmHg avec 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg avec l'amlodipine 10 mg) et des taux de stabilisation de la pression artérielle diastolique plus élevés qu'avec la monothérapie ont été obtenus (63,7 % avec 40 mg/10 mg, 66,5 % avec 80 mg/10 mg versus 51,1 % avec l'amlodipine 10 mg).

Dans deux études correspondantes de suivi au long cours en ouvert, réalisées sur une période supplémentaire de 6 mois, l'effet de Twynsta a été maintenu sur toute la période d'étude. Il a par ailleurs été montré que certains patients dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par Twynsta 40 mg/10 mg ont obtenu une réduction supplémentaire de la pression artérielle lors du passage à Twynsta 80 mg/10 mg.

L'incidence globale des effets indésirables observés lors du développement clinique avec Twynsta a été faible, avec seulement 12,7 % des patients sous traitement ayant présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les œdèmes périphériques et les sensations vertigineuses, voir également rubrique 4.8. Les effets indésirables rapportés ont été conformes aux effets prévisibles d'après les profils de tolérance des deux substances actives, telmisartan et amlodipine. Aucun effet indésirable nouveau ou plus sévère n'a été observé. Les œdèmes (œdèmes périphériques, œdèmes généralisés et œdèmes) ont été systématiquement moins nombreux chez les patients qui recevaient Twynsta que chez les patients qui recevaient l'amlodipine 10 mg. Dans l'étude factorielle, les taux d'œdèmes ont été de 1,3 % avec Twynsta 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg, 8,8 % avec Twynsta 40 mg/10 mg et 80 mg/10 mg et 18,4 % avec l'amlodipine 10 mg. Chez les patients non contrôlés par l'amlodipine 5 mg, les taux d'œdèmes ont été de 4,4 % avec 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg et de 24,9 % avec l'amlodipine 10 mg.

L'effet antihypertenseur de Twynsta a été comparable quels que soient l'âge et le sexe ainsi que chez les patients avec et sans diabète.

Twynsta n'a pas été étudié dans une population autre que chez les patients hypertendus. Le telmisartan a été étudié dans une vaste étude chez 25 620 patients à haut risque cardiovasculaire (ONTARGET). L'amlodipine a été étudiée chez les patients avec un angor chronique stable, un angor vasospastique et une cardiopathie ischémique documentée par angiographie.

Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Twynsta dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hypertension (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pharmacocinétique de l'association à doses fixes
La vitesse et le taux d'absorption de Twynsta correspondent à la biodisponibilité du telmisartan et de l'amlodipine administrés séparément.

Absorption
L'absorption du telmisartan est rapide même si la quantité absorbée varie. La biodisponibilité moyenne absolue du telmisartan est d'environ 50 %. La prise de nourriture entraîne une réduction de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps ($ASC_{0-\infty}$) d'environ 6 % pour une dose de 40 mg à 19 % environ pour une dose de 160 mg. À partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou au cours d'un repas.

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes 6 à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue varie de 64 à 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

Distribution
Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha-1-glycoprotéine acide. Le volume moyen apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) est d'environ 500 L.

Le volume de distribution de l'amlodipine est d'environ 21 L/kg. Les études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus.

Biotransformation
Le telmisartan est métabolisé par glucuronoconjugaison de la molécule mère. Aucune activité pharmacologique n'a été mise en évidence pour le dérivé conjugué.

L'amlodipine est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisée dans le foie en métabolites inactifs.

Élimination
La cinétique d'élimination du telmisartan est bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale de plus de 20 heures. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et, dans une moindre mesure, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC), augmentent de façon non proportionnelle avec l'accroissement de la dose. L'administration de telmisartan à la dose recommandée n'entraîne pas d'accumulation cliniquement notable. Les concentrations plasmatiques se sont avérées plus élevées chez la femme que chez l'homme, mais ce paramètre n'a pas d'influence sur l'efficacité.

Après administration orale (et intraveineuse), le telmisartan est presque exclusivement éliminé par voie fécale, essentiellement sous forme inchangée. L'élimination urinaire cumulée représente moins d'un pour cent de la dose. La clairance plasmatique totale (Cl_{tot}) est élevée (environ 1 000 mL/min) par rapport au débit sanguin hépatique (environ 1 500 mL/min).

L'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures, ce qui est cohérent avec une prise quotidienne unique. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue. Dix pour cent de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Linéarité/non-linéarité
Cette faible diminution de l'ASC du telmisartan ne devrait pas provoquer de réduction de l'effet thérapeutique. Il n'y a pas de relation linéaire entre les doses et les taux plasmatiques. La C_{max} et, dans une moindre mesure l'ASC, augmentent de façon non proportionnelle à partir d'une dose de 40 mg.

La pharmacocinétique de l'amlodipine est linéaire.

Population pédiatrique (moins de 18 ans)
Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible dans la population pédiatrique.

