

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Twynsta 40 mg/5 mg Tabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 168,64 mg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Blau-weiße, ovale, aus zwei Schichten bestehende Tabletten mit einer Länge von ungefähr 14 mm, in die auf der weißen Schicht der Produktcode „A1“ und das Firmenlogo eingepreßt sind.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen:

Erweiterung der Therapie

Twynsta 40 mg/5 mg ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck durch eine Therapie mit Amlodipin 5 mg allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vereinfachung der Therapie

Erwachsene Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate erhalten, können stattdessen Twynsta Tabletten bekommen, die die Wirkstoffe in der gleichen Dosierung enthalten.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

Die empfohlene Dosierung für dieses Arzneimittel ist 1 x täglich 1 Tablette.

Die empfohlene Höchstdosis ist 1 Tablette mit 80 mg Telmisartan/10 mg Amlodipin pro Tag. Dieses Arzneimittel ist zur Langzeittherapie vorgesehen.

Die Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten ansteigen und zu einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung führen könnte (siehe Abschnitt 4.5).

Erweiterung der Therapie

Twynsta 40 mg/5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Amlodipin 5 mg allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vor der Umstellung auf die fixe Dosiskombination wird eine individuelle Titration der Dosierung der Wirkstoffe (Amlodipin und Telmisartan) empfohlen. Wenn klinisch angezeigt, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Dosiskombination erwogen werden.

Patienten, die mit 10 mg Amlodipin behandelt werden und dosislimitierende Nebenwirkungen wie Ödeme aufweisen, können auf Twynsta 40 mg/5 mg 1 x täglich umgestellt werden. Dies ermöglicht eine Reduzierung der Amlodipin-Dosis ohne Verringerung der insgesamt erwarteten blutdrucksenkenden Wirkung.

#### Vereinfachung der Therapie

Patienten, die Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate einnehmen, können auf Twynsta Tabletten umsteigen, die dieselben Wirkstoffdosen in einer 1 x täglich einzunehmenden Tablette enthalten.

#### Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Eine Anpassung der Dosis ist bei älteren Patienten nicht notwendig. Zu sehr alten Patienten liegen nur wenige Daten vor.

Bei älteren Patienten wird die übliche Dosis von Amlodipin empfohlen, eine Dosiserhöhung sollte jedoch vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder Hämodialyse-Patienten liegen begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten ist bei Anwendung von Telmisartan/Amlodipin Vorsicht geboten, da Amlodipin nicht dialysierbar ist und Telmisartan nicht durch Hämofiltration aus dem Blut entfernt wird und nicht dialysierbar ist (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Twynsta ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Telmisartan/Amlodipin mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosierung von Telmisartan sollte 1 x täglich 40 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Telmisartan/Amlodipin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Twynsta kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es wird empfohlen, Twynsta mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

Twynsta sollte wegen der hygroskopischen Eigenschaft der Tabletten in der versiegelten Blisterpackung aufbewahrt werden. Die Tabletten sollten kurz vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnommen werden (siehe Abschnitt 6.6).

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6);
- obstruktive Gallenfunktionsstörungen und stark eingeschränkte Leberfunktion;
- Schock (einschließlich kardiogener Schock);
- linksventrikuläre Ausflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose);
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan/Amlodipin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Schwangerschaft

Eine Angiotensin-II-Rezeptorblocker-Therapie darf nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative antihypertensive Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen – es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Da Telmisartan überwiegend über die Galle ausgeschieden wird, kann bei Patienten mit obstruktiven Gallenfunktionsstörungen oder eingeschränkter Leberfunktion eine verringerte Clearance erwartet werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht verabreicht werden.

Telmisartan/Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

##### Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei funktioneller Einzelniere, die mit Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) beeinflussen, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz.

##### Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Wenn Telmisartan/Amlodipin Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium- und Kreatininspiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Telmisartan/Amlodipin bei Patienten vor, die kürzlich eine Nierentransplantation erhielten. Amlodipin ist nicht dialysierbar und Telmisartan wird nicht durch Hämofiltration aus dem Blut entfernt und ist nicht dialysierbar.

##### Patienten mit Volumen- und/oder Natriummangel

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel z. B. aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarter Kost, Diarrhoe oder Erbrechen vorliegt. Solche Umstände sind vor Anwendung von Telmisartan auszugleichen. Bei Auftreten einer Hypotonie bei der Behandlung mit Telmisartan/Amlodipin sollte der Patient in Rückenlage gebracht und gegebenenfalls intravenös eine Infusion mit Kochsalzlösung gegeben werden. Die Behandlung kann fortgeführt werden, sobald sich der Blutdruck stabilisiert hat.

##### Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

### Andere Umstände mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion im Wesentlichen von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zu Grunde liegender Nierenerkrankung einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Hyperazotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

### Primärer Aldosteronismus

Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Telmisartan nicht empfohlen.

### Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angezeigt.

### Instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt

Zur Anwendung von Telmisartan/Amlodipin bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und bei Patienten mit akutem oder weniger als ein Monat zurückliegendem Myokardinfarkt liegen keine Daten vor.

### Patienten mit Herzinsuffizienz

In einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie mit Amlodipin gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte daher mit Vorsicht erfolgen.

Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompenzierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

### Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden

Bei diesen Patienten kann unter einer Behandlung mit Telmisartan eine Hypoglykämie auftreten. Eine entsprechende Überwachung des Blutzuckers sollte daher bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden; eine Dosisanpassung von Insulin oder Antidiabetika kann erforderlich sein.

### Hyperkaliämie

Die Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann eine Hyperkaliämie verursachen. Bei älteren Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit Diabetes mellitus sowie bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel erhöhen können, und/oder bei Patienten mit zusätzlichen Komplikationen kann eine Hyperkaliämie tödlich verlaufen.

Bevor eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, in Betracht gezogen wird, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis evaluiert werden. Als wichtigste Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind in Betracht zu ziehen:

- Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre)
- Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, und/oder Kaliumpräparate. Arzneimittel oder therapeutische Substanzklassen von Arzneimitteln, die eine Hyperkaliämie auslösen können, sind kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR einschließlich selektiver COX-2-Inhibitoren), Heparin, Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus) und Trimethoprim.
- Zusätzliche Komplikationen, insbesondere Dehydrierung, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose, Verschlechterung der Nierenfunktion, plötzliches Auftreten einer Nierenerkrankung (z. B. Infektionskrankheiten), zelluläre Lyse (z. B. akute Ischämie der Gliedmaßen, Rhabdomyolyse, ausgedehntes Trauma).

Bei diesen Patienten sollte eine engmaschige Kontrolle des Serumkaliumspiegels erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Dosis von Amlodipin mit Vorsicht erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Sorbitol

Jede Tablette enthält 168,64 mg Sorbitol (E420).

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### Ischämische Herzerkrankung

Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel kann ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

#### Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptorblockern ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Telmisartan abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In klinischen Studien wurden keine Wechselwirkungen zwischen den beiden Wirkstoffen der fixen Dosiskombination festgestellt.

#### Mit der Wirkstoffkombination im Zusammenhang stehende Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

#### *Bei gleichzeitiger Anwendung ist zu beachten*

##### *Andere blutdrucksenkende Arzneimittel*

Die blutdrucksenkende Wirkung von Telmisartan/Amlodipin kann durch gleichzeitige Anwendung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel verstärkt werden.

##### *Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potential*

Basierend auf deren pharmakologischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass Arzneimittel wie z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva die blutdrucksenkende Wirkung aller Antihypertensiva einschließlich dieses Arzneimittels verstärken können. Darüber hinaus kann eine orthostatische Hypotonie durch Alkohol weiter verschlechtert werden.

##### *Kortikosteroide (systemische Anwendung)*

Verringerung der blutdrucksenkenden Wirkung.

#### Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Telmisartan

##### *Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen bei*

##### *Kaliumsparenden Diuretika oder Kaliumpräparaten*

Angiotensin-II-Rezeptorblocker wie Telmisartan verringern den durch Diuretika verursachten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid, Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate) können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer bestehenden

Hypokaliämie als notwendig erweist, sollten die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung beachtet werden und regelmäßige Kontrollen des Serumkaliumspiegels durchgeführt werden.

#### *Lithium*

Eine reversible Erhöhung der Serumlithium-Konzentration und der Toxizität wurde während der gleichzeitigen Anwendung von Lithium mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern und mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern, einschließlich Telmisartan, berichtet. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung als notwendig erweist, so wird eine sorgfältige Kontrolle des Serumlithiumspiegels empfohlen.

#### *Anderen Antihypertonika mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)*

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

#### *Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei*

##### *Nichtsteroidalen Antirheumatika*

NSAR (d. h. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosis, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) können die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern verringern. Bei einigen Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern und Cyclooxygenase-hemmenden Arzneimitteln zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich der Möglichkeit eines üblicherweise reversiblen akuten Nierenversagens. Die Kombination sollte daher - insbesondere bei älteren Patienten - mit Vorsicht erfolgen. Eine ausreichende Hydrierung der Patienten sollte sichergestellt sein. Kontrollen der Nierenfunktion sind zu Beginn sowie in periodischen Abständen während der gleichzeitigen Therapie in Betracht zu ziehen.

##### *Ramipril*

In einer Studie führte die gleichzeitige Gabe von Telmisartan und Ramipril zu einer bis zu 2,5fachen Erhöhung der  $AUC_{0-24}$  und  $C_{max}$  von Ramipril und Ramiprilat. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

#### *Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden bei*

##### *Digoxin*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Telmisartan und Digoxin wurde eine mediane Erhöhung der maximalen (49 %) und minimalen (20 %) Digoxin-Plasmakonzentration beobachtet. Bei Initiierung, Anpassung und Beendigung der Telmisartan-Behandlung ist der Digoxinspiegel zu überwachen, um diesen innerhalb des therapeutischen Bereiches zu halten.

#### *Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Amlodipin*

#### *Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei*

##### *CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition mit einem daraus resultierenden erhöhtem Hypotonierisiko führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

##### *CYP3A4-Induktoren*

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe

insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

#### *Dantrolen (Infusion)*

Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

#### *Grapefruit und Grapefruitsaft*

Die Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

#### *Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden*

##### *Tacrolimus*

Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin; der pharmakokinetische Mechanismus dieser Interaktion ist jedoch nicht vollständig geklärt. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusdosis gegebenenfalls angepasst werden.

##### *Cyclosporin*

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Cyclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Cyclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Cyclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Cyclosporin vorgenommen werden.

##### *Mechanistic-Target-of-Rapamycin-(mTOR-)Inhibitoren*

mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen.

##### *Simvastatin*

Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer Erhöhung der Simvastatin-Exposition um bis zu 77 %. Daher ist bei Patienten, die Amlodipin einnehmen, die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich zu beschränken.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Telmisartan/Amlodipin bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Telmisartan/Amlodipin durchgeführt.

#### *Telmisartan*

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern wird im ersten Schwangerschaftsdrittel nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern ist im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Tierexperimentelle Studien mit Telmisartan haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftsdrittels vor. Ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten hinsichtlich des Risikos der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern vorliegen, muss ein dieser Substanzklasse entsprechendes Risiko angenommen werden. Sofern ein Fortsetzen der Angiotensin-II-Rezeptorblocker-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels eine humane Fetotoxizität (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verzögerung der Schädelossifikation) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslöst (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel sind Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptorblocker eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### *Amlodipin*

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden.

In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

#### Stillzeit

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3-7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat.

Da keine Informationen hinsichtlich der Einnahme von Telmisartan während der Stillzeit vorliegen, wird Telmisartan/Amlodipin nicht empfohlen. Alternative Behandlungen mit in der Stillzeit besser etablierten Sicherheitsprofilen sind, insbesondere während des Stillens von Neugeborenen oder Frühgeborenen, zu bevorzugen.

#### Fertilität

Daten aus kontrollierten klinischen Studien mit der fixen Dosiskombination oder den Monopräparaten liegen nicht vor.

Separate Studien zur Reproduktionstoxizität mit der Kombination Telmisartan und Amlodipin wurden nicht durchgeführt.

In präklinischen Studien mit Telmisartan wurden keine Effekte auf die männliche und weibliche Fertilität beobachtet.

Bei einigen Patienten, die mit Calciumblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Twynsta hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass

unter einer antihypertensiven Therapie gelegentlich Synkope, Somnolenz, Schwindelgefühl oder Vertigo auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei Patienten diese Nebenwirkungen auftreten, sind potentiell gefährliche Tätigkeiten wie die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl und periphere Ödeme. Eine schwerwiegende Synkope kann selten auftreten (bei weniger als 1 von 1.000 Patienten).

Nebenwirkungen, die bereits für einen der beiden Wirkstoffe (Telmisartan oder Amlodipin) berichtet wurden, könnten auch bei Twynsta auftreten, selbst wenn sie nicht während klinischer Studien oder nach Markteinführung beobachtet wurden.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Twynsta wurden in 5 kontrollierten klinischen Studien mit über 3.500 Patienten, von denen mehr als 2.500 Telmisartan in Kombination mit Amlodipin erhielten, untersucht.

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit gemäß folgender Definition geordnet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<b><i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>			
Gelegentlich		Infektion der oberen Atemwege einschließlich Pharyngitis und Sinusitis, Harnwegsinfektion einschließlich Zystitis	
Selten	Zystitis	Sepsis, auch mit tödlichem Ausgang <sup>1</sup>	
<b><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>			
Gelegentlich		Anämie	
Selten		Thrombozytopenie, Eosinophilie	
Sehr selten			Leukozytopenie, Thrombozytopenie
<b><i>Erkrankungen des Immunsystems</i></b>			
Selten		Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion	
Sehr selten			Überempfindlichkeit

<b><i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>			
Gelegentlich		Hyperkaliämie	
Selten		Hypoglykämie (bei Patienten mit Diabetes mellitus), Hyponatriämie	
Sehr selten			Hyperglykämie
<b><i>Psychiatrische Erkrankungen</i></b>			
Gelegentlich			Stimmungsschwankungen
Selten	Depression, Angst, Schlaflosigkeit		Verwirrung
<b><i>Erkrankungen des Nervensystems</i></b>			
Häufig	Schwindelgefühl		
Gelegentlich	Somnolenz, Migräne, Kopfschmerzen, Parästhesie		
Selten	Synkope, periphere Neuropathie, Hypästhesie, Dysgeusie, Tremor		
Sehr selten			extrapyramidales Syndrom, erhöhter Muskeltonus
<b><i>Augenerkrankungen</i></b>			
Häufig			Sehstörung (einschließlich Diplopie)
Gelegentlich			Sehverschlechterung
Selten		Sehstörung	
<b><i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i></b>			
Gelegentlich	Vertigo		Tinnitus

<b><i>Herzerkrankungen</i></b>			
Gelegentlich	Bradykardie, Palpitationen		
Selten		Tachykardie	
Sehr selten			Myokardinfarkt, Arrhythmie, ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern
<b><i>Gefäßerkrankungen</i></b>			
Gelegentlich	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Erröten		
Sehr selten			Vaskulitis
<b><i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>			
Gelegentlich	Husten	Dyspnoe	Dyspnoe, Rhinitis
Sehr selten	Interstitielle Lungenerkrankung <sup>3</sup>		
<b><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>			
Häufig			veränderte Darmentleerungs- gewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)
Gelegentlich	Abdominalschmerz, Durchfall, Übelkeit	Flatulenz	
Selten	Erbrechen, Gingivahyperplasie, Dyspepsie, Mundtrockenheit	Magenbeschwerden	
Sehr selten			Pankreatitis, Gastritis
<b><i>Leber- und Gallenerkrankungen</i></b>			
Selten		Leberfunktionsstörung, Lebererkrankung <sup>2</sup>	
Sehr selten			Hepatitis, Ikterus, erhöhte Leberenzymwerte (meist übereinstimmend mit Cholestase)

<b><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>			
Gelegentlich	Pruritus	Hyperhidrose	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Hyperhidrose
Selten	Ekzem, Erythem, Ausschlag	Angioödem (einschließlich tödlichem Ausgang), Arzneimittelexanthem, toxisches Exanthem, Urtikaria	
Sehr selten			Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lichtempfindlichkeit
Nicht bekannt			Toxische epidermale Nekrolyse
<b><i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i></b>			
Häufig			Knöchelschwellungen
Gelegentlich	Arthralgie, Muskelspasmen (Krämpfe in den Beinen), Myalgie		
Selten	Rückenschmerzen, Schmerz in einer Extremität (Beinschmerz)	Sehnenschmerzen (Tendinitis-ähnliche Symptome)	
<b><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>			
Gelegentlich		Nierenfunktionsbeeinträchtigung einschließlich akuten Nierenversagens	Störungen beim Wasserlassen, Pollakisurie
Selten	Nykturie		
<b><i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i></b>			
Gelegentlich	Erektionsstörung		Gynäkomastie

<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Häufig	peripheres Ödem		
Gelegentlich	Asthenie, Brustschmerzen, Müdigkeit, Ödem		Schmerzen
Selten	Unwohlsein	grippeähnliche Erkrankung	
<b>Untersuchungen</b>			
Gelegentlich	erhöhte Leberenzymwerte	Kreatinin im Blut erhöht	Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt
Selten	erhöhter Harnsäurewert im Blut	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Hämoglobin erniedrigt	

<sup>1</sup>: Das Ereignis könnte ein Zufallsbefund sein oder mit einem bisher unbekanntem Mechanismus in Zusammenhang stehen.

<sup>2</sup>: Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle mit Leberfunktionsstörung/Lebererkrankung bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkungen.

<sup>3</sup>: Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (hauptsächlich interstitielle Pneumonie und eosinophile Pneumonie) sind nach Markteinführung von Telmisartan berichtet worden.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Intestinales Angioödem*

Nach der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern wurde über Fälle von intestinalen Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Die erwarteten Symptome einer Überdosierung entsprechen denen einer verstärkten pharmakologischen Wirkung. Als markanteste Ausprägungen einer Telmisartan-Überdosierung sind Hypotonie und Tachykardie zu erwarten; darüber hinaus wurden Bradykardie, Schwindelgefühl, Erhöhung des Serumkreatininwertes und akutes Nierenversagen berichtet.

Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu einer übermäßigen peripheren Vasodilatation und möglicherweise zu einer Reflex-Tachykardie führen. Ausgeprägte und wahrscheinlich verlängerte systemische Hypotonie einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang wurde berichtet.

In seltenen Fällen wurde über ein nicht kardiogenes Lungenödem als Folge einer Amlodipin-Überdosierung berichtet, das sich mit verzögertem Beginn (24-48 Stunden nach der Einnahme) manifestieren kann und Beatmungsunterstützung erfordert. Frühe Wiederbelebungsmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberladung) zur Aufrechterhaltung der Perfusion und des Herzzeitvolumens können auslösende Faktoren sein.

## Behandlung

Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung hängt von der seit der Einnahme verstrichenen Zeit und vom Schweregrad der Symptome ab. Empfohlene Maßnahmen sind u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder Magenspülung. Die Anwendung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung sowohl von Telmisartan als auch Amlodipin nützlich sein.

Serumelektrolyte und Kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht, Arme und Beine hochgelagert und rasch eine Salz- und Volumensubstitution verabreicht werden. Eine unterstützende Behandlung sollte eingeleitet werden. Um dem Effekt auf die Calciumkanalblockade entgegenzuwirken, kann die intravenöse Anwendung von Calciumgluconat von Vorteil sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird. Amlodipin ist nicht dialysierbar und Telmisartan wird nicht durch Hämofiltration aus dem Blut entfernt und ist nicht dialysierbar.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) und Calciumkanalblocker, ATC-Code: C09DB04.

Twynsta kombiniert zwei antihypertensive Wirkstoffe mit sich ergänzenden Wirkmechanismen zur Kontrolle des Blutdrucks bei Patienten mit essentieller Hypertonie: den Angiotensin-II-Rezeptorblocker Telmisartan und den Dihydropyridin-Calciumkanalblocker Amlodipin. Durch die Kombination dieser Substanzen wird eine additive antihypertensive Wirkung erzielt und der Blutdruck stärker gesenkt als durch Gabe der Einzelwirkstoffe allein.

Twynsta 1 x täglich führt zu einer effektiven und konstanten Blutdrucksenkung während des 24-stündigen Dosierungsintervalls.

### Telmisartan

Telmisartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Blocker. Telmisartan verdrängt Angiotensin II mit sehr hoher Affinität von seiner Bindungsstelle am AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Wirkungen von Angiotensin II verantwortlich ist. Telmisartan zeigt am AT<sub>1</sub>-Rezeptor keine partielle Wirkung als Agonist. Telmisartan bindet selektiv an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor. Die Bindung ist lange andauernd. Telmisartan zeigt keine Affinität zu anderen Rezeptoren, einschließlich AT<sub>2</sub> und anderer weniger charakterisierter AT-Rezeptoren. Die funktionelle Bedeutung dieser Rezeptoren ist ebenso wenig bekannt wie die Wirkung ihrer möglichen Überstimulierung durch Angiotensin II, dessen Spiegel durch Telmisartan erhöht wird. Plasma-Aldosteronspiegel werden durch Telmisartan gesenkt. Telmisartan hemmt weder humanes Plasmarenin noch blockiert es Ionenkanäle. Telmisartan inhibiert nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (Kininase II), das auch Bradykinin abbaut. Daher ist keine Verstärkung der Bradykinin-vermittelten Nebenwirkungen zu erwarten.

Beim Menschen inhibiert eine Dosis von 80 mg Telmisartan fast vollständig den durch Angiotensin II hervorgerufenen Blutdruckanstieg. Der inhibitorische Effekt wird über 24 Stunden aufrechterhalten und ist auch nach 48 Stunden noch messbar.

Nach der Initialgabe von Telmisartan tritt die antihypertensive Wirkung allmählich innerhalb von 3 Stunden ein. Die maximale Blutdrucksenkung wird im Allgemeinen 4-8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht und bei Langzeittherapie aufrechterhalten.

Die antihypertensive Wirkung hält nach der Einnahme konstant über 24 Stunden an. Wie durch ambulantes Blutdruckmonitoring festgestellt wurde, schließt dies auch die letzten 4 Stunden vor der nächsten Anwendung ein. In placebokontrollierten klinischen Studien wird dies durch Trough-to-

Peak-Ratios von einheitlich über 80 % nach Gabe von 40 mg und 80 mg Telmisartan bestätigt. Für den zeitlichen Verlauf des Wiederanstiegs zum Ausgangsblutdruckwert besteht beim systolischen Blutdruck ein deutlicher Trend zu einer Dosisabhängigkeit. Beim diastolischen Blutdruck sind die Daten in diesem Zusammenhang nicht konsistent.

Telmisartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den systolischen und diastolischen Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Der Beitrag der diuretischen und natriuretischen Wirkung von Telmisartan zu seiner blutdrucksenkenden Wirkung ist noch zu definieren. Die antihypertensive Wirksamkeit von Telmisartan ist vergleichbar mit der Wirksamkeit repräsentativer Vertreter anderer antihypertensiver Substanzklassen (dies wurde in klinischen Studien mit Amlodipin, Atenolol, Enalapril, Hydrochlorothiazid und Lisinopril im Vergleich mit Telmisartan gezeigt).

Nach abruptem Absetzen von Telmisartan kehrt der Blutdruck über einen Zeitraum von mehreren Tagen allmählich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung zurück, ohne Anhaltspunkte für eine überschießende Blutdruckreaktion.

In klinischen Studien zum direkten Vergleich der antihypertensiven Therapien war die Inzidenz von trockenem Husten bei Patienten, die mit Telmisartan behandelt wurden, signifikant niedriger als bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

### Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ (Blocker der langsamen Calciumkanäle bzw. Calcium-Antagonist), der den transmembranen Einstrom von Calciumionen in den Herzmuskel und die glatten Gefäßmuskeln hemmt. Die antihypertensive Wirkung von Amlodipin wird durch eine direkte Relaxierung der glatten Gefäßmuskeln und die damit einhergehende Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes erreicht. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Amlodipin ist relativ gefäßselektiv, mit einer größeren Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen als auf Herzmuskelzellen.

Bei Patienten mit Hypertonie führt die 1 x tägliche Dosierung während des 24-Stunden-Intervalls sowohl im Liegen als auch im Stehen zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist eine akute Hypotonie bei Anwendung von Amlodipin nicht zu erwarten.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne Änderung der Filtrationsfraktion bzw. Proteinurie.

Amlodipin wurde nicht mit unerwünschten metabolischen Wirkungen oder Veränderungen von Plasmalipiden in Verbindung gebracht und ist für Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht geeignet.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien II bis IV) zeigten hämodynamische Studien sowie kontrollierte klinische Studien mit Untersuchungen unter Belastung keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin. Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine Placebo-kontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III und IV), die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

In einer Placebo-kontrollierten Follow-up-Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III und IV) ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrunde liegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesamtmortalität. In der gleichen Patientenpopulation ging die Anwendung von Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen einher.

Telmisartan/Amlodipin

In einer 8-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten faktoriellen Studie mit Parallelgruppendesign an 1.461 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie (mittlerer diastolischer Blutdruck im Sitzen  $\geq 95$  und  $\leq 119$  mmHg) ergab die Behandlung mit jeder Twynsta-Dosiskombination eine signifikant stärkere Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks sowie höhere Kontrollraten verglichen mit der Anwendung der Monopräparate.

Twynsta wies im therapeutischen Dosisbereich eine dosisabhängige Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von -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) und -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg) auf. Die Senkung des diastolischen Blutdrucks  $< 90$  mmHg wurde bei 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % bzw. 85,3 % der Patienten erzielt. Die Werte sind bezüglich Ausgangswert und Land korrigiert.

Der überwiegende Teil der blutdrucksenkenden Wirkung wurde in den ersten beiden Therapiewochen erzielt.

In einer Untergruppe von 1.050 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (diastolischer Blutdruck  $\geq 100$  mmHg) sprachen 32,7-51,8 % ausreichend auf eine Monotherapie mit Telmisartan bzw. Amlodipin an. Die beobachteten mittleren Veränderungen des systolischen/diastolischen Blutdrucks bei Anwendung einer Kombinationstherapie mit Amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg bei 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg bei 80 mg/5 mg) waren vergleichbar oder größer als unter Amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) und mit einem signifikant geringeren Auftreten von Ödemen assoziiert (1,4 % bei 40 mg/5 mg; 0,5 % bei 80 mg/5 mg; 17,6 % bei Amlodipin 10 mg).

Die automatische ambulante Blutdruckmessung, die bei einer Untergruppe von 562 Patienten durchgeführt wurde, bestätigte die anhaltende Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks über das gesamte 24-stündige Dosierungsintervall, wie sie auch in der Klinik gemessen wurde.

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten doppelblinden Studie mit Parallelgruppendesign erhielten insgesamt 1.097 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 5 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, Twynsta (40 mg/5 mg oder 80 mg/5 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (5 mg oder 10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlung erzielten die geprüften Wirkstoffkombinationen statistisch signifikant stärkere Abnahmen des systolischen und diastolischen Blutdrucks (-13,6/-9,4 mmHg bei 40 mg/5 mg und -15,0/-10,6 mmHg bei 80 mg/5 mg gegenüber -6,2/-5,7 mmHg bei Amlodipin 5 mg und -11,1/-8,0 mmHg bei Amlodipin 10 mg) als beide Amlodipin-Dosierungen bei Anwendung als Monotherapie und höhere Kontrollraten des diastolischen Blutdrucks gegenüber den jeweiligen Monotherapien (56,7 % bei 40 mg/5 mg und 63,8 % bei 80 mg/5 mg gegenüber 42 % bei Amlodipin 5 mg und 56,7 % bei Amlodipin 10 mg). Die Ödemraten lagen unter 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg signifikant niedriger als unter Amlodipin 10 mg (4,4 % gegenüber 24,9 %).

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Studie mit Parallelgruppendesign erhielten insgesamt 947 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 10 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, Twynsta (40 mg/10 mg oder 80 mg/10 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlungsdauer führten die geprüften Kombinationstherapien im Vergleich zur Monotherapie mit Amlodipin zu einer statistisch signifikant überlegenen Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks (-11,1/-9,2 mmHg bei 40 mg/10 mg bzw. -11,3/-9,3 mmHg bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu -7,4/-6,5 mmHg bei Amlodipin 10 mg) sowie zu höheren Normalisierungsraten des diastolischen Blutdrucks (63,7 % bei 40 mg/10 mg und 66,5 % bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu 51,1 % bei Amlodipin 10 mg).

In zwei sich den zuvor genannten Studien anschließenden, unverblindeten, Follow-up-Langzeitstudien über weitere 6 Monate hielt die Wirkung von Twynsta über die gesamte Studiendauer unverändert an. Des Weiteren ergaben die Studien, dass durch eine Dosissteigerung auf Twynsta 80 mg/10 mg der Blutdruck bei einigen Patienten, deren Blutdruck mit Twynsta 40 mg/10 mg nicht ausreichend einstellbar war, zusätzlich gesenkt werden konnte.

Insgesamt lag im klinischen Studienprogramm die Inzidenz von Nebenwirkungen von Twynsta bei lediglich 12,7 % der behandelten Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren periphere Ödeme und Schwindelgefühl (siehe auch Abschnitt 4.8). Die berichteten Nebenwirkungen entsprachen den Erwartungen aus den Sicherheitsprofilen der Einzelwirkstoffe Telmisartan und Amlodipin. Es wurden keine neuen oder schwerwiegenderen Nebenwirkungen beobachtet. Ereignisse mit Ödemen (peripheres Ödem, generalisiertes Ödem und Ödem) waren bei Patienten, die Twynsta erhielten, durchwegs seltener als bei Patienten, die Amlodipin 10 mg erhielten. In der Studie mit faktoriellem Design beliefen sich die Ödemraten auf 1,3 % bei Twynsta 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg, auf 8,8 % bei Twynsta 40 mg/10 mg und 80 mg/10 mg sowie auf 18,4 % bei Amlodipin 10 mg. Bei Patienten, die nicht mit Amlodipin 5 mg eingestellt werden konnten, betrug die Ödemrate 4,4 % bei Twynsta 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg sowie 24,9 % bei Amlodipin 10 mg.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Twynsta war unabhängig von Alter und Geschlecht sowie bei Patienten mit und ohne Diabetes gleich.

Twynsta wurde außer bei Patienten mit Bluthochdruck bei keiner weiteren Patientenpopulation untersucht. Telmisartan wurde im Rahmen einer großangelegten Outcome-Studie an 25.620 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (ONTARGET) untersucht. Amlodipin wurde bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiografisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit untersucht.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Twynsta eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Pharmakokinetik der fixen Dosiskombination

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Twynsta entsprechen der Bioverfügbarkeit von Telmisartan und Amlodipin, wenn diese als getrennte Tabletten eingenommen werden.

### Resorption

Telmisartan wird schnell resorbiert, obwohl die resorbierte Menge variiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Telmisartan beträgt etwa 50 %. Wird Telmisartan zusammen mit Nahrung eingenommen, so verringert sich die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve ( $AUC_{0-\infty}$ ) von Telmisartan um etwa 6 % (Dosis 40 mg) und um etwa 19 % (Dosis 160 mg). Drei Stunden nach Anwendung sind die Plasmakonzentrationen ähnlich, unabhängig davon, ob Telmisartan nüchtern oder zusammen mit Nahrung eingenommen wurde.

Nach oraler Einnahme von therapeutischen Dosen wird Amlodipin gut resorbiert; mit maximalen Plasmakonzentrationen zwischen 6 und 12 Stunden nach Einnahme. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 64 bis 80 %. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

### Verteilung

Telmisartan wird stark an Plasmaproteine gebunden (> 99,5 %), vor allem an Albumin und an saures  $\alpha_1$ -Glykoprotein. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State ( $V_{ds}$ ) beträgt etwa 500 l.

Das Verteilungsvolumen von Amlodipin beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass bei hypertensiven Patienten ca. 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaproteine gebunden werden.

### Biotransformation

Telmisartan als Ausgangssubstanz wird durch Konjugation zum Glucuronid metabolisiert. Für das Konjugat ist keine pharmakologische Wirkung gezeigt worden.

Amlodipin wird in hohem Maße (ca. 90 %) in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

### Elimination

Telmisartan ist durch eine biexponentielle Abbaukinetik charakterisiert, mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von > 20 Stunden. Die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und, weniger ausgeprägt, die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) steigen nicht proportional mit der Dosis an. Für eine klinisch relevante Kumulation von Telmisartan in der empfohlenen Dosierung gibt es keinen Hinweis. Die Plasmakonzentrationen waren bei Frauen höher als bei Männern, ohne dass dies die Wirksamkeit relevant beeinflusste.

Telmisartan wird nach oraler (und intravenöser) Gabe fast ausschließlich mit den Faeces ausgeschieden, vorwiegend als unveränderte Verbindung. Die kumulative Ausscheidung mit dem Harn beträgt weniger als 1 % der Dosis. Verglichen mit der Leberdurchblutung (etwa 1.500 ml/min) ist die Plasma-Gesamtclearance ( $Cl_{tot}$ ) hoch (etwa 1.000 ml/min).

Die Elimination von Amlodipin aus dem Plasma erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30-50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Anwendung über 7-8 Tage erreicht. 10 % des ursprünglichen Amlodipin werden als unveränderte Substanz und 60 % als Amlodipin-Metabolite über den Urin ausgeschieden.

### Linearität/Nicht-Linearität

Die geringe Abnahme der AUC von Telmisartan lässt keine Reduktion der therapeutischen Wirksamkeit erwarten. Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmaspiegel. Bei Dosierungen über 40 mg steigen  $C_{max}$  und in geringerem Ausmaß AUC nicht proportional an.

Amlodipin weist eine lineare Pharmakokinetik auf.

#### Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Für Kinder und Jugendliche liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

#### Geschlecht

Unterschiede bei den Plasmakonzentrationen von Telmisartan wurden beobachtet. Im Vergleich zu Männern ist bei Frauen  $C_{max}$  ca. 3fach und AUC ca. 2fach höher.

#### Ältere Patienten

Es bestehen in der Pharmakokinetik von Telmisartan keine Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten.

Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Amlodipin-Plasmakonzentrationen ist bei jungen und älteren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der AUC und der Eliminationshalbwertszeit.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig und stark eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine Verdopplung der Plasmakonzentrationen von Telmisartan beobachtet. Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurden jedoch geringere Plasmakonzentrationen beobachtet. Die Plasmaproteinbindung von Telmisartan bei niereninsuffizienten Patienten ist hoch und die Substanz kann nicht durch Dialyse entfernt werden. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht verändert. Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht signifikant beeinflusst.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten einen Anstieg der absoluten Bioverfügbarkeit von Telmisartan bis nahezu 100 %. Die Eliminationshalbwertszeit von Telmisartan ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht verändert. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60 % erhöhten AUC.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Da sich die nichtklinischen Toxizitätsprofile von Telmisartan und Amlodipin nicht überschneiden, wurde keine Verstärkung der Toxizität für die Wirkstoffkombination erwartet. Dies wurde in einer subchronischen (13-wöchigen) Toxikologiestudie an Ratten mit den Telmisartan/Amlodipin-Dosierungen 3,2/0,8, 10/2,5 und 40/10 mg/kg bestätigt.

Verfügbare präklinische Daten für die Wirkstoffe dieser fixen Dosiskombination sind nachfolgend beschrieben.

#### Telmisartan

In präklinischen Sicherheitsstudien bei normotensiven Tieren wurde in Dosierungen, die dem therapeutischen Bereich beim Menschen entsprechen, eine Reduzierung der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), Veränderungen in der renalen Hämodynamik (Anstieg von Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin im Blut) sowie Anstiege im Serumkalium beobachtet. Bei Hunden wurden renale tubuläre Dilatation und Atrophie beobachtet. Bei Ratten und Hunden wurden darüber hinaus Schädigungen der Magenschleimhaut (Erosion, Ulcus oder Entzündung) beschrieben. Diese pharmakologisch bedingten unerwünschten Wirkungen sind von präklinischen Studien mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern bekannt und konnten durch orale Kochsalzzufuhr verhindert werden. Bei beiden Spezies wurde eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität und eine Hypertrophie/Hyperplasie der renalen juxtaglomerulären Zellen beobachtet. Diese Veränderungen, die ebenfalls einen Substanzgruppeneffekt von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern darstellen, sind offensichtlich klinisch nicht relevant.

Es liegen keine eindeutigen Hinweise auf eine teratogene Wirkung vor. Bei toxischen Dosierungen von Telmisartan wurde jedoch ein Effekt auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen, wie niedrigeres Körpergewicht und verzögertes Öffnen der Augen, beobachtet. Es liegen keine Hinweise auf Mutagenität und relevante Chromosomenbrüche aus *In-vitro*-Studien und keine Hinweise auf Karzinogenität bei Ratten und Mäusen vor.

### Amlodipin

#### *Reproduktionstoxizität*

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

#### *Beeinträchtigung der Fertilität*

Hinsichtlich der Fertilität von Ratten, denen Amlodipinmaleat (männliche Tiere 64 Tage und weibliche Tiere 14 Tage vor der Paarung) in Dosen bis zu 10 mg Amlodipin/kg/Tag (entspricht der 8fachen\* maximal empfohlenen Dosis beim Menschen von 10 mg/Tag bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) oral verabreicht wurde, wurden keine Auswirkungen beobachtet.

In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

#### *Kanzerogenität, Mutagenität*

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebenso viel und für Ratten das Doppelte\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomenniveau.

\* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hochdisperses Siliciumdioxid  
Brillantblau FCF (E133)  
Eisen(II, III)-oxid (E172)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)  
Maisstärke  
Meglumin  
Mikrokristalline Cellulose  
Povidon (K25)  
Vorverkleisterte Stärke (hergestellt aus Maisstärke)  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen (PA/Al/PVC/Al) in einem Umkarton mit 14, 28, 56, 98 Tabletten oder perforierte Aluminium/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen (PA/Al/PVC/Al) in einem Umkarton mit 30 x 1, 90 x 1 Tablette und Bündelpackungen mit 360 (4 Packungen mit 90 x 1) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Telmisartan sollte wegen der hygroskopischen Eigenschaft der Tabletten in der versiegelten Blisterpackung aufbewahrt werden. Die Tabletten sollten kurz vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnommen werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Oktober 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. August 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Twynsta 40 mg/10 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 168,64 mg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Blau-weiße, ovale, aus zwei Schichten bestehende Tabletten mit einer Länge von ungefähr 14 mm, in die auf der weißen Schicht der Produktcode „A2“ und das Firmenlogo eingeprägt sind.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen:

Erweiterung der Therapie

Twynsta 40 mg/10 mg ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck durch eine Therapie mit Amlodipin 10 mg allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vereinfachung der Therapie

Erwachsene Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate erhalten, können stattdessen Twynsta Tabletten bekommen, die die Wirkstoffe in der gleichen Dosierung enthalten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung für dieses Arzneimittel ist 1 x täglich 1 Tablette.

Die empfohlene Höchstdosis ist 1 Tablette mit 80 mg Telmisartan/10 mg Amlodipin pro Tag. Dieses Arzneimittel ist zur Langzeittherapie vorgesehen.

Die Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten ansteigen und zu einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung führen könnte (siehe Abschnitt 4.5).

Erweiterung der Therapie

Twynsta 40 mg/10 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Amlodipin 10 mg allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vor der Umstellung auf die fixe Dosiskombination wird eine individuelle Titration der Dosierung der Wirkstoffe (Amlodipin und Telmisartan) empfohlen. Wenn klinisch angezeigt, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Dosiskombination erwogen werden.

Patienten, die mit 10 mg Amlodipin behandelt werden und dosislimitierende Nebenwirkungen wie Ödeme aufweisen, können auf Twynsta 40 mg/5 mg 1 x täglich umgestellt werden. Dies ermöglicht eine Reduzierung der Amlodipin-Dosis ohne Verringerung der insgesamt erwarteten blutdrucksenkenden Wirkung.

#### Vereinfachung der Therapie

Patienten, die Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate einnehmen, können auf Twynsta Tabletten umsteigen, die dieselben Wirkstoffdosen in einer 1 x täglich einzunehmenden Tablette enthalten.

#### Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Eine Anpassung der Dosis ist bei älteren Patienten nicht notwendig. Zu sehr alten Patienten liegen nur wenige Daten vor.

Bei älteren Patienten wird die übliche Dosis von Amlodipin empfohlen, eine Dosiserhöhung sollte jedoch vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder Hämodialyse-Patienten liegen begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten ist bei Anwendung von Telmisartan/Amlodipin Vorsicht geboten, da Amlodipin nicht dialysierbar ist und Telmisartan nicht durch Hämofiltration aus dem Blut entfernt wird und nicht dialysierbar ist (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Twynsta ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Telmisartan/Amlodipin mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosierung von Telmisartan sollte 1 x täglich 40 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Telmisartan/Amlodipin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Twynsta kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es wird empfohlen, Twynsta mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

Twynsta sollte wegen der hygroskopischen Eigenschaft der Tabletten in der versiegelten Blisterpackung aufbewahrt werden. Die Tabletten sollten kurz vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnommen werden (siehe Abschnitt 6.6).

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6);
- obstruktive Gallenfunktionsstörungen und stark eingeschränkte Leberfunktion;
- Schock (einschließlich kardiogener Schock);
- linksventrikuläre Ausflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose);
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan/Amlodipin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Schwangerschaft

Eine Angiotensin-II-Rezeptorblocker-Therapie darf nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative antihypertensive Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen – es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Da Telmisartan überwiegend über die Galle ausgeschieden wird, kann bei Patienten mit obstruktiven Gallenfunktionsstörungen oder eingeschränkter Leberfunktion eine verringerte Clearance erwartet werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht verabreicht werden.

Telmisartan/Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

##### Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei funktioneller Einzelniere, die mit Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) beeinflussen, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz.

##### Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Wenn Telmisartan/Amlodipin Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium- und Kreatininspiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Telmisartan/Amlodipin bei Patienten vor, die kürzlich eine Nierentransplantation erhielten. Amlodipin ist nicht dialysierbar und Telmisartan wird nicht durch Hämodialyse aus dem Blut entfernt und ist nicht dialysierbar.

##### Patienten mit Volumen- und/oder Natriummangel

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel z. B. aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarter Kost, Diarrhoe oder Erbrechen vorliegt. Solche Umstände sind vor Anwendung von Telmisartan auszugleichen. Bei Auftreten einer Hypotonie bei der Behandlung mit Telmisartan/Amlodipin sollte der Patient in Rückenlage gebracht und gegebenenfalls intravenös eine Infusion mit Kochsalzlösung gegeben werden. Die Behandlung kann fortgeführt werden, sobald sich der Blutdruck stabilisiert hat.

##### Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

### Andere Umstände mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion im Wesentlichen von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zu Grunde liegender Nierenerkrankung einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Hyperazotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

### Primärer Aldosteronismus

Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Telmisartan nicht empfohlen.

### Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angezeigt.

### Instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt

Zur Anwendung von Telmisartan/Amlodipin bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und bei Patienten mit akutem oder weniger als ein Monat zurückliegendem Myokardinfarkt liegen keine Daten vor.

### Patienten mit Herzinsuffizienz

In einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie mit Amlodipin gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte daher mit Vorsicht erfolgen.

Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompenzierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

### Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden

Bei diesen Patienten kann unter einer Behandlung mit Telmisartan eine Hypoglykämie auftreten. Eine entsprechende Überwachung des Blutzuckers sollte daher bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden; eine Dosisanpassung von Insulin oder Antidiabetika kann erforderlich sein.

### Hyperkaliämie

Die Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann eine Hyperkaliämie verursachen. Bei älteren Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit Diabetes mellitus sowie bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel erhöhen können, und/oder bei Patienten mit zusätzlichen Komplikationen kann eine Hyperkaliämie tödlich verlaufen.

Bevor eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, in Betracht gezogen wird, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis evaluiert werden. Als wichtigste Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind in Betracht zu ziehen:

- Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre)
- Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, und/oder Kaliumpräparate. Arzneimittel oder therapeutische Substanzklassen von Arzneimitteln, die eine Hyperkaliämie auslösen können, sind kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR einschließlich selektiver COX-2-Inhibitoren), Heparin, Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus) und Trimethoprim.
- Zusätzliche Komplikationen, insbesondere Dehydrierung, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose, Verschlechterung der Nierenfunktion, plötzliches Auftreten einer Nierenerkrankung (z. B. Infektionskrankheiten), zelluläre Lyse (z. B. akute Ischämie der Gliedmaßen, Rhabdomyolyse, ausgedehntes Trauma).

Bei diesen Patienten sollte eine engmaschige Kontrolle des Serumkaliumspiegels erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Dosis von Amlodipin mit Vorsicht erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Sorbitol

Jede Tablette enthält 168,64 mg Sorbitol (E420).

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### Ischämische Herzerkrankung

Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel kann ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

#### Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptorblockern ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Telmisartan abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In klinischen Studien wurden keine Wechselwirkungen zwischen den beiden Wirkstoffen der fixen Dosiskombination festgestellt.

#### Mit der Wirkstoffkombination im Zusammenhang stehende Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

#### *Bei gleichzeitiger Anwendung ist zu beachten*

##### *Andere blutdrucksenkende Arzneimittel*

Die blutdrucksenkende Wirkung von Telmisartan/Amlodipin kann durch gleichzeitige Anwendung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel verstärkt werden.

##### *Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potential*

Basierend auf deren pharmakologischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass Arzneimittel wie z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva die blutdrucksenkende Wirkung aller Antihypertensiva einschließlich dieses Arzneimittels verstärken können. Darüber hinaus kann eine orthostatische Hypotonie durch Alkohol weiter verschlechtert werden.

##### *Kortikosteroide (systemische Anwendung)*

Verringerung der blutdrucksenkenden Wirkung.

#### Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Telmisartan

##### *Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen bei*

##### *Kaliumsparenden Diuretika oder Kaliumpräparaten*

Angiotensin-II-Rezeptorblocker wie Telmisartan verringern den durch Diuretika verursachten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid, Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate) können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer bestehenden

Hypokaliämie als notwendig erweist, sollten die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung beachtet werden und regelmäßige Kontrollen des Serumkaliumspiegels durchgeführt werden.

#### *Lithium*

Eine reversible Erhöhung der Serumlithium-Konzentration und der Toxizität wurde während der gleichzeitigen Anwendung von Lithium mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern und mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern, einschließlich Telmisartan, berichtet. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung als notwendig erweist, so wird eine sorgfältige Kontrolle des Serumlithiumspiegels empfohlen.

#### *Anderen Antihypertonika mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)*

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

#### *Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei*

##### *Nichtsteroidalen Antirheumatika*

NSAR (d. h. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosis, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) können die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern verringern. Bei einigen Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern und Cyclooxygenase-hemmenden Arzneimitteln zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich der Möglichkeit eines üblicherweise reversiblen akuten Nierenversagens. Die Kombination sollte daher - insbesondere bei älteren Patienten - mit Vorsicht erfolgen. Eine ausreichende Hydrierung der Patienten sollte sichergestellt sein. Kontrollen der Nierenfunktion sind zu Beginn sowie in periodischen Abständen während der gleichzeitigen Therapie in Betracht zu ziehen.

##### *Ramipril*

In einer Studie führte die gleichzeitige Gabe von Telmisartan und Ramipril zu einer bis zu 2,5fachen Erhöhung der  $AUC_{0-24}$  und  $C_{max}$  von Ramipril und Ramiprilat. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

#### *Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden bei*

##### *Digoxin*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Telmisartan und Digoxin wurde eine mediane Erhöhung der maximalen (49 %) und minimalen (20 %) Digoxin-Plasmakonzentration beobachtet. Bei Initiierung, Anpassung und Beendigung der Telmisartan-Behandlung ist der Digoxinspiegel zu überwachen, um diesen innerhalb des therapeutischen Bereiches zu halten.

#### *Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Amlodipin*

#### *Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei*

##### *CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition mit einem daraus resultierenden erhöhtem Hypotonierisiko führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

##### *CYP3A4-Induktoren*

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe

insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

#### *Dantrolen (Infusion)*

Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

#### *Grapefruit und Grapefruitsaft*

Die Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

#### *Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden*

##### *Tacrolimus*

Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin; der pharmakokinetische Mechanismus dieser Interaktion ist jedoch nicht vollständig geklärt. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusdosis gegebenenfalls angepasst werden.

##### *Cyclosporin*

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Cyclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Cyclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Cyclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Cyclosporin vorgenommen werden.

##### *Mechanistic-Target-of-Rapamycin-(mTOR-)Inhibitoren*

mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen.

##### *Simvastatin*

Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer Erhöhung der Simvastatin-Exposition um bis zu 77 %. Daher ist bei Patienten, die Amlodipin einnehmen, die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich zu beschränken.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Telmisartan/Amlodipin bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Telmisartan/Amlodipin durchgeführt.

#### *Telmisartan*

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern wird im ersten Schwangerschaftsdrittel nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern ist im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Tierexperimentelle Studien mit Telmisartan haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftsdrittels vor. Ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten hinsichtlich des Risikos der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern vorliegen, muss ein dieser Substanzklasse entsprechendes Risiko angenommen werden. Sofern ein Fortsetzen der Angiotensin-II-Rezeptorblocker-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels eine humane Fetotoxizität (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verzögerung der Schädelossifikation) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslöst (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel sind Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptorblocker eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### *Amlodipin*

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden.

In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

#### Stillzeit

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3-7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat.

Da keine Informationen hinsichtlich der Einnahme von Telmisartan während der Stillzeit vorliegen, wird Telmisartan/Amlodipin nicht empfohlen. Alternative Behandlungen mit in der Stillzeit besser etablierten Sicherheitsprofilen sind, insbesondere während des Stillens von Neugeborenen oder Frühgeborenen, zu bevorzugen.

#### Fertilität

Daten aus kontrollierten klinischen Studien mit der fixen Dosiskombination oder den Monopräparaten liegen nicht vor.

Separate Studien zur Reproduktionstoxizität mit der Kombination Telmisartan und Amlodipin wurden nicht durchgeführt.

In präklinischen Studien mit Telmisartan wurden keine Effekte auf die männliche und weibliche Fertilität beobachtet.

Bei einigen Patienten, die mit Calciumblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Twynsta hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass

unter einer antihypertensiven Therapie gelegentlich Synkope, Somnolenz, Schwindelgefühl oder Vertigo auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei Patienten diese Nebenwirkungen auftreten, sind potentiell gefährliche Tätigkeiten wie die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl und periphere Ödeme. Eine schwerwiegende Synkope kann selten auftreten (bei weniger als 1 von 1.000 Patienten).

Nebenwirkungen, die bereits für einen der beiden Wirkstoffe (Telmisartan oder Amlodipin) berichtet wurden, könnten auch bei Twynsta auftreten, selbst wenn sie nicht während klinischer Studien oder nach Markteinführung beobachtet wurden.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Twynsta wurden in 5 kontrollierten klinischen Studien mit über 3.500 Patienten, von denen mehr als 2.500 Telmisartan in Kombination mit Amlodipin erhielten, untersucht.

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit gemäß folgender Definition geordnet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<b><i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>			
Gelegentlich		Infektion der oberen Atemwege einschließlich Pharyngitis und Sinusitis, Harnwegsinfektion einschließlich Zystitis	
Selten	Zystitis	Sepsis, auch mit tödlichem Ausgang <sup>1</sup>	
<b><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>			
Gelegentlich		Anämie	
Selten		Thrombozytopenie, Eosinophilie	
Sehr selten			Leukozytopenie, Thrombozytopenie
<b><i>Erkrankungen des Immunsystems</i></b>			
Selten		Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion	
Sehr selten			Überempfindlichkeit

<b><i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>			
Gelegentlich		Hyperkaliämie	
Selten		Hypoglykämie (bei Patienten mit Diabetes mellitus), Hyponatriämie	
Sehr selten			Hyperglykämie
<b><i>Psychiatrische Erkrankungen</i></b>			
Gelegentlich			Stimmungsschwankungen
Selten	Depression, Angst, Schlaflosigkeit		Verwirrung
<b><i>Erkrankungen des Nervensystems</i></b>			
Häufig	Schwindelgefühl		
Gelegentlich	Somnolenz, Migräne, Kopfschmerzen, Parästhesie		
Selten	Synkope, periphere Neuropathie, Hypästhesie, Dysgeusie, Tremor		
Sehr selten			extrapyramidales Syndrom, erhöhter Muskeltonus
<b><i>Augenerkrankungen</i></b>			
Häufig			Sehstörung (einschließlich Diplopie)
Gelegentlich			Sehverschlechterung
Selten		Sehstörung	
<b><i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i></b>			
Gelegentlich	Vertigo		Tinnitus

<b><i>Herzerkrankungen</i></b>			
Gelegentlich	Bradykardie, Palpitationen		
Selten		Tachykardie	
Sehr selten			Myokardinfarkt, Arrhythmie, ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern
<b><i>Gefäßerkrankungen</i></b>			
Gelegentlich	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Erröten		
Sehr selten			Vaskulitis
<b><i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>			
Gelegentlich	Husten	Dyspnoe	Dyspnoe, Rhinitis
Sehr selten	Interstitielle Lungenerkrankung <sup>3</sup>		
<b><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>			
Häufig			veränderte Darmentleerungs- gewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)
Gelegentlich	Abdominalschmerz, Durchfall, Übelkeit	Flatulenz	
Selten	Erbrechen, Gingivahyperplasie, Dyspepsie, Mundtrockenheit	Magenbeschwerden	
Sehr selten			Pankreatitis, Gastritis
<b><i>Leber- und Gallenerkrankungen</i></b>			
Selten		Leberfunktionsstörung, Lebererkrankung <sup>2</sup>	
Sehr selten			Hepatitis, Ikterus, erhöhte Leberenzymwerte (meist übereinstimmend mit Cholestase)

<b><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>			
Gelegentlich	Pruritus	Hyperhidrose	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Hyperhidrose
Selten	Ekzem, Erythem, Ausschlag	Angioödem (einschließlich tödlichem Ausgang), Arzneimittelexanthem, toxisches Exanthem, Urtikaria	
Sehr selten			Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lichtempfindlichkeit
Nicht bekannt			Toxische epidermale Nekrolyse
<b><i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i></b>			
Häufig			Knöchelschwellungen
Gelegentlich	Arthralgie, Muskelspasmen (Krämpfe in den Beinen), Myalgie		
Selten	Rückenschmerzen, Schmerz in einer Extremität (Beinschmerz)	Sehnenschmerzen (Tendinitis-ähnliche Symptome)	
<b><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>			
Gelegentlich		Nierenfunktionsbeeinträchtigung einschließlich akuten Nierenversagens	Störungen beim Wasserlassen, Pollakisurie
Selten	Nykturie		
<b><i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i></b>			
Gelegentlich	Erektionsstörung		Gynäkomastie

<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Häufig	peripheres Ödem		
Gelegentlich	Asthenie, Brustschmerzen, Müdigkeit, Ödem		Schmerzen
Selten	Unwohlsein	grippeähnliche Erkrankung	
<b>Untersuchungen</b>			
Gelegentlich	erhöhte Leberenzymwerte	Kreatinin im Blut erhöht	Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt
Selten	erhöhter Harnsäurewert im Blut	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Hämoglobin erniedrigt	

<sup>1</sup>: Das Ereignis könnte ein Zufallsbefund sein oder mit einem bisher unbekanntem Mechanismus in Zusammenhang stehen.

<sup>2</sup>: Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle mit Leberfunktionsstörung/Lebererkrankung bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkungen.

<sup>3</sup>: Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (hauptsächlich interstitielle Pneumonie und eosinophile Pneumonie) sind nach Markteinführung von Telmisartan berichtet worden.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Intestinales Angioödem*

Nach der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern wurde über Fälle von intestinalen Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Die erwarteten Symptome einer Überdosierung entsprechen denen einer verstärkten pharmakologischen Wirkung. Als markanteste Ausprägungen einer Telmisartan-Überdosierung sind Hypotonie und Tachykardie zu erwarten; darüber hinaus wurden Bradykardie, Schwindelgefühl, Erhöhung des Serumkreatininwertes und akutes Nierenversagen berichtet.

Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu einer übermäßigen peripheren Vasodilatation und möglicherweise zu einer Reflex-Tachykardie führen. Ausgeprägte und wahrscheinlich verlängerte systemische Hypotonie einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang wurde berichtet.

In seltenen Fällen wurde über ein nicht kardiogenes Lungenödem als Folge einer Amlodipin-Überdosierung berichtet, das sich mit verzögertem Beginn (24-48 Stunden nach der Einnahme) manifestieren kann und Beatmungsunterstützung erfordert. Frühe Wiederbelebungsmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberladung) zur Aufrechterhaltung der Perfusion und des Herzzeitvolumens können auslösende Faktoren sein.

## Behandlung

Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung hängt von der seit der Einnahme verstrichenen Zeit und vom Schweregrad der Symptome ab. Empfohlene Maßnahmen sind u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder Magenspülung. Die Anwendung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung sowohl von Telmisartan als auch Amlodipin nützlich sein.

Serumelektrolyte und Kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht, Arme und Beine hochgelagert und rasch eine Salz- und Volumensubstitution verabreicht werden. Eine unterstützende Behandlung sollte eingeleitet werden. Um dem Effekt auf die Calciumkanalblockade entgegenzuwirken, kann die intravenöse Anwendung von Calciumgluconat von Vorteil sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird. Amlodipin ist nicht dialysierbar und Telmisartan wird nicht durch Hämofiltration aus dem Blut entfernt und ist nicht dialysierbar.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) und Calciumkanalblocker, ATC-Code: C09DB04.

Twynsta kombiniert zwei antihypertensive Wirkstoffe mit sich ergänzenden Wirkmechanismen zur Kontrolle des Blutdrucks bei Patienten mit essentieller Hypertonie: den Angiotensin-II-Rezeptorblocker Telmisartan und den Dihydropyridin-Calciumkanalblocker Amlodipin. Durch die Kombination dieser Substanzen wird eine additive antihypertensive Wirkung erzielt und der Blutdruck stärker gesenkt als durch Gabe der Einzelwirkstoffe allein.

Twynsta 1 x täglich führt zu einer effektiven und konstanten Blutdrucksenkung während des 24-stündigen Dosierungsintervalls.

### Telmisartan

Telmisartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Blocker. Telmisartan verdrängt Angiotensin II mit sehr hoher Affinität von seiner Bindungsstelle am AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Wirkungen von Angiotensin II verantwortlich ist. Telmisartan zeigt am AT<sub>1</sub>-Rezeptor keine partielle Wirkung als Agonist. Telmisartan bindet selektiv an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor. Die Bindung ist lange andauernd. Telmisartan zeigt keine Affinität zu anderen Rezeptoren, einschließlich AT<sub>2</sub> und anderer weniger charakterisierter AT-Rezeptoren. Die funktionelle Bedeutung dieser Rezeptoren ist ebenso wenig bekannt wie die Wirkung ihrer möglichen Überstimulierung durch Angiotensin II, dessen Spiegel durch Telmisartan erhöht wird. Plasma-Aldosteronspiegel werden durch Telmisartan gesenkt. Telmisartan hemmt weder humanes Plasminogen noch blockiert es Ionenkanäle. Telmisartan inhibiert nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (Kininase II), das auch Bradykinin abbaut. Daher ist keine Verstärkung der Bradykinin-vermittelten Nebenwirkungen zu erwarten.

Beim Menschen inhibiert eine Dosis von 80 mg Telmisartan fast vollständig den durch Angiotensin II hervorgerufenen Blutdruckanstieg. Der inhibitorische Effekt wird über 24 Stunden aufrechterhalten und ist auch nach 48 Stunden noch messbar.

Nach der Initialgabe von Telmisartan tritt die antihypertensive Wirkung allmählich innerhalb von 3 Stunden ein. Die maximale Blutdrucksenkung wird im Allgemeinen 4-8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht und bei Langzeittherapie aufrechterhalten.

Die antihypertensive Wirkung hält nach der Einnahme konstant über 24 Stunden an. Wie durch ambulantes Blutdruckmonitoring festgestellt wurde, schließt dies auch die letzten 4 Stunden vor der nächsten Anwendung ein. In placebokontrollierten klinischen Studien wird dies durch Trough-to-

Peak-Ratios von einheitlich über 80 % nach Gabe von 40 mg und 80 mg Telmisartan bestätigt. Für den zeitlichen Verlauf des Wiederanstiegs zum Ausgangsblutdruckwert besteht beim systolischen Blutdruck ein deutlicher Trend zu einer Dosisabhängigkeit. Beim diastolischen Blutdruck sind die Daten in diesem Zusammenhang nicht konsistent.

Telmisartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den systolischen und diastolischen Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Der Beitrag der diuretischen und natriuretischen Wirkung von Telmisartan zu seiner blutdrucksenkenden Wirkung ist noch zu definieren. Die antihypertensive Wirksamkeit von Telmisartan ist vergleichbar mit der Wirksamkeit repräsentativer Vertreter anderer antihypertensiver Substanzklassen (dies wurde in klinischen Studien mit Amlodipin, Atenolol, Enalapril, Hydrochlorothiazid und Lisinopril im Vergleich mit Telmisartan gezeigt).

Nach abruptem Absetzen von Telmisartan kehrt der Blutdruck über einen Zeitraum von mehreren Tagen allmählich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung zurück, ohne Anhaltspunkte für eine überschießende Blutdruckreaktion.

In klinischen Studien zum direkten Vergleich der antihypertensiven Therapien war die Inzidenz von trockenem Husten bei Patienten, die mit Telmisartan behandelt wurden, signifikant niedriger als bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

### Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ (Blocker der langsamen Calciumkanäle bzw. Calcium-Antagonist), der den transmembranen Einstrom von Calciumionen in den Herzmuskel und die glatten Gefäßmuskeln hemmt. Die antihypertensive Wirkung von Amlodipin wird durch eine direkte Relaxierung der glatten Gefäßmuskeln und die damit einhergehende Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes erreicht. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Amlodipin ist relativ gefäßselektiv, mit einer größeren Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen als auf Herzmuskelzellen.

Bei Patienten mit Hypertonie führt die 1 x tägliche Dosierung während des 24-Stunden-Intervalls sowohl im Liegen als auch im Stehen zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist eine akute Hypotonie bei Anwendung von Amlodipin nicht zu erwarten.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne Änderung der Filtrationsfraktion bzw. Proteinurie.

Amlodipin wurde nicht mit unerwünschten metabolischen Wirkungen oder Veränderungen von Plasmalipiden in Verbindung gebracht und ist für Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht geeignet.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien II bis IV) zeigten hämodynamische Studien sowie kontrollierte klinische Studien mit Untersuchungen unter Belastung keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin. Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine Placebo-kontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III und IV), die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

In einer Placebo-kontrollierten Follow-up-Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III und IV) ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrunde liegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesamtmortalität. In der gleichen Patientenpopulation ging die Anwendung von Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen einher.

Telmisartan/Amlodipin

In einer 8-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten faktoriellen Studie mit Parallelgruppendesign an 1.461 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie (mittlerer diastolischer Blutdruck im Sitzen  $\geq 95$  und  $\leq 119$  mmHg) ergab die Behandlung mit jeder Twynsta-Dosiskombination eine signifikant stärkere Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks sowie höhere Kontrollraten verglichen mit der Anwendung der Monopräparate.

Twynsta wies im therapeutischen Dosisbereich eine dosisabhängige Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von -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) und -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg) auf. Die Senkung des diastolischen Blutdrucks  $< 90$  mmHg wurde bei 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % bzw. 85,3 % der Patienten erzielt. Die Werte sind bezüglich Ausgangswert und Land korrigiert.

Der überwiegende Teil der blutdrucksenkenden Wirkung wurde in den ersten beiden Therapiewochen erzielt.

In einer Untergruppe von 1.050 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (diastolischer Blutdruck  $\geq 100$  mmHg) sprachen 32,7-51,8 % ausreichend auf eine Monotherapie mit Telmisartan bzw. Amlodipin an. Die beobachteten mittleren Veränderungen des systolischen/diastolischen Blutdrucks bei Anwendung einer Kombinationstherapie mit Amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg bei 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg bei 80 mg/5 mg) waren vergleichbar oder größer als unter Amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) und mit einem signifikant geringeren Auftreten von Ödemen assoziiert (1,4 % bei 40 mg/5 mg; 0,5 % bei 80 mg/5 mg; 17,6 % bei Amlodipin 10 mg).

Die automatische ambulante Blutdruckmessung, die bei einer Untergruppe von 562 Patienten durchgeführt wurde, bestätigte die anhaltende Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks über das gesamte 24-stündige Dosierungsintervall, wie sie auch in der Klinik gemessen wurde.

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten doppelblinden Studie mit Parallelgruppendedesign erhielten insgesamt 1.097 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 5 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, Twynsta (40 mg/5 mg oder 80 mg/5 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (5 mg oder 10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlung erzielten die geprüften Wirkstoffkombinationen statistisch signifikant stärkere Abnahmen des systolischen und diastolischen Blutdrucks (-13,6/-9,4 mmHg bei 40 mg/5 mg und -15,0/-10,6 mmHg bei 80 mg/5 mg gegenüber -6,2/-5,7 mmHg bei Amlodipin 5 mg und -11,1/-8,0 mmHg bei Amlodipin 10 mg) als beide Amlodipin-Dosierungen bei Anwendung als Monotherapie und höhere Kontrollraten des diastolischen Blutdrucks gegenüber den jeweiligen Monotherapien (56,7 % bei 40 mg/5 mg und 63,8 % bei 80 mg/5 mg gegenüber 42 % bei Amlodipin 5 mg und 56,7 % bei Amlodipin 10 mg). Die Ödemraten lagen unter 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg signifikant niedriger als unter Amlodipin 10 mg (4,4 % gegenüber 24,9 %).

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Studie mit Parallelgruppendedesign erhielten insgesamt 947 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 10 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, Twynsta (40 mg/10 mg oder 80 mg/10 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlungsdauer führten die geprüften Kombinationstherapien im Vergleich zur Monotherapie mit Amlodipin zu einer statistisch signifikant überlegenen Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks (-11,1/-9,2 mmHg bei 40 mg/10 mg bzw. -11,3/-9,3 mmHg bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu -7,4/-6,5 mmHg bei Amlodipin 10 mg) sowie zu höheren Normalisierungsraten des diastolischen Blutdrucks (63,7 % bei 40 mg/10 mg und 66,5 % bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu 51,1 % bei Amlodipin 10 mg).

In zwei sich den zuvor genannten Studien anschließenden, unverblindeten, Follow-up-Langzeitstudien über weitere 6 Monate hielt die Wirkung von Twynsta über die gesamte Studiendauer unverändert an. Des Weiteren ergaben die Studien, dass durch eine Dosissteigerung auf Twynsta 80 mg/10 mg der Blutdruck bei einigen Patienten, deren Blutdruck mit Twynsta 40 mg/10 mg nicht ausreichend einstellbar war, zusätzlich gesenkt werden konnte.

Insgesamt lag im klinischen Studienprogramm die Inzidenz von Nebenwirkungen von Twynsta bei lediglich 12,7 % der behandelten Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren periphere Ödeme und Schwindelgefühl (siehe auch Abschnitt 4.8). Die berichteten Nebenwirkungen entsprachen den Erwartungen aus den Sicherheitsprofilen der Einzelwirkstoffe Telmisartan und Amlodipin. Es wurden keine neuen oder schwerwiegenderen Nebenwirkungen beobachtet. Ereignisse mit Ödemen (peripheres Ödem, generalisiertes Ödem und Ödem) waren bei Patienten, die Twynsta erhielten, durchwegs seltener als bei Patienten, die Amlodipin 10 mg erhielten. In der Studie mit faktoriellem Design beliefen sich die Ödemraten auf 1,3 % bei Twynsta 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg, auf 8,8 % bei Twynsta 40 mg/10 mg und 80 mg/10 mg sowie auf 18,4 % bei Amlodipin 10 mg. Bei Patienten, die nicht mit Amlodipin 5 mg eingestellt werden konnten, betrug die Ödemrate 4,4 % bei Twynsta 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg sowie 24,9 % bei Amlodipin 10 mg.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Twynsta war unabhängig von Alter und Geschlecht sowie bei Patienten mit und ohne Diabetes gleich.

Twynsta wurde außer bei Patienten mit Bluthochdruck bei keiner weiteren Patientenpopulation untersucht. Telmisartan wurde im Rahmen einer großangelegten Outcome-Studie an 25.620 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (ONTARGET) untersucht. Amlodipin wurde bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiografisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit untersucht.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Twynsta eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Pharmakokinetik der fixen Dosiskombination

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Twynsta entsprechen der Bioverfügbarkeit von Telmisartan und Amlodipin, wenn diese als getrennte Tabletten eingenommen werden.

### Resorption

Telmisartan wird schnell resorbiert, obwohl die resorbierte Menge variiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Telmisartan beträgt etwa 50 %. Wird Telmisartan zusammen mit Nahrung eingenommen, so verringert sich die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve ( $AUC_{0-\infty}$ ) von Telmisartan um etwa 6 % (Dosis 40 mg) und um etwa 19 % (Dosis 160 mg). Drei Stunden nach Anwendung sind die Plasmakonzentrationen ähnlich, unabhängig davon, ob Telmisartan nüchtern oder zusammen mit Nahrung eingenommen wurde.

Nach oraler Einnahme von therapeutischen Dosen wird Amlodipin gut resorbiert; mit maximalen Plasmakonzentrationen zwischen 6 und 12 Stunden nach Einnahme. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 64 bis 80 %. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

### Verteilung

Telmisartan wird stark an Plasmaproteine gebunden (> 99,5 %), vor allem an Albumin und an saures  $\alpha_1$ -Glykoprotein. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State ( $V_{\text{dss}}$ ) beträgt etwa 500 l.

Das Verteilungsvolumen von Amlodipin beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass bei hypertensiven Patienten ca. 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaproteine gebunden werden.

### Biotransformation

Telmisartan als Ausgangssubstanz wird durch Konjugation zum Glucuronid metabolisiert. Für das Konjugat ist keine pharmakologische Wirkung gezeigt worden.

Amlodipin wird in hohem Maße (ca. 90 %) in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

### Elimination

Telmisartan ist durch eine biexponentielle Abbaukinetik charakterisiert, mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von > 20 Stunden. Die maximale Plasmakonzentration ( $C_{\text{max}}$ ) und, weniger ausgeprägt, die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) steigen nicht proportional mit der Dosis an. Für eine klinisch relevante Kumulation von Telmisartan in der empfohlenen Dosierung gibt es keinen Hinweis. Die Plasmakonzentrationen waren bei Frauen höher als bei Männern, ohne dass dies die Wirksamkeit relevant beeinflusste.

Telmisartan wird nach oraler (und intravenöser) Gabe fast ausschließlich mit den Faeces ausgeschieden, vorwiegend als unveränderte Verbindung. Die kumulative Ausscheidung mit dem Harn beträgt weniger als 1 % der Dosis. Verglichen mit der Leberdurchblutung (etwa 1.500 ml/min) ist die Plasma-Gesamtclearance ( $Cl_{\text{tot}}$ ) hoch (etwa 1.000 ml/min).

Die Elimination von Amlodipin aus dem Plasma erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30-50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Anwendung über 7-8 Tage erreicht. 10 % des ursprünglichen Amlodipin werden als unveränderte Substanz und 60 % als Amlodipin-Metabolite über den Urin ausgeschieden.

### Linearität/Nicht-Linearität

Die geringe Abnahme der AUC von Telmisartan lässt keine Reduktion der therapeutischen Wirksamkeit erwarten. Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmaspiegel. Bei Dosierungen über 40 mg steigen  $C_{\text{max}}$  und in geringerem Ausmaß AUC nicht proportional an.

Amlodipin weist eine lineare Pharmakokinetik auf.

#### Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Für Kinder und Jugendliche liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

#### Geschlecht

Unterschiede bei den Plasmakonzentrationen von Telmisartan wurden beobachtet. Im Vergleich zu Männern ist bei Frauen  $C_{max}$  ca. 3fach und AUC ca. 2fach höher.

#### Ältere Patienten

Es bestehen in der Pharmakokinetik von Telmisartan keine Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten.

Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Amlodipin-Plasmakonzentrationen ist bei jungen und älteren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der AUC und der Eliminationshalbwertszeit.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig und stark eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine Verdopplung der Plasmakonzentrationen von Telmisartan beobachtet. Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurden jedoch geringere Plasmakonzentrationen beobachtet. Die Plasmaproteinbindung von Telmisartan bei niereninsuffizienten Patienten ist hoch und die Substanz kann nicht durch Dialyse entfernt werden. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht verändert. Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht signifikant beeinflusst.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten einen Anstieg der absoluten Bioverfügbarkeit von Telmisartan bis nahezu 100 %. Die Eliminationshalbwertszeit von Telmisartan ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht verändert. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60 % erhöhten AUC.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Da sich die nichtklinischen Toxizitätsprofile von Telmisartan und Amlodipin nicht überschneiden, wurde keine Verstärkung der Toxizität für die Wirkstoffkombination erwartet. Dies wurde in einer subchronischen (13-wöchigen) Toxikologiestudie an Ratten mit den Telmisartan/Amlodipin-Dosierungen 3,2/0,8, 10/2,5 und 40/10 mg/kg bestätigt.

Verfügbare präklinische Daten für die Wirkstoffe dieser fixen Dosiskombination sind nachfolgend beschrieben.

#### Telmisartan

In präklinischen Sicherheitsstudien bei normotensiven Tieren wurde in Dosierungen, die dem therapeutischen Bereich beim Menschen entsprechen, eine Reduzierung der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), Veränderungen in der renalen Hämodynamik (Anstieg von Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin im Blut) sowie Anstiege im Serumkalium beobachtet. Bei Hunden wurden renale tubuläre Dilatation und Atrophie beobachtet. Bei Ratten und Hunden wurden darüber hinaus Schädigungen der Magenschleimhaut (Erosion, Ulcus oder Entzündung) beschrieben. Diese pharmakologisch bedingten unerwünschten Wirkungen sind von präklinischen Studien mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern bekannt und konnten durch orale Kochsalzzufuhr verhindert werden. Bei beiden Spezies wurde eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität und eine Hypertrophie/Hyperplasie der renalen juxtaglomerulären Zellen beobachtet. Diese Veränderungen, die ebenfalls einen Substanzgruppeneffekt von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern darstellen, sind offensichtlich klinisch nicht relevant.

Es liegen keine eindeutigen Hinweise auf eine teratogene Wirkung vor. Bei toxischen Dosierungen von Telmisartan wurde jedoch ein Effekt auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen, wie niedrigeres Körpergewicht und verzögertes Öffnen der Augen, beobachtet. Es liegen keine Hinweise auf Mutagenität und relevante Chromosomenbrüche aus *In-vitro*-Studien und keine Hinweise auf Karzinogenität bei Ratten und Mäusen vor.

### Amlodipin

#### *Reproduktionstoxizität*

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

#### *Beeinträchtigung der Fertilität*

Hinsichtlich der Fertilität von Ratten, denen Amlodipinmaleat (männliche Tiere 64 Tage und weibliche Tiere 14 Tage vor der Paarung) in Dosen bis zu 10 mg Amlodipin/kg/Tag (entspricht der 8fachen\* maximal empfohlenen Dosis beim Menschen von 10 mg/Tag bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) oral verabreicht wurde, wurden keine Auswirkungen beobachtet.

In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

#### *Kanzerogenität, Mutagenität*

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebenso viel und für Ratten das Doppelte\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomenniveau.

\* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hochdisperses Siliciumdioxid  
Brillantblau FCF (E133)  
Eisen(II, III)-oxid (E172)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)  
Maisstärke  
Meglumin  
Mikrokristalline Cellulose  
Povidon (K25)  
Vorverkleisterte Stärke (hergestellt aus Maisstärke)  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen (PA/Al/PVC/Al) in einem Umkarton mit 14, 28, 56, 98 Tabletten oder perforierte Aluminium/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen (PA/Al/PVC/Al) in einem Umkarton mit 30 x 1, 90 x 1 Tablette und Bündelpackungen mit 360 (4 Packungen mit 90 x 1) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Telmisartan sollte wegen der hygroskopischen Eigenschaft der Tabletten in der versiegelten Blisterpackung aufbewahrt werden. Die Tabletten sollten kurz vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnommen werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Oktober 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. August 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Twynsta 80 mg/5 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 337,28 mg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Blau-weiße, ovale, aus zwei Schichten bestehende Tabletten mit einer Länge von ungefähr 16 mm, in die auf der weißen Schicht der Produktcode „A3“ und das Firmenlogo eingepreßt sind.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen:

Erweiterung der Therapie

Twynsta 80 mg/5 mg ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck durch eine Therapie mit Twynsta 40 mg/5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vereinfachung der Therapie

Erwachsene Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate erhalten, können stattdessen Twynsta Tabletten bekommen, die die Wirkstoffe in der gleichen Dosierung enthalten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung für dieses Arzneimittel ist 1 x täglich 1 Tablette.

Die empfohlene Höchstdosis ist 1 Tablette mit 80 mg Telmisartan/10 mg Amlodipin pro Tag. Dieses Arzneimittel ist zur Langzeittherapie vorgesehen.

Die Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten ansteigen und zu einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung führen könnte (siehe Abschnitt 4.5).

Erweiterung der Therapie

Twynsta 80 mg/5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Twynsta 40 mg/5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vor der Umstellung auf die fixe Dosiskombination wird eine individuelle Titration der Dosierung der Wirkstoffe (Amlodipin und Telmisartan) empfohlen. Wenn klinisch angezeigt, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Dosiskombination erwogen werden.

Patienten, die mit 10 mg Amlodipin behandelt werden und dosislimitierende Nebenwirkungen wie Ödeme aufweisen, können auf Twynsta 40 mg/5 mg 1 x täglich umgestellt werden. Dies ermöglicht eine Reduzierung der Amlodipin-Dosis ohne Verringerung der insgesamt erwarteten blutdrucksenkenden Wirkung.

#### Vereinfachung der Therapie

Patienten, die Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate einnehmen, können auf Twynsta Tabletten umsteigen, die dieselben Wirkstoffdosen in einer 1 x täglich einzunehmenden Tablette enthalten.

#### Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Eine Anpassung der Dosis ist bei älteren Patienten nicht notwendig. Zu sehr alten Patienten liegen nur wenige Daten vor.

Bei älteren Patienten wird die übliche Dosis von Amlodipin empfohlen, eine Dosiserhöhung sollte jedoch vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder Hämodialyse-Patienten liegen begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten ist bei Anwendung von Telmisartan/Amlodipin Vorsicht geboten, da Amlodipin nicht dialysierbar ist und Telmisartan nicht durch Hämofiltration aus dem Blut entfernt wird und nicht dialysierbar ist (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Twynsta ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Telmisartan/Amlodipin mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosierung von Telmisartan sollte 1 x täglich 40 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Telmisartan/Amlodipin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Twynsta kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es wird empfohlen, Twynsta mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

Twynsta sollte wegen der hygroskopischen Eigenschaft der Tabletten in der versiegelten Blisterpackung aufbewahrt werden. Die Tabletten sollten kurz vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnommen werden (siehe Abschnitt 6.6).

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6);
- obstruktive Gallenfunktionsstörungen und stark eingeschränkte Leberfunktion;
- Schock (einschließlich kardiogener Schock);
- linksventrikuläre Ausflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose);
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan/Amlodipin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Schwangerschaft

Eine Angiotensin-II-Rezeptorblocker-Therapie darf nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative antihypertensive Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen – es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Da Telmisartan überwiegend über die Galle ausgeschieden wird, kann bei Patienten mit obstruktiven Gallenfunktionsstörungen oder eingeschränkter Leberfunktion eine verringerte Clearance erwartet werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht verabreicht werden.

Telmisartan/Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

##### Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei funktioneller Einzelniere, die mit Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) beeinflussen, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz.

##### Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Wenn Telmisartan/Amlodipin Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium- und Kreatininspiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Telmisartan/Amlodipin bei Patienten vor, die kürzlich eine Nierentransplantation erhielten. Amlodipin ist nicht dialysierbar und Telmisartan wird nicht durch Hämofiltration aus dem Blut entfernt und ist nicht dialysierbar.

##### Patienten mit Volumen- und/oder Natriummangel

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel z. B. aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarter Kost, Diarrhoe oder Erbrechen vorliegt. Solche Umstände sind vor Anwendung von Telmisartan auszugleichen. Bei Auftreten einer Hypotonie bei der Behandlung mit Telmisartan/Amlodipin sollte der Patient in Rückenlage gebracht und gegebenenfalls intravenös eine Infusion mit Kochsalzlösung gegeben werden. Die Behandlung kann fortgeführt werden, sobald sich der Blutdruck stabilisiert hat.

##### Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

### Andere Umstände mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion im Wesentlichen von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zu Grunde liegender Nierenerkrankung einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Hyperazotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

### Primärer Aldosteronismus

Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Telmisartan nicht empfohlen.

### Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angezeigt.

### Instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt

Zur Anwendung von Telmisartan/Amlodipin bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und bei Patienten mit akutem oder weniger als ein Monat zurückliegendem Myokardinfarkt liegen keine Daten vor.

### Patienten mit Herzinsuffizienz

In einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie mit Amlodipin gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte daher mit Vorsicht erfolgen.

Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompenzierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

### Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden

Bei diesen Patienten kann unter einer Behandlung mit Telmisartan eine Hypoglykämie auftreten. Eine entsprechende Überwachung des Blutzuckers sollte daher bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden; eine Dosisanpassung von Insulin oder Antidiabetika kann erforderlich sein.

### Hyperkaliämie

Die Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann eine Hyperkaliämie verursachen. Bei älteren Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit Diabetes mellitus sowie bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel erhöhen können, und/oder bei Patienten mit zusätzlichen Komplikationen kann eine Hyperkaliämie tödlich verlaufen.

Bevor eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, in Betracht gezogen wird, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis evaluiert werden. Als wichtigste Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind in Betracht zu ziehen:

- Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre)
- Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, und/oder Kaliumpräparate. Arzneimittel oder therapeutische Substanzklassen von Arzneimitteln, die eine Hyperkaliämie auslösen können, sind kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR einschließlich selektiver COX-2-Inhibitoren), Heparin, Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus) und Trimethoprim.
- Zusätzliche Komplikationen, insbesondere Dehydrierung, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose, Verschlechterung der Nierenfunktion, plötzliches Auftreten einer Nierenerkrankung (z. B. Infektionskrankheiten), zelluläre Lyse (z. B. akute Ischämie der Gliedmaßen, Rhabdomyolyse, ausgedehntes Trauma).

Bei diesen Patienten sollte eine engmaschige Kontrolle des Serumkaliumspiegels erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Dosis von Amlodipin mit Vorsicht erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält 337,28 mg Sorbitol pro Tablette.

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Twynsta wird für Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) nicht empfohlen.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### Ischämische Herzerkrankung

Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel kann ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

#### Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptorblockern ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Telmisartan abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In klinischen Studien wurden keine Wechselwirkungen zwischen den beiden Wirkstoffen der fixen Dosiskombination festgestellt.

#### Mit der Wirkstoffkombination im Zusammenhang stehende Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

#### Bei gleichzeitiger Anwendung ist zu beachten

##### *Andere blutdrucksenkende Arzneimittel*

Die blutdrucksenkende Wirkung von Telmisartan/Amlodipin kann durch gleichzeitige Anwendung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel verstärkt werden.

##### *Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potential*

Basierend auf deren pharmakologischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass Arzneimittel wie z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva die blutdrucksenkende Wirkung aller Antihypertensiva einschließlich dieses Arzneimittels verstärken können. Darüber hinaus kann eine orthostatische Hypotonie durch Alkohol weiter verschlechtert werden.

##### *Kortikosteroide (systemische Anwendung)*

Verringerung der blutdrucksenkenden Wirkung.

#### Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Telmisartan

##### Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen bei

##### *Kaliumsparenden Diuretika oder Kaliumpräparaten*

Angiotensin-II-Rezeptorblocker wie Telmisartan verringern den durch Diuretika verursachten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid,

Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate) können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer bestehenden Hypokaliämie als notwendig erweist, sollten die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung beachtet werden und regelmäßige Kontrollen des Serumkaliumspiegels durchgeführt werden.

#### *Lithium*

Eine reversible Erhöhung der Serumlithium-Konzentration und der Toxizität wurde während der gleichzeitigen Anwendung von Lithium mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern und mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern, einschließlich Telmisartan, berichtet. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung als notwendig erweist, so wird eine sorgfältige Kontrolle des Serumlithiumspiegels empfohlen.

#### *Anderen Antihypertonika mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)*

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

#### *Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Nichtsteroidalen Antirheumatika*

NSAR (d. h. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosis, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) können die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern verringern. Bei einigen Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern und Cyclooxygenase-hemmenden Arzneimitteln zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich der Möglichkeit eines üblicherweise reversiblen akuten Nierenversagens. Die Kombination sollte daher - insbesondere bei älteren Patienten - mit Vorsicht erfolgen. Eine ausreichende Hydrierung der Patienten sollte sichergestellt sein. Kontrollen der Nierenfunktion sind zu Beginn sowie in periodischen Abständen während der gleichzeitigen Therapie in Betracht zu ziehen.

#### *Ramipril*

In einer Studie führte die gleichzeitige Gabe von Telmisartan und Ramipril zu einer bis zu 2,5fachen Erhöhung der AUC<sub>0-24</sub> und C<sub>max</sub> von Ramipril und Ramiprilat. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

#### *Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden bei*

#### *Digoxin*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Telmisartan und Digoxin wurde eine mediane Erhöhung der maximalen (49 %) und minimalen (20 %) Digoxin-Plasmakonzentration beobachtet. Bei Initiierung, Anpassung und Beendigung der Telmisartan-Behandlung ist der Digoxinspiegel zu überwachen, um diesen innerhalb des therapeutischen Bereiches zu halten.

#### *Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Amlodipin*

#### *Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition mit einem daraus resultierenden erhöhtem Hypotonierisiko führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

#### *CYP3A4-Induktoren*

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

#### *Dantrolen (Infusion)*

Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

#### *Grapefruit und Grapefruitsaft*

Die Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

#### *Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden*

##### *Tacrolimus*

Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin; der pharmakokinetische Mechanismus dieser Interaktion ist jedoch nicht vollständig geklärt. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusdosis gegebenenfalls angepasst werden.

##### *Cyclosporin*

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Cyclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Cyclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Cyclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Cyclosporin vorgenommen werden.

##### *Mechanistic-Target-of-Rapamycin-(mTOR-)Inhibitoren*

mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen.

##### *Simvastatin*

Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer Erhöhung der Simvastatin-Exposition um bis zu 77 %. Daher ist bei Patienten, die Amlodipin einnehmen, die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich zu beschränken.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Telmisartan/Amlodipin bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Telmisartan/Amlodipin durchgeführt.

### *Telmisartan*

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern wird im ersten Schwangerschaftsdrittel nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern ist im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Tierexperimentelle Studien mit Telmisartan haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftsdrittels vor. Ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten hinsichtlich des Risikos der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern vorliegen, muss ein dieser Substanzklasse entsprechendes Risiko angenommen werden. Sofern ein Fortsetzen der Angiotensin-II-Rezeptorblocker-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels eine humane Fetotoxizität (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verzögerung der Schädelossifikation) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslöst (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel sind Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptorblocker eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### *Amlodipin*

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden.

In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### Stillzeit

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3-7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat.

Da keine Informationen hinsichtlich der Einnahme von Telmisartan während der Stillzeit vorliegen, wird Telmisartan/Amlodipin nicht empfohlen. Alternative Behandlungen mit in der Stillzeit besser etablierten Sicherheitsprofilen sind, insbesondere während des Stillens von Neugeborenen oder Frühgeborenen, zu bevorzugen.

### Fertilität

Daten aus kontrollierten klinischen Studien mit der fixen Dosiskombination oder den Monopräparaten liegen nicht vor.

Separate Studien zur Reproduktionstoxizität mit der Kombination Telmisartan und Amlodipin wurden nicht durchgeführt.

In präklinischen Studien mit Telmisartan wurden keine Effekte auf die männliche und weibliche Fertilität beobachtet.

Bei einigen Patienten, die mit Calciumblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In

einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Twynsta hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass unter einer antihypertensiven Therapie gelegentlich Synkope, Somnolenz, Schwindelgefühl oder Vertigo auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei Patienten diese Nebenwirkungen auftreten, sind potentiell gefährliche Tätigkeiten wie die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl und periphere Ödeme. Eine schwerwiegende Synkope kann selten auftreten (bei weniger als 1 von 1.000 Patienten).

Nebenwirkungen, die bereits für einen der beiden Wirkstoffe (Telmisartan oder Amlodipin) berichtet wurden, könnten auch bei Twynsta auftreten, selbst wenn sie nicht während klinischer Studien oder nach Markteinführung beobachtet wurden.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Twynsta wurden in 5 kontrollierten klinischen Studien mit über 3.500 Patienten, von denen mehr als 2.500 Telmisartan in Kombination mit Amlodipin erhielten, untersucht.

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit gemäß folgender Definition geordnet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<b><i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>			
Gelegentlich		Infektion der oberen Atemwege einschließlich Pharyngitis und Sinusitis, Harnwegsinfektion einschließlich Zystitis	
Selten	Zystitis	Sepsis, auch mit tödlichem Ausgang <sup>1</sup>	

<b><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>			
Gelegentlich		Anämie	
Selten		Thrombozytopenie, Eosinophilie	
Sehr selten			Leukozytopenie, Thrombozytopenie
<b><i>Erkrankungen des Immunsystems</i></b>			
Selten		Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion	
Sehr selten			Überempfindlichkeit
<b><i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>			
Gelegentlich		Hyperkaliämie	
Selten		Hypoglykämie (bei Patienten mit Diabetes mellitus), Hyponatriämie	
Sehr selten			Hyperglykämie
<b><i>Psychiatrische Erkrankungen</i></b>			
Gelegentlich			Stimmungsschwankungen
Selten	Depression, Angst, Schlaflosigkeit		Verwirrung
<b><i>Erkrankungen des Nervensystems</i></b>			
Häufig	Schwindelgefühl		
Gelegentlich	Somnolenz, Migräne, Kopfschmerzen, Parästhesie		
Selten	Synkope, periphere Neuropathie, Hypästhesie, Dysgeusie, Tremor		
Sehr selten			extrapyramidales Syndrom, erhöhter Muskeltonus

<b>Augenerkrankungen</b>			
Häufig			Sehstörung (einschließlich Diplopie)
Gelegentlich			Sehverschlechterung
Selten		Sehstörung	
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			
Gelegentlich	Vertigo		Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>			
Gelegentlich	Bradykardie, Palpitationen		
Selten		Tachykardie	
Sehr selten			Myokardinfarkt, Arrhythmie, ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern
<b>Gefäßerkrankungen</b>			
Gelegentlich	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Erröten		
Sehr selten			Vaskulitis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			
Gelegentlich	Husten	Dyspnoe	Dyspnoe, Rhinitis
Sehr selten	Interstitielle Lungenerkrankung <sup>3</sup>		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Häufig			veränderte Darmentleerungs- gewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)
Gelegentlich	Abdominalschmerz, Durchfall, Übelkeit	Flatulenz	
Selten	Erbrechen, Gingivahyperplasie, Dyspepsie, Mundtrockenheit	Magenbeschwerden	
Sehr selten			Pankreatitis, Gastritis

<b><i>Leber- und Gallenerkrankungen</i></b>			
Selten		Leberfunktionsstörung, Lebererkrankung <sup>2</sup>	
Sehr selten			Hepatitis, Ikterus, erhöhte Leberenzymwerte (meist übereinstimmend mit Cholestase)
<b><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>			
Gelegentlich	Pruritus	Hyperhidrose	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Hyperhidrose
Selten	Ekzem, Erythem, Ausschlag	Angioödem (einschließlich tödlichem Ausgang), Arzneimittlexanthem, toxisches Exanthem, Urtikaria	
Sehr selten			Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson- Syndrom, Lichtempfindlichkeit
Nicht bekannt			Toxische epidermale Nekrolyse
<b><i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i></b>			
Häufig			Knöchelschwellungen
Gelegentlich	Arthralgie, Muskelspasmen (Krämpfe in den Beinen), Myalgie		
Selten	Rückenschmerzen, Schmerz in einer Extremität (Beinschmerz)	Sehnenschmerzen (Tendinitis-ähnliche Symptome)	

<b><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>			
Gelegentlich		Nierenfunktionsbeeinträchtigung einschließlich akuten Nierenversagens	Störungen beim Wasserlassen, Pollakisurie
Selten	Nykturie		
<b><i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i></b>			
Gelegentlich	Erektionsstörung		Gynäkomastie
<b><i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>			
Häufig	peripheres Ödem		
Gelegentlich	Asthenie, Brustschmerzen, Müdigkeit, Ödem		Schmerzen
Selten	Unwohlsein	grippeähnliche Erkrankung	
<b><i>Untersuchungen</i></b>			
Gelegentlich	erhöhte Leberenzymwerte	Kreatinin im Blut erhöht	Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt
Selten	erhöhter Harnsäurewert im Blut	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Hämoglobin erniedrigt	

<sup>1</sup>: Das Ereignis könnte ein Zufallsbefund sein oder mit einem bisher unbekanntem Mechanismus in Zusammenhang stehen.

<sup>2</sup>: Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle mit Leberfunktionsstörung/Lebererkrankung bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkungen.

<sup>3</sup>: Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (hauptsächlich interstitielle Pneumonie und eosinophile Pneumonie) sind nach Markteinführung von Telmisartan berichtet worden.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Intestinales Angioödem*

Nach der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern wurde über Fälle von intestinalen Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Die erwarteten Symptome einer Überdosierung entsprechen denen einer verstärkten pharmakologischen Wirkung. Als markanteste Ausprägungen einer Telmisartan-Überdosierung sind Hypotonie und Tachykardie zu erwarten; darüber hinaus wurden Bradykardie, Schwindelgefühl, Erhöhung des Serumkreatininwertes und akutes Nierenversagen berichtet.

Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu einer übermäßigen peripheren Vasodilatation und möglicherweise zu einer Reflex-Tachykardie führen. Ausgeprägte und wahrscheinlich verlängerte systemische Hypotonie einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang wurde berichtet. In seltenen Fällen wurde über ein nicht kardiogenes Lungenödem als Folge einer Amlodipin-Überdosierung berichtet, das sich mit verzögertem Beginn (24-48 Stunden nach der Einnahme) manifestieren kann und Beatmungsunterstützung erfordert. Frühe Wiederbelebensmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberladung) zur Aufrechterhaltung der Perfusion und des Herzzeitvolumens können auslösende Faktoren sein.

### Behandlung

Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung hängt von der seit der Einnahme verstrichenen Zeit und vom Schweregrad der Symptome ab. Empfohlene Maßnahmen sind u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder Magenspülung. Die Anwendung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung sowohl von Telmisartan als auch Amlodipin nützlich sein.

Serumelektrolyte und Kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht, Arme und Beine hochgelagert und rasch eine Salz- und Volumensubstitution verabreicht werden. Eine unterstützende Behandlung sollte eingeleitet werden. Um dem Effekt auf die Calciumkanalblockade entgegenzuwirken, kann die intravenöse Anwendung von Calciumgluconat von Vorteil sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird. Amlodipin ist nicht dialysierbar und Telmisartan wird nicht durch Hämodialyse aus dem Blut entfernt und ist nicht dialysierbar.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) und Calciumkanalblocker, ATC-Code: C09DB04.

Twynsta kombiniert zwei antihypertensive Wirkstoffe mit sich ergänzenden Wirkmechanismen zur Kontrolle des Blutdrucks bei Patienten mit essentieller Hypertonie: den Angiotensin-II-Rezeptorblocker Telmisartan und den Dihydropyridin-Calciumkanalblocker Amlodipin. Durch die Kombination dieser Substanzen wird eine additive antihypertensive Wirkung erzielt und der Blutdruck stärker gesenkt als durch Gabe der Einzelwirkstoffe allein.

Twynsta 1 x täglich führt zu einer effektiven und konstanten Blutdrucksenkung während des 24-stündigen Dosierungsintervalls.

### Telmisartan

Telmisartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Blocker. Telmisartan verdrängt Angiotensin II mit sehr hoher Affinität von seiner Bindungsstelle am AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Wirkungen von Angiotensin II verantwortlich ist. Telmisartan zeigt am AT<sub>1</sub>-Rezeptor keine partielle Wirkung als Agonist. Telmisartan bindet selektiv an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor. Die Bindung ist lange andauernd. Telmisartan zeigt keine Affinität zu anderen Rezeptoren, einschließlich AT<sub>2</sub> und anderer weniger charakterisierter AT-Rezeptoren. Die funktionelle Bedeutung dieser Rezeptoren ist ebenso wenig bekannt wie die Wirkung ihrer möglichen Überstimulierung durch Angiotensin II, dessen Spiegel durch Telmisartan erhöht wird. Plasma-Aldosteronspiegel werden durch Telmisartan gesenkt. Telmisartan hemmt weder humanes Plasminogen noch blockiert es Ionenkanäle. Telmisartan inhibiert nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (Kininase II), das auch Bradykinin abbaut. Daher ist keine Verstärkung der Bradykinin-vermittelten Nebenwirkungen zu erwarten.

Beim Menschen inhibiert eine Dosis von 80 mg Telmisartan fast vollständig den durch Angiotensin II hervorgerufenen Blutdruckanstieg. Der inhibitorische Effekt wird über 24 Stunden aufrechterhalten und ist auch nach 48 Stunden noch messbar.

Nach der Initialgabe von Telmisartan tritt die antihypertensive Wirkung allmählich innerhalb von 3 Stunden ein. Die maximale Blutdrucksenkung wird im Allgemeinen 4-8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht und bei Langzeittherapie aufrechterhalten.

Die antihypertensive Wirkung hält nach der Einnahme konstant über 24 Stunden an. Wie durch ambulantes Blutdruckmonitoring festgestellt wurde, schließt dies auch die letzten 4 Stunden vor der nächsten Anwendung ein. In placebokontrollierten klinischen Studien wird dies durch Trough-to-Peak-Ratios von einheitlich über 80 % nach Gabe von 40 mg und 80 mg Telmisartan bestätigt. Für den zeitlichen Verlauf des Wiederanstiegs zum Ausgangsblutdruckwert besteht beim systolischen Blutdruck ein deutlicher Trend zu einer Dosisabhängigkeit. Beim diastolischen Blutdruck sind die Daten in diesem Zusammenhang nicht konsistent.

Telmisartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den systolischen und diastolischen Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Der Beitrag der diuretischen und natriuretischen Wirkung von Telmisartan zu seiner blutdrucksenkenden Wirkung ist noch zu definieren. Die antihypertensive Wirksamkeit von Telmisartan ist vergleichbar mit der Wirksamkeit repräsentativer Vertreter anderer antihypertensiver Substanzklassen (dies wurde in klinischen Studien mit Amlodipin, Atenolol, Enalapril, Hydrochlorothiazid und Lisinopril im Vergleich mit Telmisartan gezeigt).

Nach abruptem Absetzen von Telmisartan kehrt der Blutdruck über einen Zeitraum von mehreren Tagen allmählich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung zurück, ohne Anhaltspunkte für eine überschießende Blutdruckreaktion.

In klinischen Studien zum direkten Vergleich der antihypertensiven Therapien war die Inzidenz von trockenem Husten bei Patienten, die mit Telmisartan behandelt wurden, signifikant niedriger als bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

### Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ (Blocker der langsamen Calciumkanäle bzw. Calcium-Antagonist), der den transmembranen Einstrom von Calciumionen in den Herzmuskel und die glatten Gefäßmuskeln hemmt. Die antihypertensive Wirkung von Amlodipin wird durch eine direkte Relaxierung der glatten Gefäßmuskeln und die damit einhergehende Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes erreicht. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Amlodipin ist relativ gefäßselektiv, mit einer größeren Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen als auf Herzmuskelzellen.

Bei Patienten mit Hypertonie führt die 1 x tägliche Dosierung während des 24-Stunden-Intervalls sowohl im Liegen als auch im Stehen zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist eine akute Hypotonie bei Anwendung von Amlodipin nicht zu erwarten.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne Änderung der Filtrationsfraktion bzw. Proteinurie.

Amlodipin wurde nicht mit unerwünschten metabolischen Wirkungen oder Veränderungen von Plasmalipiden in Verbindung gebracht und ist für Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht geeignet.

### Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien II bis IV) zeigten hämodynamische Studien sowie kontrollierte klinische Studien mit Untersuchungen unter Belastung keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin. Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine Placebo-kontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III und IV), die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

In einer Placebo-kontrollierten Follow-up-Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III und IV) ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrunde liegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesamtmortalität. In der gleichen Patientenpopulation ging die Anwendung von Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen einher.

### Telmisartan/Amlodipin

In einer 8-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten faktoriellen Studie mit Parallelgruppendesign an 1.461 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie (mittlerer diastolischer Blutdruck im Sitzen  $\geq 95$  und  $\leq 119$  mmHg) ergab die Behandlung mit jeder Twynsta-Dosiskombination eine signifikant stärkere Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks sowie höhere Kontrollraten verglichen mit der Anwendung der Monopräparate.

Twynsta wies im therapeutischen Dosisbereich eine dosisabhängige Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von -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) und -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg) auf. Die Senkung des diastolischen Blutdrucks  $< 90$  mmHg wurde bei 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % bzw. 85,3 % der Patienten erzielt. Die Werte sind bezüglich Ausgangswert und Land korrigiert.

Der überwiegende Teil der blutdrucksenkenden Wirkung wurde in den ersten beiden Therapiewochen erzielt.

In einer Untergruppe von 1.050 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (diastolischer Blutdruck  $\geq 100$  mmHg) sprachen 32,7-51,8 % ausreichend auf eine Monotherapie mit Telmisartan

bzw. Amlodipin an. Die beobachteten mittleren Veränderungen des systolischen/diastolischen Blutdrucks bei Anwendung einer Kombinationstherapie mit Amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg bei 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg bei 80 mg/5 mg) waren vergleichbar oder größer als unter Amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) und mit einem signifikant geringeren Auftreten von Ödemen assoziiert (1,4 % bei 40 mg/5 mg; 0,5 % bei 80 mg/5 mg; 17,6 % bei Amlodipin 10 mg).

Die automatische ambulante Blutdruckmessung, die bei einer Untergruppe von 562 Patienten durchgeführt wurde, bestätigte die anhaltende Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks über das gesamte 24-stündige Dosierungsintervall, wie sie auch in der Klinik gemessen wurde.

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten doppelblinden Studie mit Parallelgruppendesign erhielten insgesamt 1.097 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 5 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, Twynsta (40 mg/5 mg oder 80 mg/5 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (5 mg oder 10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlung erzielten die geprüften Wirkstoffkombinationen statistisch signifikant stärkere Abnahmen des systolischen und diastolischen Blutdrucks (-13,6/-9,4 mmHg bei 40 mg/5 mg und -15,0/-10,6 mmHg bei 80 mg/5 mg gegenüber -6,2/-5,7 mmHg bei Amlodipin 5 mg und -11,1/-8,0 mmHg bei Amlodipin 10 mg) als beide Amlodipin-Dosierungen bei Anwendung als Monotherapie und höhere Kontrollraten des diastolischen Blutdrucks gegenüber den jeweiligen Monotherapien (56,7 % bei 40 mg/5 mg und 63,8 % bei 80 mg/5 mg gegenüber 42 % bei Amlodipin 5 mg und 56,7 % bei Amlodipin 10 mg). Die Ödemraten lagen unter 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg signifikant niedriger als unter Amlodipin 10 mg (4,4 % gegenüber 24,9 %).

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Studie mit Parallelgruppendesign erhielten insgesamt 947 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 10 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, Twynsta (40 mg/10 mg oder 80 mg/10 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlungsdauer führten die geprüften Kombinationstherapien im Vergleich zur Monotherapie mit Amlodipin zu einer statistisch signifikant überlegenen Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks (-11,1/-9,2 mmHg bei 40 mg/10 mg bzw. -11,3/-9,3 mmHg bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu -7,4/-6,5 mmHg bei Amlodipin 10 mg) sowie zu höheren Normalisierungsraten des diastolischen Blutdrucks (63,7 % bei 40 mg/10 mg und 66,5 % bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu 51,1 % bei Amlodipin 10 mg).

In zwei sich den zuvor genannten Studien anschließenden, unverblindeten, Follow-up-Langzeitstudien über weitere 6 Monate hielt die Wirkung von Twynsta über die gesamte Studiendauer unverändert an. Des Weiteren ergaben die Studien, dass durch eine Dosissteigerung auf Twynsta 80 mg/10 mg der Blutdruck bei einigen Patienten, deren Blutdruck mit Twynsta 40 mg/10 mg nicht ausreichend einstellbar war, zusätzlich gesenkt werden konnte.

Insgesamt lag im klinischen Studienprogramm die Inzidenz von Nebenwirkungen von Twynsta bei lediglich 12,7 % der behandelten Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren periphere Ödeme und Schwindelgefühl (siehe auch Abschnitt 4.8). Die berichteten Nebenwirkungen entsprachen den Erwartungen aus den Sicherheitsprofilen der Einzelwirkstoffe Telmisartan und Amlodipin. Es wurden keine neuen oder schwerwiegenderen Nebenwirkungen beobachtet. Ereignisse mit Ödemen (peripheres Ödem, generalisiertes Ödem und Ödem) waren bei Patienten, die Twynsta erhielten, durchwegs seltener als bei Patienten, die Amlodipin 10 mg erhielten. In der Studie mit faktoriellem Design beliefen sich die Ödemraten auf 1,3 % bei Twynsta 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg, auf 8,8 % bei Twynsta 40 mg/10 mg und 80 mg/10 mg sowie auf 18,4 % bei Amlodipin 10 mg. Bei Patienten, die nicht mit Amlodipin 5 mg eingestellt werden konnten, betrug die Ödemrate 4,4 % bei Twynsta 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg sowie 24,9 % bei Amlodipin 10 mg.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Twynsta war unabhängig von Alter und Geschlecht sowie bei Patienten mit und ohne Diabetes gleich.

Twynsta wurde außer bei Patienten mit Bluthochdruck bei keiner weiteren Patientenpopulation untersucht. Telmisartan wurde im Rahmen einer großangelegten Outcome-Studie an 25.620 Patienten

mit hohem kardiovaskulärem Risiko (ONTARGET) untersucht. Amlodipin wurde bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiografisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit untersucht.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Twynsta eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Pharmakokinetik der fixen Dosiskombination

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Twynsta entsprechen der Bioverfügbarkeit von Telmisartan und Amlodipin, wenn diese als getrennte Tabletten eingenommen werden.

### Resorption

Telmisartan wird schnell resorbiert, obwohl die resorbierte Menge variiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Telmisartan beträgt etwa 50 %. Wird Telmisartan zusammen mit Nahrung eingenommen, so verringert sich die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve ( $AUC_{0-\infty}$ ) von Telmisartan um etwa 6 % (Dosis 40 mg) und um etwa 19 % (Dosis 160 mg). Drei Stunden nach Anwendung sind die Plasmakonzentrationen ähnlich, unabhängig davon, ob Telmisartan nüchtern oder zusammen mit Nahrung eingenommen wurde.

Nach oraler Einnahme von therapeutischen Dosen wird Amlodipin gut resorbiert; mit maximalen Plasmakonzentrationen zwischen 6 und 12 Stunden nach Einnahme. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 64 bis 80 %. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

### Verteilung

Telmisartan wird stark an Plasmaproteine gebunden (> 99,5 %), vor allem an Albumin und an saures  $\alpha_1$ -Glykoprotein. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State ( $V_{dss}$ ) beträgt etwa 500 l.

Das Verteilungsvolumen von Amlodipin beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass bei hypertensiven Patienten ca. 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaproteine gebunden werden.

### Biotransformation

Telmisartan als Ausgangssubstanz wird durch Konjugation zum Glucuronid metabolisiert. Für das Konjugat ist keine pharmakologische Wirkung gezeigt worden.

Amlodipin wird in hohem Maße (ca. 90 %) in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

### Elimination

Telmisartan ist durch eine biexponentielle Abbaukinetik charakterisiert, mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von > 20 Stunden. Die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und, weniger ausgeprägt, die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) steigen nicht proportional mit der Dosis an. Für eine klinisch relevante Kumulation von Telmisartan in der empfohlenen Dosierung gibt es keinen Hinweis. Die Plasmakonzentrationen waren bei Frauen höher als bei Männern, ohne dass dies die Wirksamkeit relevant beeinflusste.

Telmisartan wird nach oraler (und intravenöser) Gabe fast ausschließlich mit den Faeces ausgeschieden, vorwiegend als unveränderte Verbindung. Die kumulative Ausscheidung mit dem Harn beträgt weniger als 1 % der Dosis. Verglichen mit der Leberdurchblutung (etwa 1.500 ml/min) ist die Plasma-Gesamtclearance ( $Cl_{tot}$ ) hoch (etwa 1.000 ml/min).

Die Elimination von Amlodipin aus dem Plasma erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30-50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung.

Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Anwendung über 7-8 Tage erreicht. 10 % des ursprünglichen Amlodipin werden als unveränderte Substanz und 60 % als Amlodipin-Metabolite über den Urin ausgeschieden.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Die geringe Abnahme der AUC von Telmisartan lässt keine Reduktion der therapeutischen Wirksamkeit erwarten. Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmaspiegel. Bei Dosierungen über 40 mg steigen  $C_{max}$  und in geringerem Ausmaß AUC nicht proportional an.

Amlodipin weist eine lineare Pharmakokinetik auf.

#### Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Für Kinder und Jugendliche liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

#### Geschlecht

Unterschiede bei den Plasmakonzentrationen von Telmisartan wurden beobachtet. Im Vergleich zu Männern ist bei Frauen  $C_{max}$  ca. 3fach und AUC ca. 2fach höher.

#### Ältere Patienten

Es bestehen in der Pharmakokinetik von Telmisartan keine Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten.

Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Amlodipin-Plasmakonzentrationen ist bei jungen und älteren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der AUC und der Eliminationshalbwertszeit.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig und stark eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine Verdopplung der Plasmakonzentrationen von Telmisartan beobachtet. Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurden jedoch geringere Plasmakonzentrationen beobachtet. Die Plasmaproteinbindung von Telmisartan bei niereninsuffizienten Patienten ist hoch und die Substanz kann nicht durch Dialyse entfernt werden. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht verändert. Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht signifikant beeinflusst.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten einen Anstieg der absoluten Bioverfügbarkeit von Telmisartan bis nahezu 100 %. Die Eliminationshalbwertszeit von Telmisartan ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht verändert. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60 % erhöhten AUC.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Da sich die nichtklinischen Toxizitätsprofile von Telmisartan und Amlodipin nicht überschneiden, wurde keine Verstärkung der Toxizität für die Wirkstoffkombination erwartet. Dies wurde in einer subchronischen (13-wöchigen) Toxikologiestudie an Ratten mit den Telmisartan/Amlodipin-Dosierungen 3,2/0,8, 10/2,5 und 40/10 mg/kg bestätigt.

Verfügbare präklinische Daten für die Wirkstoffe dieser fixen Dosiskombination sind nachfolgend beschrieben.

#### Telmisartan

In präklinischen Sicherheitsstudien bei normotensiven Tieren wurde in Dosierungen, die dem therapeutischen Bereich beim Menschen entsprechen, eine Reduzierung der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), Veränderungen in der renalen Hämodynamik (Anstieg von Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin im Blut) sowie Anstiege im Serumkalium beobachtet. Bei Hunden wurden renale tubuläre Dilatation und Atrophie beobachtet. Bei Ratten und Hunden wurden darüber

hinaus Schädigungen der Magenschleimhaut (Erosion, Ulcus oder Entzündung) beschrieben. Diese pharmakologisch bedingten unerwünschten Wirkungen sind von präklinischen Studien mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern bekannt und konnten durch orale Kochsalzzufuhr verhindert werden. Bei beiden Spezies wurde eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität und eine Hypertrophie/Hyperplasie der renalen juxtaglomerulären Zellen beobachtet. Diese Veränderungen, die ebenfalls einen Substanzgruppeneffekt von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern darstellen, sind offensichtlich klinisch nicht relevant.

Es liegen keine eindeutigen Hinweise auf eine teratogene Wirkung vor. Bei toxischen Dosierungen von Telmisartan wurde jedoch ein Effekt auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen, wie niedrigeres Körpergewicht und verzögertes Öffnen der Augen, beobachtet.

Es liegen keine Hinweise auf Mutagenität und relevante Chromosomenbrüche aus *In-vitro*-Studien und keine Hinweise auf Karzinogenität bei Ratten und Mäusen vor.

### Amlodipin

#### *Reproduktionstoxizität*

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

#### *Beeinträchtigung der Fertilität*

Hinsichtlich der Fertilität von Ratten, denen Amlodipinmaleat (männliche Tiere 64 Tage und weibliche Tiere 14 Tage vor der Paarung) in Dosen bis zu 10 mg Amlodipin/kg/Tag (entspricht der 8fachen\* maximal empfohlenen Dosis beim Menschen von 10 mg/Tag bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) oral verabreicht wurde, wurden keine Auswirkungen beobachtet.

In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

#### *Kanzerogenität, Mutagenität*

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebenso viel und für Ratten das Doppelte\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomenniveau.

\* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hochdisperses Siliciumdioxid  
Brillantblau FCF (E133)  
Eisen(II, III)-oxid (E172)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)  
Maisstärke  
Meglumin  
Mikrokristalline Cellulose  
Povidon (K25)  
Vorverkleisterte Stärke (hergestellt aus Maisstärke)  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen (PA/Al/PVC/Al) in einem Umkarton mit 14, 28, 56, 98 Tabletten oder perforierte Aluminium/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen (PA/Al/PVC/Al) in einem Umkarton mit 30 x 1, 90 x 1 Tablette und Bündelpackungen mit 360 (4 Packungen mit 90 x 1) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Telmisartan sollte wegen der hygroskopischen Eigenschaft der Tabletten in der versiegelten Blisterpackung aufbewahrt werden. Die Tabletten sollten kurz vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnommen werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Oktober 2010  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. August 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Twynsta 80 mg/10 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 337,28 mg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Blau-weiße, ovale, aus zwei Schichten bestehende Tabletten mit einer Länge von ungefähr 16 mm, in die auf der weißen Schicht der Produktcode „A4“ und das Firmenlogo eingepreßt sind.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen:

Erweiterung der Therapie

Twynsta 80 mg/10 mg ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck durch eine Therapie mit Twynsta 40 mg/10 mg oder Twynsta 80 mg/5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vereinfachung der Therapie

Erwachsene Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate erhalten, können stattdessen Twynsta Tabletten bekommen, die die Wirkstoffe in der gleichen Dosierung enthalten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung für dieses Arzneimittel ist 1 x täglich 1 Tablette.

Die empfohlene Höchstdosis ist 1 Tablette mit 80 mg Telmisartan/10 mg Amlodipin pro Tag. Dieses Arzneimittel ist zur Langzeittherapie vorgesehen.

Die Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten ansteigen und zu einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung führen könnte (siehe Abschnitt 4.5).

Erweiterung der Therapie

Twynsta 80 mg/10 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Twynsta 40 mg/10 mg oder Twynsta 80 mg/5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vor der Umstellung auf die fixe Dosiskombination wird eine individuelle Titration der Dosierung der Wirkstoffe (Amlodipin und Telmisartan) empfohlen. Wenn klinisch angezeigt, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Dosiskombination erwogen werden.

Patienten, die mit 10 mg Amlodipin behandelt werden und dosislimitierende Nebenwirkungen wie Ödeme aufweisen, können auf Twynsta 40 mg/5 mg 1 x täglich umgestellt werden. Dies ermöglicht eine Reduzierung der Amlodipin-Dosis ohne Verringerung der insgesamt erwarteten blutdrucksenkenden Wirkung.

#### Vereinfachung der Therapie

Patienten, die Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate einnehmen, können auf Twynsta Tabletten umsteigen, die dieselben Wirkstoffdosen in einer 1 x täglich einzunehmenden Tablette enthalten.

#### Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Eine Anpassung der Dosis ist bei älteren Patienten nicht notwendig. Zu sehr alten Patienten liegen nur wenige Daten vor.

Bei älteren Patienten wird die übliche Dosis von Amlodipin empfohlen, eine Dosiserhöhung sollte jedoch vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder Hämodialyse-Patienten liegen begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten ist bei Anwendung von Telmisartan/Amlodipin Vorsicht geboten, da Amlodipin nicht dialysierbar ist und Telmisartan nicht durch Hämofiltration aus dem Blut entfernt wird und nicht dialysierbar ist (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Twynsta ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Telmisartan/Amlodipin mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosierung von Telmisartan sollte 1 x täglich 40 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Telmisartan/Amlodipin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Twynsta kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es wird empfohlen, Twynsta mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

Twynsta sollte wegen der hygroskopischen Eigenschaft der Tabletten in der versiegelten Blisterpackung aufbewahrt werden. Die Tabletten sollten kurz vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnommen werden (siehe Abschnitt 6.6).

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6);
- obstruktive Gallenfunktionsstörungen und stark eingeschränkte Leberfunktion;
- Schock (einschließlich kardiogener Schock);
- linksventrikuläre Ausflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose);
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan/Amlodipin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Schwangerschaft

Eine Angiotensin-II-Rezeptorblocker-Therapie darf nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative antihypertensive Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen – es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Da Telmisartan überwiegend über die Galle ausgeschieden wird, kann bei Patienten mit obstruktiven Gallenfunktionsstörungen oder eingeschränkter Leberfunktion eine verringerte Clearance erwartet werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht verabreicht werden.

Telmisartan/Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

##### Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei funktioneller Einzelniere, die mit Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) beeinflussen, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz.

##### Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Wenn Telmisartan/Amlodipin Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium- und Kreatininspiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Telmisartan/Amlodipin bei Patienten vor, die kürzlich eine Nierentransplantation erhielten. Amlodipin ist nicht dialysierbar und Telmisartan wird nicht durch Hämodialyse aus dem Blut entfernt und ist nicht dialysierbar.

##### Patienten mit Volumen- und/oder Natriummangel

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel z. B. aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarter Kost, Diarrhoe oder Erbrechen vorliegt. Solche Umstände sind vor Anwendung von Telmisartan auszugleichen. Bei Auftreten einer Hypotonie bei der Behandlung mit Telmisartan/Amlodipin sollte der Patient in Rückenlage gebracht und gegebenenfalls intravenös eine Infusion mit Kochsalzlösung gegeben werden. Die Behandlung kann fortgeführt werden, sobald sich der Blutdruck stabilisiert hat.

##### Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

### Andere Umstände mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion im Wesentlichen von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zu Grunde liegender Nierenerkrankung einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Hyperazotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

### Primärer Aldosteronismus

Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Telmisartan nicht empfohlen.

### Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angezeigt.

### Instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt

Zur Anwendung von Telmisartan/Amlodipin bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und bei Patienten mit akutem oder weniger als ein Monat zurückliegendem Myokardinfarkt liegen keine Daten vor.

### Patienten mit Herzinsuffizienz

In einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie mit Amlodipin gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte daher mit Vorsicht erfolgen.

Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompenzierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

### Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden

Bei diesen Patienten kann unter einer Behandlung mit Telmisartan eine Hypoglykämie auftreten. Eine entsprechende Überwachung des Blutzuckers sollte daher bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden; eine Dosisanpassung von Insulin oder Antidiabetika kann erforderlich sein.

### Hyperkaliämie

Die Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann eine Hyperkaliämie verursachen. Bei älteren Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit Diabetes mellitus sowie bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel erhöhen können, und/oder bei Patienten mit zusätzlichen Komplikationen kann eine Hyperkaliämie tödlich verlaufen.

Bevor eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, in Betracht gezogen wird, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis evaluiert werden. Als wichtigste Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind in Betracht zu ziehen:

- Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre)
- Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, und/oder Kaliumpräparate. Arzneimittel oder therapeutische Substanzklassen von Arzneimitteln, die eine Hyperkaliämie auslösen können, sind kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR einschließlich selektiver COX-2-Inhibitoren), Heparin, Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus) und Trimethoprim.
- Zusätzliche Komplikationen, insbesondere Dehydrierung, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose, Verschlechterung der Nierenfunktion, plötzliches Auftreten einer Nierenerkrankung (z. B. Infektionskrankheiten), zelluläre Lyse (z. B. akute Ischämie der Gliedmaßen, Rhabdomyolyse, ausgedehntes Trauma).

Bei diesen Patienten sollte eine engmaschige Kontrolle des Serumkaliumspiegels erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Dosis von Amlodipin mit Vorsicht erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält 337,28 mg Sorbitol pro Tablette.

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Twynsta wird für Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) nicht empfohlen.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### Ischämische Herzerkrankung

Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel kann ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

#### Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptorblockern ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Telmisartan abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In klinischen Studien wurden keine Wechselwirkungen zwischen den beiden Wirkstoffen der fixen Dosiskombination festgestellt.

#### Mit der Wirkstoffkombination im Zusammenhang stehende Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

#### Bei gleichzeitiger Anwendung ist zu beachten

##### *Andere blutdrucksenkende Arzneimittel*

Die blutdrucksenkende Wirkung von Telmisartan/Amlodipin kann durch gleichzeitige Anwendung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel verstärkt werden.

##### *Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potential*

Basierend auf deren pharmakologischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass Arzneimittel wie z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva die blutdrucksenkende Wirkung aller Antihypertensiva einschließlich dieses Arzneimittels verstärken können. Darüber hinaus kann eine orthostatische Hypotonie durch Alkohol weiter verschlechtert werden.

##### *Kortikosteroide (systemische Anwendung)*

Verringerung der blutdrucksenkenden Wirkung.

#### Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Telmisartan

##### Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen bei

##### Kaliumsparenden Diuretika oder Kaliumpräparaten

Angiotensin-II-Rezeptorblocker wie Telmisartan verringern den durch Diuretika verursachten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid,

Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate) können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer bestehenden Hypokaliämie als notwendig erweist, sollten die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung beachtet werden und regelmäßige Kontrollen des Serumkaliumspiegels durchgeführt werden.

#### *Lithium*

Eine reversible Erhöhung der Serumlithium-Konzentration und der Toxizität wurde während der gleichzeitigen Anwendung von Lithium mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern und mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern, einschließlich Telmisartan, berichtet. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung als notwendig erweist, so wird eine sorgfältige Kontrolle des Serumlithiumspiegels empfohlen.

#### *Anderen Antihypertonika mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)*

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

#### *Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Nichtsteroidalen Antirheumatika*

NSAR (d. h. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosis, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) können die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern verringern. Bei einigen Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern und Cyclooxygenase-hemmenden Arzneimitteln zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich der Möglichkeit eines üblicherweise reversiblen akuten Nierenversagens. Die Kombination sollte daher - insbesondere bei älteren Patienten - mit Vorsicht erfolgen. Eine ausreichende Hydrierung der Patienten sollte sichergestellt sein. Kontrollen der Nierenfunktion sind zu Beginn sowie in periodischen Abständen während der gleichzeitigen Therapie in Betracht zu ziehen.

#### *Ramipril*

In einer Studie führte die gleichzeitige Gabe von Telmisartan und Ramipril zu einer bis zu 2,5fachen Erhöhung der  $AUC_{0-24}$  und  $C_{max}$  von Ramipril und Ramiprilat. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

#### *Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden bei Digoxin*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Telmisartan und Digoxin wurde eine mediane Erhöhung der maximalen (49 %) und minimalen (20 %) Digoxin-Plasmakonzentration beobachtet. Bei Initiierung, Anpassung und Beendigung der Telmisartan-Behandlung ist der Digoxinspiegel zu überwachen, um diesen innerhalb des therapeutischen Bereiches zu halten.

#### *Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Amlodipin*

#### *Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition mit einem daraus resultierenden erhöhtem Hypotonierisiko führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

### *CYP3A4-Induktoren*

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

### *Dantrolen (Infusion)*

Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

### *Grapefruit und Grapefruitsaft*

Die Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

### Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden

#### *Tacrolimus*

Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin; der pharmakokinetische Mechanismus dieser Interaktion ist jedoch nicht vollständig geklärt. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusdosis gegebenenfalls angepasst werden.

#### *Cyclosporin*

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Cyclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Cyclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Cyclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Cyclosporin vorgenommen werden.

#### *Mechanistic-Target-of-Rapamycin-(mTOR-)Inhibitoren*

mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen.

#### *Simvastatin*

Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer Erhöhung der Simvastatin-Exposition um bis zu 77 %. Daher ist bei Patienten, die Amlodipin einnehmen, die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich zu beschränken.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Telmisartan/Amlodipin bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Telmisartan/Amlodipin durchgeführt.

### *Telmisartan*

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern wird im ersten Schwangerschaftsdrittel nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern ist im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Tierexperimentelle Studien mit Telmisartan haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftsdrittels vor. Ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten hinsichtlich des Risikos der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern vorliegen, muss ein dieser Substanzklasse entsprechendes Risiko angenommen werden. Sofern ein Fortsetzen der Angiotensin-II-Rezeptorblocker-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels eine humane Fetotoxizität (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verzögerung der Schädelossifikation) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslöst (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel sind Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptorblocker eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### *Amlodipin*

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden.

In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### Stillzeit

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3-7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat.

Da keine Informationen hinsichtlich der Einnahme von Telmisartan während der Stillzeit vorliegen, wird Telmisartan/Amlodipin nicht empfohlen. Alternative Behandlungen mit in der Stillzeit besser etablierten Sicherheitsprofilen sind, insbesondere während des Stillens von Neugeborenen oder Frühgeborenen, zu bevorzugen.

### Fertilität

Daten aus kontrollierten klinischen Studien mit der fixen Dosiskombination oder den Monopräparaten liegen nicht vor.

Separate Studien zur Reproduktionstoxizität mit der Kombination Telmisartan und Amlodipin wurden nicht durchgeführt.

In präklinischen Studien mit Telmisartan wurden keine Effekte auf die männliche und weibliche Fertilität beobachtet.

Bei einigen Patienten, die mit Calciumblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In

einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Twynsta hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass unter einer antihypertensiven Therapie gelegentlich Synkope, Somnolenz, Schwindelgefühl oder Vertigo auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei Patienten diese Nebenwirkungen auftreten, sind potentiell gefährliche Tätigkeiten wie die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl und periphere Ödeme. Eine schwerwiegende Synkope kann selten auftreten (bei weniger als 1 von 1.000 Patienten).

Nebenwirkungen, die bereits für einen der beiden Wirkstoffe (Telmisartan oder Amlodipin) berichtet wurden, könnten auch bei Twynsta auftreten, selbst wenn sie nicht während klinischer Studien oder nach Markteinführung beobachtet wurden.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Twynsta wurden in 5 kontrollierten klinischen Studien mit über 3.500 Patienten, von denen mehr als 2.500 Telmisartan in Kombination mit Amlodipin erhielten, untersucht.

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit gemäß folgender Definition geordnet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<b><i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>			
Gelegentlich		Infektion der oberen Atemwege einschließlich Pharyngitis und Sinusitis, Harnwegsinfektion einschließlich Zystitis	
Selten	Zystitis	Sepsis, auch mit tödlichem Ausgang <sup>1</sup>	

<b><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>			
Gelegentlich		Anämie	
Selten		Thrombozytopenie, Eosinophilie	
Sehr selten			Leukozytopenie, Thrombozytopenie
<b><i>Erkrankungen des Immunsystems</i></b>			
Selten		Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion	
Sehr selten			Überempfindlichkeit
<b><i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>			
Gelegentlich		Hyperkaliämie	
Selten		Hypoglykämie (bei Patienten mit Diabetes mellitus), Hyponatriämie	
Sehr selten			Hyperglykämie
<b><i>Psychiatrische Erkrankungen</i></b>			
Gelegentlich			Stimmungsschwankungen
Selten	Depression, Angst, Schlaflosigkeit		Verwirrung
<b><i>Erkrankungen des Nervensystems</i></b>			
Häufig	Schwindelgefühl		
Gelegentlich	Somnolenz, Migräne, Kopfschmerzen, Parästhesie		
Selten	Synkope, periphere Neuropathie, Hypästhesie, Dysgeusie, Tremor		
Sehr selten			extrapyramidales Syndrom, erhöhter Muskeltonus

<b>Augenerkrankungen</b>			
Häufig			Sehstörung (einschließlich Diplopie)
Gelegentlich			Sehverschlechterung
Selten		Sehstörung	
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			
Gelegentlich	Vertigo		Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>			
Gelegentlich	Bradykardie, Palpitationen		
Selten		Tachykardie	
Sehr selten			Myokardinfarkt, Arrhythmie, ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern
<b>Gefäßerkrankungen</b>			
Gelegentlich	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Erröten		
Sehr selten			Vaskulitis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			
Gelegentlich	Husten	Dyspnoe	Dyspnoe, Rhinitis
Sehr selten	Interstitielle Lungenerkrankung <sup>3</sup>		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Häufig			veränderte Darmentleerungs- gewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)
Gelegentlich	Abdominalschmerz, Durchfall, Übelkeit	Flatulenz	
Selten	Erbrechen, Gingivahyperplasie, Dyspepsie, Mundtrockenheit	Magenbeschwerden	
Sehr selten			Pankreatitis, Gastritis

<b><i>Leber- und Gallenerkrankungen</i></b>			
Selten		Leberfunktionsstörung, Lebererkrankung <sup>2</sup>	
Sehr selten			Hepatitis, Ikterus, erhöhte Leberenzymwerte (meist übereinstimmend mit Cholestase)
<b><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>			
Gelegentlich	Pruritus	Hyperhidrose	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Hyperhidrose
Selten	Ekzem, Erythem, Ausschlag	Angioödem (einschließlich tödlichem Ausgang), Arzneimittlexanthem, toxisches Exanthem, Urtikaria	
Sehr selten			Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson- Syndrom, Lichtempfindlichkeit
Nicht bekannt			Toxische epidermale Nekrolyse
<b><i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i></b>			
Häufig			Knöchelschwellungen
Gelegentlich	Arthralgie, Muskelspasmen (Krämpfe in den Beinen), Myalgie		
Selten	Rückenschmerzen, Schmerz in einer Extremität (Beinschmerz)	Sehnenschmerzen (Tendinitis-ähnliche Symptome)	

<b><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>			
Gelegentlich		Nierenfunktionsbeeinträchtigung einschließlich akuten Nierenversagens	Störungen beim Wasserlassen, Pollakisurie
Selten	Nykturie		
<b><i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i></b>			
Gelegentlich	Erektionsstörung		Gynäkomastie
<b><i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>			
Häufig	peripheres Ödem		
Gelegentlich	Asthenie, Brustschmerzen, Müdigkeit, Ödem		Schmerzen
Selten	Unwohlsein	grippeähnliche Erkrankung	
<b><i>Untersuchungen</i></b>			
Gelegentlich	erhöhte Leberenzymwerte	Kreatinin im Blut erhöht	Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt
Selten	erhöhter Harnsäurewert im Blut	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Hämoglobin erniedrigt	

<sup>1</sup>: Das Ereignis könnte ein Zufallsbefund sein oder mit einem bisher unbekanntem Mechanismus in Zusammenhang stehen.

<sup>2</sup>: Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle mit Leberfunktionsstörung/Lebererkrankung bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkungen.

<sup>3</sup>: Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (hauptsächlich interstitielle Pneumonie und eosinophile Pneumonie) sind nach Markteinführung von Telmisartan berichtet worden.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Intestinales Angioödem*

Nach der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern wurde über Fälle von intestinalen Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Die erwarteten Symptome einer Überdosierung entsprechen denen einer verstärkten pharmakologischen Wirkung. Als markanteste Ausprägungen einer Telmisartan-Überdosierung sind Hypotonie und Tachykardie zu erwarten; darüber hinaus wurden Bradykardie, Schwindelgefühl, Erhöhung des Serumkreatininwertes und akutes Nierenversagen berichtet.

Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu einer übermäßigen peripheren Vasodilatation und möglicherweise zu einer Reflex-Tachykardie führen. Ausgeprägte und wahrscheinlich verlängerte systemische Hypotonie einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang wurde berichtet. In seltenen Fällen wurde über ein nicht kardiogenes Lungenödem als Folge einer Amlodipin-Überdosierung berichtet, das sich mit verzögertem Beginn (24-48 Stunden nach der Einnahme) manifestieren kann und Beatmungsunterstützung erfordert. Frühe Wiederbelebungsmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberladung) zur Aufrechterhaltung der Perfusion und des Herzzeitvolumens können auslösende Faktoren sein.

### Behandlung

Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung hängt von der seit der Einnahme verstrichenen Zeit und vom Schweregrad der Symptome ab. Empfohlene Maßnahmen sind u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder Magenspülung. Die Anwendung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung sowohl von Telmisartan als auch Amlodipin nützlich sein.

Serumelektrolyte und Kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht, Arme und Beine hochgelagert und rasch eine Salz- und Volumenssubstitution verabreicht werden. Eine unterstützende Behandlung sollte eingeleitet werden. Um dem Effekt auf die Calciumkanalblockade entgegenzuwirken, kann die intravenöse Anwendung von Calciumgluconat von Vorteil sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird. Amlodipin ist nicht dialysierbar und Telmisartan wird nicht durch Hämofiltration aus dem Blut entfernt und ist nicht dialysierbar.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) und Calciumkanalblocker, ATC-Code: C09DB04.

Twynsta kombiniert zwei antihypertensive Wirkstoffe mit sich ergänzenden Wirkmechanismen zur Kontrolle des Blutdrucks bei Patienten mit essentieller Hypertonie: den Angiotensin-II-Rezeptorblocker Telmisartan und den Dihydropyridin-Calciumkanalblocker Amlodipin. Durch die Kombination dieser Substanzen wird eine additive antihypertensive Wirkung erzielt und der Blutdruck stärker gesenkt als durch Gabe der Einzelwirkstoffe allein.

Twynsta 1 x täglich führt zu einer effektiven und konstanten Blutdrucksenkung während des 24-stündigen Dosierungsintervalls.

### Telmisartan

Telmisartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Blocker. Telmisartan verdrängt Angiotensin II mit sehr hoher Affinität von seiner Bindungsstelle am AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Wirkungen von Angiotensin II verantwortlich ist. Telmisartan zeigt am AT<sub>1</sub>-Rezeptor keine partielle Wirkung als Agonist. Telmisartan bindet selektiv an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor. Die Bindung ist lange andauernd. Telmisartan zeigt keine Affinität zu anderen Rezeptoren, einschließlich AT<sub>2</sub> und anderer weniger charakterisierter AT-Rezeptoren. Die funktionelle Bedeutung dieser Rezeptoren ist ebenso wenig bekannt wie die Wirkung ihrer möglichen Überstimulierung durch Angiotensin II, dessen Spiegel durch Telmisartan erhöht wird. Plasma-Aldosteronspiegel werden durch Telmisartan gesenkt. Telmisartan hemmt weder humanes Plasmarenin noch blockiert es Ionenkanäle. Telmisartan inhibiert nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (Kininase II), das auch Bradykinin abbaut. Daher ist keine Verstärkung der Bradykinin-vermittelten Nebenwirkungen zu erwarten.

Beim Menschen inhibiert eine Dosis von 80 mg Telmisartan fast vollständig den durch Angiotensin II hervorgerufenen Blutdruckanstieg. Der inhibitorische Effekt wird über 24 Stunden aufrechterhalten und ist auch nach 48 Stunden noch messbar.

Nach der Initialgabe von Telmisartan tritt die antihypertensive Wirkung allmählich innerhalb von 3 Stunden ein. Die maximale Blutdrucksenkung wird im Allgemeinen 4-8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht und bei Langzeittherapie aufrechterhalten.

Die antihypertensive Wirkung hält nach der Einnahme konstant über 24 Stunden an. Wie durch ambulantes Blutdruckmonitoring festgestellt wurde, schließt dies auch die letzten 4 Stunden vor der nächsten Anwendung ein. In placebokontrollierten klinischen Studien wird dies durch Trough-to-Peak-Ratios von einheitlich über 80 % nach Gabe von 40 mg und 80 mg Telmisartan bestätigt. Für den zeitlichen Verlauf des Wiederanstiegs zum Ausgangsblutdruckwert besteht beim systolischen Blutdruck ein deutlicher Trend zu einer Dosisabhängigkeit. Beim diastolischen Blutdruck sind die Daten in diesem Zusammenhang nicht konsistent.

Telmisartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den systolischen und diastolischen Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Der Beitrag der diuretischen und natriuretischen Wirkung von Telmisartan zu seiner blutdrucksenkenden Wirkung ist noch zu definieren. Die antihypertensive Wirksamkeit von Telmisartan ist vergleichbar mit der Wirksamkeit repräsentativer Vertreter anderer antihypertensiver Substanzklassen (dies wurde in klinischen Studien mit Amlodipin, Atenolol, Enalapril, Hydrochlorothiazid und Lisinopril im Vergleich mit Telmisartan gezeigt).

Nach abruptem Absetzen von Telmisartan kehrt der Blutdruck über einen Zeitraum von mehreren Tagen allmählich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung zurück, ohne Anhaltspunkte für eine überschießende Blutdruckreaktion.

In klinischen Studien zum direkten Vergleich der antihypertensiven Therapien war die Inzidenz von trockenem Husten bei Patienten, die mit Telmisartan behandelt wurden, signifikant niedriger als bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie und Nierenfunktionsstörung).

### Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ (Blocker der langsamen Calciumkanäle bzw. Calcium-Antagonist), der den transmembranen Einstrom von Calciumionen in den Herzmuskel und die glatten Gefäßmuskeln hemmt. Die antihypertensive Wirkung von Amlodipin wird durch eine direkte Relaxierung der glatten Gefäßmuskeln und die damit einhergehende Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes erreicht. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Amlodipin ist relativ gefäßselektiv, mit einer größeren Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen als auf Herzmuskelzellen.

Bei Patienten mit Hypertonie führt die 1 x tägliche Dosierung während des 24-Stunden-Intervalls sowohl im Liegen als auch im Stehen zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist eine akute Hypotonie bei Anwendung von Amlodipin nicht zu erwarten.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne Änderung der Filtrationsfraktion bzw. Proteinurie.

Amlodipin wurde nicht mit unerwünschten metabolischen Wirkungen oder Veränderungen von Plasmalipiden in Verbindung gebracht und ist für Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht geeignet.

### Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien II bis IV) zeigten hämodynamische Studien sowie kontrollierte klinische Studien mit Untersuchungen unter Belastung keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin. Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine Placebo-kontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III und IV), die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

In einer Placebo-kontrollierten Follow-up-Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III und IV) ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrunde liegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesamtmortalität. In der gleichen Patientenpopulation ging die Anwendung von Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen einher.

### Telmisartan/Amlodipin

In einer 8-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten faktoriellen Studie mit Parallelgruppendesign an 1.461 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie (mittlerer diastolischer Blutdruck im Sitzen  $\geq 95$  und  $\leq 119$  mmHg) ergab die Behandlung mit jeder Twynsta-Dosiskombination eine signifikant stärkere Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks sowie höhere Kontrollraten verglichen mit der Anwendung der Monopräparate.

Twynsta wies im therapeutischen Dosisbereich eine dosisabhängige Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von -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) und -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg) auf. Die Senkung des diastolischen Blutdrucks  $< 90$  mmHg wurde bei 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % bzw. 85,3 % der Patienten erzielt. Die Werte sind bezüglich Ausgangswert und Land korrigiert.

Der überwiegende Teil der blutdrucksenkenden Wirkung wurde in den ersten beiden Therapiewochen erzielt.

In einer Untergruppe von 1.050 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (diastolischer Blutdruck  $\geq 100$  mmHg) sprachen 32,7-51,8 % ausreichend auf eine Monotherapie mit Telmisartan

bzw. Amlodipin an. Die beobachteten mittleren Veränderungen des systolischen/diastolischen Blutdrucks bei Anwendung einer Kombinationstherapie mit Amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg bei 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg bei 80 mg/5 mg) waren vergleichbar oder größer als unter Amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) und mit einem signifikant geringeren Auftreten von Ödemen assoziiert (1,4 % bei 40 mg/5 mg; 0,5 % bei 80 mg/5 mg; 17,6 % bei Amlodipin 10 mg).

Die automatische ambulante Blutdruckmessung, die bei einer Untergruppe von 562 Patienten durchgeführt wurde, bestätigte die anhaltende Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks über das gesamte 24-stündige Dosierungsintervall, wie sie auch in der Klinik gemessen wurde.

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten doppelblinden Studie mit Parallelgruppendesign erhielten insgesamt 1.097 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 5 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, Twynsta (40 mg/5 mg oder 80 mg/5 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (5 mg oder 10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlung erzielten die geprüften Wirkstoffkombinationen statistisch signifikant stärkere Abnahmen des systolischen und diastolischen Blutdrucks (-13,6/-9,4 mmHg bei 40 mg/5 mg und -15,0/-10,6 mmHg bei 80 mg/5 mg gegenüber -6,2/-5,7 mmHg bei Amlodipin 5 mg und -11,1/-8,0 mmHg bei Amlodipin 10 mg) als beide Amlodipin-Dosierungen bei Anwendung als Monotherapie und höhere Kontrollraten des diastolischen Blutdrucks gegenüber den jeweiligen Monotherapien (56,7 % bei 40 mg/5 mg und 63,8 % bei 80 mg/5 mg gegenüber 42 % bei Amlodipin 5 mg und 56,7 % bei Amlodipin 10 mg). Die Ödemraten lagen unter 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg signifikant niedriger als unter Amlodipin 10 mg (4,4 % gegenüber 24,9 %).

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Studie mit Parallelgruppendesign erhielten insgesamt 947 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 10 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, Twynsta (40 mg/10 mg oder 80 mg/10 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlungsdauer führten die geprüften Kombinationstherapien im Vergleich zur Monotherapie mit Amlodipin zu einer statistisch signifikant überlegenen Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks (-11,1/-9,2 mmHg bei 40 mg/10 mg bzw. -11,3/-9,3 mmHg bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu -7,4/-6,5 mmHg bei Amlodipin 10 mg) sowie zu höheren Normalisierungsraten des diastolischen Blutdrucks (63,7 % bei 40 mg/10 mg und 66,5 % bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu 51,1 % bei Amlodipin 10 mg).

In zwei sich den zuvor genannten Studien anschließenden, unverblindeten, Follow-up-Langzeitstudien über weitere 6 Monate hielt die Wirkung von Twynsta über die gesamte Studiendauer unverändert an. Des Weiteren ergaben die Studien, dass durch eine Dosissteigerung auf Twynsta 80 mg/10 mg der Blutdruck bei einigen Patienten, deren Blutdruck mit Twynsta 40 mg/10 mg nicht ausreichend einstellbar war, zusätzlich gesenkt werden konnte.

Insgesamt lag im klinischen Studienprogramm die Inzidenz von Nebenwirkungen von Twynsta bei lediglich 12,7 % der behandelten Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren periphere Ödeme und Schwindelgefühl (siehe auch Abschnitt 4.8). Die berichteten Nebenwirkungen entsprachen den Erwartungen aus den Sicherheitsprofilen der Einzelwirkstoffe Telmisartan und Amlodipin. Es wurden keine neuen oder schwerwiegenderen Nebenwirkungen beobachtet. Ereignisse mit Ödemen (peripheres Ödem, generalisiertes Ödem und Ödem) waren bei Patienten, die Twynsta erhielten, durchwegs seltener als bei Patienten, die Amlodipin 10 mg erhielten. In der Studie mit faktoriellem Design beliefen sich die Ödemraten auf 1,3 % bei Twynsta 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg, auf 8,8 % bei Twynsta 40 mg/10 mg und 80 mg/10 mg sowie auf 18,4 % bei Amlodipin 10 mg. Bei Patienten, die nicht mit Amlodipin 5 mg eingestellt werden konnten, betrug die Ödemrate 4,4 % bei Twynsta 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg sowie 24,9 % bei Amlodipin 10 mg.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Twynsta war unabhängig von Alter und Geschlecht sowie bei Patienten mit und ohne Diabetes gleich.

Twynsta wurde außer bei Patienten mit Bluthochdruck bei keiner weiteren Patientenpopulation untersucht. Telmisartan wurde im Rahmen einer großangelegten Outcome-Studie an 25.620 Patienten

mit hohem kardiovaskulärem Risiko (ONTARGET) untersucht. Amlodipin wurde bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiografisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit untersucht.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Twynsta eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Pharmakokinetik der fixen Dosiskombination

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Twynsta entsprechen der Bioverfügbarkeit von Telmisartan und Amlodipin, wenn diese als getrennte Tabletten eingenommen werden.

### Resorption

Telmisartan wird schnell resorbiert, obwohl die resorbierte Menge variiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Telmisartan beträgt etwa 50 %. Wird Telmisartan zusammen mit Nahrung eingenommen, so verringert sich die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve ( $AUC_{0-\infty}$ ) von Telmisartan um etwa 6 % (Dosis 40 mg) und um etwa 19 % (Dosis 160 mg). Drei Stunden nach Anwendung sind die Plasmakonzentrationen ähnlich, unabhängig davon, ob Telmisartan nüchtern oder zusammen mit Nahrung eingenommen wurde.

Nach oraler Einnahme von therapeutischen Dosen wird Amlodipin gut resorbiert; mit maximalen Plasmakonzentrationen zwischen 6 und 12 Stunden nach Einnahme. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 64 bis 80 %. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

### Verteilung

Telmisartan wird stark an Plasmaproteine gebunden (> 99,5 %), vor allem an Albumin und an saures  $\alpha_1$ -Glykoprotein. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State ( $V_{dss}$ ) beträgt etwa 500 l.

Das Verteilungsvolumen von Amlodipin beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass bei hypertensiven Patienten ca. 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaproteine gebunden werden.

### Biotransformation

Telmisartan als Ausgangssubstanz wird durch Konjugation zum Glucuronid metabolisiert. Für das Konjugat ist keine pharmakologische Wirkung gezeigt worden.

Amlodipin wird in hohem Maße (ca. 90 %) in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

### Elimination

Telmisartan ist durch eine biexponentielle Abbaukinetik charakterisiert, mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von > 20 Stunden. Die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und, weniger ausgeprägt, die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) steigen nicht proportional mit der Dosis an. Für eine klinisch relevante Kumulation von Telmisartan in der empfohlenen Dosierung gibt es keinen Hinweis. Die Plasmakonzentrationen waren bei Frauen höher als bei Männern, ohne dass dies die Wirksamkeit relevant beeinflusste.

Telmisartan wird nach oraler (und intravenöser) Gabe fast ausschließlich mit den Faeces ausgeschieden, vorwiegend als unveränderte Verbindung. Die kumulative Ausscheidung mit dem Harn beträgt weniger als 1 % der Dosis. Verglichen mit der Leberdurchblutung (etwa 1.500 ml/min) ist die Plasma-Gesamtclearance ( $Cl_{tot}$ ) hoch (etwa 1.000 ml/min).

Die Elimination von Amlodipin aus dem Plasma erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30-50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung.

Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Anwendung über 7-8 Tage erreicht. 10 % des ursprünglichen Amlodipin werden als unveränderte Substanz und 60 % als Amlodipin-Metabolite über den Urin ausgeschieden.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Die geringe Abnahme der AUC von Telmisartan lässt keine Reduktion der therapeutischen Wirksamkeit erwarten. Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmaspiegel. Bei Dosierungen über 40 mg steigen  $C_{max}$  und in geringerem Ausmaß AUC nicht proportional an.

Amlodipin weist eine lineare Pharmakokinetik auf.

#### Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Für Kinder und Jugendliche liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

#### Geschlecht

Unterschiede bei den Plasmakonzentrationen von Telmisartan wurden beobachtet. Im Vergleich zu Männern ist bei Frauen  $C_{max}$  ca. 3fach und AUC ca. 2fach höher.

#### Ältere Patienten

Es bestehen in der Pharmakokinetik von Telmisartan keine Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten.

Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Amlodipin-Plasmakonzentrationen ist bei jungen und älteren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der AUC und der Eliminationshalbwertszeit.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig und stark eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine Verdopplung der Plasmakonzentrationen von Telmisartan beobachtet. Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurden jedoch geringere Plasmakonzentrationen beobachtet. Die Plasmaproteinbindung von Telmisartan bei niereninsuffizienten Patienten ist hoch und die Substanz kann nicht durch Dialyse entfernt werden. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht verändert. Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht signifikant beeinflusst.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten einen Anstieg der absoluten Bioverfügbarkeit von Telmisartan bis nahezu 100 %. Die Eliminationshalbwertszeit von Telmisartan ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht verändert. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60 % erhöhten AUC.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Da sich die nichtklinischen Toxizitätsprofile von Telmisartan und Amlodipin nicht überschneiden, wurde keine Verstärkung der Toxizität für die Wirkstoffkombination erwartet. Dies wurde in einer subchronischen (13-wöchigen) Toxikologiestudie an Ratten mit den Telmisartan/Amlodipin-Dosierungen 3,2/0,8, 10/2,5 und 40/10 mg/kg bestätigt.

Verfügbare präklinische Daten für die Wirkstoffe dieser fixen Dosiskombination sind nachfolgend beschrieben.

#### Telmisartan

In präklinischen Sicherheitsstudien bei normotensiven Tieren wurde in Dosierungen, die dem therapeutischen Bereich beim Menschen entsprechen, eine Reduzierung der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), Veränderungen in der renalen Hämodynamik (Anstieg von Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin im Blut) sowie Anstiege im Serumkalium beobachtet. Bei Hunden wurden renale tubuläre Dilatation und Atrophie beobachtet. Bei Ratten und Hunden wurden darüber

hinaus Schädigungen der Magenschleimhaut (Erosion, Ulcus oder Entzündung) beschrieben. Diese pharmakologisch bedingten unerwünschten Wirkungen sind von präklinischen Studien mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern bekannt und konnten durch orale Kochsalzzufuhr verhindert werden. Bei beiden Spezies wurde eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität und eine Hypertrophie/Hyperplasie der renalen juxtaglomerulären Zellen beobachtet. Diese Veränderungen, die ebenfalls einen Substanzgruppeneffekt von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern darstellen, sind offensichtlich klinisch nicht relevant.

Es liegen keine eindeutigen Hinweise auf eine teratogene Wirkung vor. Bei toxischen Dosierungen von Telmisartan wurde jedoch ein Effekt auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen, wie niedrigeres Körpergewicht und verzögertes Öffnen der Augen, beobachtet.

Es liegen keine Hinweise auf Mutagenität und relevante Chromosomenbrüche aus *In-vitro*-Studien und keine Hinweise auf Karzinogenität bei Ratten und Mäusen vor.

### Amlodipin

#### *Reproduktionstoxizität*

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

#### *Beeinträchtigung der Fertilität*

Hinsichtlich der Fertilität von Ratten, denen Amlodipinmaleat (männliche Tiere 64 Tage und weibliche Tiere 14 Tage vor der Paarung) in Dosen bis zu 10 mg Amlodipin/kg/Tag (entspricht der 8fachen\* maximal empfohlenen Dosis beim Menschen von 10 mg/Tag bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) oral verabreicht wurde, wurden keine Auswirkungen beobachtet.

In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

#### *Kanzerogenität, Mutagenität*

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebenso viel und für Ratten das Doppelte\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomenniveau.

\* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hochdisperses Siliciumdioxid  
Brillantblau FCF (E133)  
Eisen(II, III)-oxid (E172)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Maisstärke  
Meglumin  
Mikrokristalline Cellulose  
Povidon (K25)  
Vorverkleisterte Stärke (hergestellt aus Maisstärke)  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen (PA/Al/PVC/Al) in einem Umkarton mit 14, 28, 56, 98 Tabletten oder perforierte Aluminium/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen (PA/Al/PVC/Al) in einem Umkarton mit 30 x 1, 90 x 1 Tablette und Bündelpackungen mit 360 (4 Packungen mit 90 x 1) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Telmisartan sollte wegen der hygroskopischen Eigenschaft der Tabletten in der versiegelten Blisterpackung aufbewahrt werden. Die Tabletten sollten kurz vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnommen werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Oktober 2010  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. August 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Straße 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51-61  
59320 Ennigerloh  
Deutschland

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 40 mg/5 mg

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Twynsta 40 mg/5 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).  
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten  
28 Tabletten  
30 x 1 Tablette  
56 Tabletten  
90 x 1 Tablette  
98 Tabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

[2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal]

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**ÄUSSERES ETIKETT DER BÜNDELPACKUNGEN MIT 360 TABLETTEN  
(4 PACKUNGEN MIT 90 x 1 TABLETTE) GEBÜNDELT – MIT BLUE BOX – 40 mg/5 mg**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Twynsta 40 mg/5 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).  
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 360 (4 Packungen mit 90 x 1) Tabletten.

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/648/007 (360 [4 Packungen mit 90 x 1] Tabletten)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

[2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal]

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR DIE ZWISCHENPACKUNG DER BÜNDELPACKUNGEN MIT 360 TABLETTEN (4 PACKUNGEN MIT 90 x 1 TABLETTE) – OHNE BLUE BOX – 40 mg/5 mg**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Twynsta 40 mg/5 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Sorbitol (E420).  
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Tabletten  
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/648/007 (360 [4 Packungen mit 90 x 1] Tabletten)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

[2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal]

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Blisterpackung mit 7 Tabletten – 40 mg/5 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Twynsta 40 mg/5 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim [Logo]

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Einzeldosis-Blisterpackung mit 10 Tabletten – 40 mg/5 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Twynsta 40 mg/5 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim [Logo]

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 40 mg/10 mg

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Twynsta 40 mg/10 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).  
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten  
28 Tabletten  
30 x 1 Tablette  
56 Tabletten  
90 x 1 Tablette  
98 Tabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

[2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal]

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**ÄUSSERES ETIKETT DER BÜNDELPACKUNGEN MIT 360 TABLETTEN  
(4 PACKUNGEN MIT 90 x 1 TABLETTE) GEBÜNDELT – MIT BLUE BOX – 40 mg/10 mg**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Twynsta 40 mg/10 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).  
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 360 (4 Packungen mit 90 x 1) Tabletten.

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/648/014 (360 [4 Packungen mit 90 x 1] Tabletten)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

[2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal]

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR DIE ZWISCHENPACKUNG DER BÜNDELPACKUNGEN MIT 360 TABLETTEN (4 PACKUNGEN MIT 90 x 1 TABLETTE) – OHNE BLUE BOX – 40 mg/10 mg**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Twynsta 40 mg/10 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Sorbitol (E420).  
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Tabletten  
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/648/014 (360 [4 Packungen mit 90 x 1] Tabletten)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

[2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal]

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Blisterpackung mit 7 Tabletten – 40 mg/10 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Twynsta 40 mg/10 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim [Logo]

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Einzeldosis-Blisterpackung mit 10 Tabletten – 40 mg/10 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Twynsta 40 mg/10 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim [Logo]

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 80 mg/5 mg

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Twynsta 80 mg/5 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).  
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten  
28 Tabletten  
30 x 1 Tablette  
56 Tabletten  
90 x 1 Tablette  
98 Tabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

[2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal]

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**ÄUSSERES ETIKETT DER BÜNDELPACKUNGEN MIT 360 TABLETTEN  
(4 PACKUNGEN MIT 90 x 1 TABLETTE) GEBÜNDELT – MIT BLUE BOX – 80 mg/5 mg**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Twynsta 80 mg/5 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).  
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 360 (4 Packungen mit 90 x 1) Tabletten.

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/648/021 (360 [4 Packungen mit 90 x 1] Tabletten)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

[2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal]

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR DIE ZWISCHENPACKUNG DER BÜNDELPACKUNGEN MIT 360 TABLETTE (4 PACKUNGEN MIT 90 x 1 TABLETTE) – OHNE BLUE BOX – 80 mg/5 mg**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Twynsta 80 mg/5 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Sorbitol (E420).  
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Tabletten  
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/648/021 (360 [4 Packungen mit 90 x 1] Tabletten)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

[2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal]

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Blisterpackung mit 7 Tabletten – 80 mg/5 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Twynsta 80 mg/5 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim [Logo]

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Einzeldosis-Blisterpackung mit 10 Tabletten – 80 mg/5 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Twynsta 80 mg/5 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim [Logo]

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 80 mg/10 mg

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Twynsta 80 mg/10 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).  
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten  
28 Tabletten  
30 x 1 Tablette  
56 Tabletten  
90 x 1 Tablette  
98 Tabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/648/022 (14 Tabletten)  
EU/1/10/648/023 (28 Tabletten)  
EU/1/10/648/024 (30 x 1 Tablette)  
EU/1/10/648/025 (56 Tabletten)  
EU/1/10/648/026 (90 x 1 Tablette)  
EU/1/10/648/027 (98 Tabletten)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

[2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal]

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**ÄUSSERES ETIKETT DER BÜNDELPACKUNGEN MIT 360 TABLETTEN  
(4 PACKUNGEN MIT 90 x 1 TABLETTE) GEBÜNDELT – MIT BLUE BOX – 80 mg/10 mg**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Twynsta 80 mg/10 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).  
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 360 (4 Packungen mit 90 x 1) Tabletten.

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/648/028 (360 [4 Packungen mit 90 x 1] Tabletten)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

[2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal]

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR DIE ZWISCHENPACKUNG DER BÜNDELPACKUNGEN MIT 360 TABLETTEN (4 PACKUNGEN MIT 90 x 1 TABLETTE) – OHNE BLUE BOX – 80 mg/10 mg**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Twynsta 80 mg/10 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Sorbitol (E420).  
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Tabletten  
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/648/028 (360 [4 Packungen mit 90 x 1] Tabletten)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

[2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal]

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Blisterpackung mit 7 Tabletten – 80 mg/10 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Twynsta 80 mg/10 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim [Logo]

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Einzeldosis-Blisterpackung mit 10 Tabletten – 80 mg/10 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Twynsta 80 mg/10 mg Tabletten  
Telmisartan/Amlodipin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim [Logo]

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Twynsta 40 mg/5 mg Tabletten Telmisartan/Amlodipin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Twynsta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Twynsta beachten?
3. Wie ist Twynsta einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Twynsta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Twynsta und wofür wird es angewendet?

Twynsta Tabletten enthalten die Wirkstoffe Telmisartan und Amlodipin. Jeder von ihnen ist bei Bluthochdruck wirksam:

- Telmisartan gehört zu einer Gruppe von Wirkstoffen, die als „Angiotensin-II-Rezeptorblocker“ bezeichnet werden. Angiotensin II ist eine Substanz, die im Körper gebildet wird und die Blutgefäße enger werden lässt. Dies erhöht den Blutdruck. Telmisartan blockiert die Wirkung von Angiotensin II.
- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Wirkstoffen, die als „Calciumkanalblocker“ bezeichnet werden. Amlodipin verhindert das Einströmen von Calcium in die Blutgefäßwand und somit die Verengung der Blutgefäße.

Beide Wirkstoffe verhindern gemeinsam die Verengung der Blutgefäße, dadurch entspannen sich die Blutgefäße und der Blutdruck sinkt.

#### Twynsta wird zur Behandlung von Bluthochdruck angewendet:

- bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Amlodipin allein nicht ausreichend eingestellt werden kann;
- bei erwachsenen Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als separate Tabletten einnehmen und die aus praktischen Gründen zu einer einzigen Tablette mit denselben Wirkstoffmengen wechseln möchten.

Hoher Blutdruck kann unbehandelt in verschiedenen Organen zu einer Schädigung der Blutgefäße führen. Dies bedeutet, dass die Patienten einem Risiko für schwerwiegende Ereignisse wie Herzinfarkt, Herz- oder Nierenversagen, Schlaganfall oder Erblindung ausgesetzt sind. Da Bluthochdruck vor Eintritt einer Schädigung gewöhnlich keine Symptome verursacht, ist eine regelmäßige Messung des Blutdrucks notwendig, um festzustellen, ob dieser im Normalbereich liegt.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Twynsta beachten?

### **Twynsta darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Telmisartan oder Amlodipin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie allergisch gegen andere Arzneimittel aus der Gruppe der Dihydropyridine sind (bestimmte Calciumkanalblocker);
- wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind (es ist jedoch besser, Twynsta auch in der Frühschwangerschaft zu meiden – siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“);
- wenn Sie an schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Gallengangsobstruktion (Abflussstörung der Gallenflüssigkeit aus der Leber und der Gallenblase) leiden;
- wenn Sie an schwerer Verengung des Ausflusstraktes der linken Herzkammer leiden (Aortenstenose) oder an einem kardiogenen Schock (dann kann Ihr Herz den Körper nicht mehr mit genügend Blut versorgen);
- wenn Sie nach einem Herzinfarkt an einer Herzmuskelschwäche leiden;
- wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden.

Falls eine der vorgenannten Bedingungen bei Ihnen zutrifft, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt oder Apotheker vor Beginn der Einnahme von Twynsta mit.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Twynsta einnehmen, wenn Sie an einer der folgenden Umstände oder Erkrankungen leiden oder in der Vergangenheit gelitten haben:

- Nierenerkrankung oder Nierentransplantation;
- Verengung der zu einer oder beiden Nieren führenden Blutgefäße (Nierenarterienstenose);
- Lebererkrankung;
- Herzbeschwerden;
- erhöhte Aldosteronspiegel (dies führt zu Wasser- und Salzretention im Körper, einhergehend mit einem Ungleichgewicht von verschiedenen Mineralstoffen im Blut);
- niedriger Blutdruck (Hypotonie), der bei Dehydrierung (übermäßiger Flüssigkeitsverlust des Körpers), Salzverlust infolge einer Diuretikabehandlung („Entwässerungstabletten“), salzreicher Kost, Durchfall oder Erbrechen auftreten kann;
- erhöhte Kaliumspiegel im Blut;
- Diabetes mellitus;
- Verengung der Aorta (Aortenstenose);
- herzbedingte Brustschmerzen auch bei Ruhe oder minimaler Anstrengung (instabile Angina pectoris);
- Herzinfarkt innerhalb der letzten 4 Wochen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Twynsta einnehmen:

- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
  - einen ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben.
  - Aliskiren.Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen. Siehe auch Abschnitt „Twynsta darf nicht eingenommen werden“.
- wenn Sie älter sind und Ihre Dosis erhöht werden muss.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall nach der Einnahme von Twynsta bemerken. Ihr Arzt wird über die weitere Behandlung entscheiden. Beenden Sie die Einnahme von Twynsta nicht eigenmächtig.

Teilen Sie Ihrem Arzt unbedingt mit, dass Sie Twynsta einnehmen, wenn bei Ihnen eine Operation oder eine Narkose erforderlich ist.

## **Kinder und Jugendliche**

Twynsta wird nicht empfohlen für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

## **Einnahme von Twynsta zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Ihr Arzt muss unter Umständen die Dosierung dieser anderen Arzneimittel anpassen oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen. In Einzelfällen kann es erforderlich sein, die Einnahme eines dieser Arzneimittel abzubrechen. Dies gilt insbesondere für die nachstehend aufgeführten Arzneimittel:

- Lithiumhaltige Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Depressionen;
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Blut erhöhen können, wie z. B. kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika (bestimmte „Entwässerungstabletten“);
- Angiotensin-II-Rezeptorblocker;
- ACE-Hemmer oder Aliskiren (siehe auch Abschnitte „Twynsta darf nicht eingenommen werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“);
- NSAR (nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen), Heparin, Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin oder Tacrolimus) und das Antibiotikum Trimethoprim;
- Rifampicin, Erythromycin, Clarithromycin (Antibiotika);
- Johanniskraut;
- Dantrolen (eine Infusion bei schwerer Störung der Körpertemperatur);
- Arzneimittel zur Beeinflussung des Immunsystems (z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus);
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV/AIDS (z. B. Ritonavir) oder Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol);
- Diltiazem (ein Herzmedikament);
- Simvastatin zur Behandlung eines erhöhten Cholesterinspiegels;
- Digoxin.

Wie bei anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann die Wirkung von Twynsta abgeschwächt werden, wenn Sie NSAR (nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen) oder Kortikosteroide einnehmen.

Twynsta kann die blutdrucksenkende Wirkung anderer Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck oder von Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potential (z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva) verstärken.

## **Einnahme von Twynsta zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Ein niedriger Blutdruck kann durch Alkoholkonsum verstärkt werden. Dies kann bei Ihnen zu einem Schwindelgefühl beim Aufstehen führen.

Sie sollten weder Grapefruit noch Grapefruitsaft zu sich nehmen, wenn Sie Twynsta einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme könnte bei einigen Patienten zu einem erhöhten Blutspiegel des Wirkstoffs Amlodipin führen und die blutdrucksenkende Wirkung von Twynsta verstärken.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Ihr Arzt wird Ihnen üblicherweise empfehlen, Twynsta abzusetzen, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, und wird Ihnen empfehlen, ein anderes Arzneimittel als Twynsta einzunehmen. Twynsta wird in der Frühschwangerschaft nicht empfohlen und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da es Ihr Baby bei Anwendung nach dem dritten Schwangerschaftsmonat schwerwiegend schädigen könnte.

### Stillzeit

Amlodipin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder vorhaben zu stillen. Twynsta wird stillenden Müttern nicht empfohlen und Ihr Arzt wird wahrscheinlich eine andere Behandlung für Sie auswählen, wenn Sie stillen wollen, insbesondere bei Neugeborenen oder Frühgeborenen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bei einigen Personen treten im Rahmen einer Bluthochdruckbehandlung Nebenwirkungen wie Ohnmacht, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl oder Schwindel (Vertigo) auf. Sollte dies bei Ihnen der Fall sein, sollten Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

### **Twynsta enthält Sorbitol**

Dieses Arzneimittel enthält 168,64 mg Sorbitol pro Tablette.

### **Twynsta enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Twynsta einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 1 x täglich 1 Tablette. Nehmen Sie die Tablette nach Möglichkeit jeden Tag zur gleichen Zeit ein.

Nehmen Sie die Twynsta Tablette erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung.

Sie können Twynsta zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Die Tabletten sollten mit etwas Wasser oder einem anderen nichtalkoholischen Getränk geschluckt werden.

Falls Sie an einer Leberfunktionsstörung leiden, sollte die übliche Tagesdosis 1 Tablette zu 40 mg/5 mg oder 1 Tablette zu 40 mg/10 mg nicht überschreiten.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Twynsta eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt oder Apotheker oder an die Notfallabteilung des nächstgelegenen Krankenhauses. Niedriger Blutdruck und schneller Herzschlag können auftreten. Langsamer Herzschlag, Schwindelgefühl, eingeschränkte Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen, ausgeprägter und verlängerter niedriger Blutdruck einschließlich Schock und Tod wurden ebenfalls berichtet.

Bis zu 24-48 Stunden nach der Einnahme kann sich überschüssige Flüssigkeit in Ihrer Lunge ansammeln (Lungenödem), die Kurzatmigkeit verursachen kann.

### **Wenn Sie die Einnahme von Twynsta vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald es Ihnen einfällt, und setzen Sie die Behandlung dann fort wie bisher. Wenn Sie die Tablette an einem Tag vergessen haben einzunehmen, nehmen Sie am nächsten Tag die übliche Dosis. Nehmen Sie **nicht** die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Twynsta abbrechen**

Es ist wichtig, dass Sie Twynsta jeden Tag einnehmen, bis Ihr Arzt Ihnen eine andere Anweisung gibt. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Twynsta zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und erfordern eine sofortige medizinische Versorgung.**

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

Sepsis (auch „Blutvergiftung“ genannt - eine schwere Infektion des gesamten Körpers mit hohem Fieber und starkem Krankheitsgefühl), rasches Anschwellen der Haut und Schleimhäute (Angioödem); diese Nebenwirkungen sind selten (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen), jedoch äußerst schwerwiegend. Sie sollten die Einnahme des Arzneimittels abbrechen und unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen. Diese Nebenwirkungen können unbehandelt