Sexe
Des différences ont été observées dans les concentrations plasmatiques de telmisartan, la C_{max} et l'ASC étant environ respectivement 3 et 2 fois plus élevées chez la femme que chez l'homme.

Personnes âgées
La pharmacocinétique du telmisartan n'est pas modifiée chez le sujet âgé.
Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les patients jeunes et chez les patients âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination.

Insuffisance rénale
Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, on a observé un doublement des concentrations plasmatiques de telmisartan. Toutefois, chez des insuffisants rénaux traités par dialyse, des concentrations plasmatiques plus faibles ont été observées. Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques chez les insuffisants rénaux et ne peut pas être éliminé par dialyse. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique
Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue du telmisartan de près de 100 %. La demi-vie d'élimination du telmisartan n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation d'environ 40 à 60 % de l'ASC.

5.3 Données de sécurité préclinique

Etant donné que les profils de toxicité préclinique du telmisartan et de l'amlodipine ne se chevauchent pas, aucune exacerbation de la toxicité n'était attendue avec l'association. Cela a été confirmé dans une étude de toxicité subchronique (13 semaines) chez des rats à qui des doses de 3,2/0,8, 10/2,5 et 40/10 mg/kg de telmisartan et d'amlodipine ont été administrées.

Les données précliniques disponibles pour les substances actives de cette association à doses fixes sont présentées ci-dessous.

Telmisartan
Dans les études de sécurité préclinique, les doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses thérapeutiques cliniques ont induit une diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite), des modifications de l'hémodynamique rénale (augmentation du taux d'urée sanguine et de créatinine) et une augmentation de la kaliémie chez des animaux normotendus. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Chez le rat et le chien, on a en outre observé des lésions de la muqueuse gastrique (érosions, ulcères ou inflammation). Ces effets indésirables, liés à l'activité pharmacologique, déjà observés dans les études précliniques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ont été prévenus par un apport sodé oral. Dans les deux espèces, on a observé une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales. Ces modifications, qui correspondent aussi à un effet de classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ne semblent pas avoir d'incidence cliniquement significative.
Aucun effet tératogène n'a été clairement identifié, cependant à des doses toxiques de telmisartan un effet sur le développement postnatal de la descendance des animaux, tels qu'une diminution du poids des petits et un retard à l'ouverture des yeux, a été observé.
Aucun effet mutagène et aucun effet clastogène significatif n'ont été mis en évidence lors des études *in vitro* et aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris.

Amlodipine
Toxicité sur la reproduction
Lors d'études de toxicité sur la reproduction chez le rat et la souris, une parturition retardée, un allongement de la durée du travail et une diminution de la survie à la naissance après administration de doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'être humain basée en mg/kg, ont été observés.

Altération de la fertilité
Aucun effet n'a été observé sur la fertilité de rats traités par voie orale par le maléate d'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses allant jusqu'à 10 mg d'amlodipine/kg/jour (environ 8 fois* la dose maximale recommandée chez l'être humain de 10 mg/jour, basé en mg/m²).
Dans une autre étude chez le rat, dans laquelle des rats mâles ont été traités par bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose utilisée chez l'être humain, basée en mg/kg, une diminution des taux plasmatiques d'hormone folliculo-stimulante et de testostérone a été mise en évidence, de même qu'une réduction de la densité en spermatozoïdes et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

Carcinogénicité, mutagénicité
Chez des rats et des souris traités par amlodipine dans le cadre d'un régime pendant 2 ans, à des concentrations calculées pour délivrer des doses quotidiennes de 0,5, 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, aucun signe de carcinogénicité n'a été observé. La dose maximale (chez la souris : comparable à la dose clinique recommandée de 10 mg, basée en mg/m² ; chez le rat : deux fois* supérieure à cette dose) était proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais pas pour le rat.
Les études de mutagénicité n'ont mis en évidence aucun effet lié au médicament, que ce soit au niveau génétique ou chromosomique.

*Sur la base d'un patient de 50 kg

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre
Bleu brillant FCF (E133)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Stéarate de magnésium
Amidon de maïs
Méglumine
Cellulose microcristalline
Povidone K25
Amidon prégélatinisé (préparé à partir d'amidon de maïs)
Hydroxyde de sodium
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al) dans des boîtes contenant 14, 28, 56, 98 comprimés ou plaquettes thermoformées aluminium/aluminium prédécoupées en doses unitaires (PA/Al/PVC/Al) dans des boîtes contenant 30 x 1, 90 x 1 comprimés et dans des conditionnements multiples contenant 360 (4 boîtes de 90 x 1) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

En raison de leurs propriétés hygroscopiques, les comprimés de telmisartan doivent être conservés dans la plaquette scellée. Les comprimés doivent être retirés de la plaquette peu de temps avant la prise.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 7 octobre 2010
Date du dernier renouvellement : 20 août 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

28/04/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu/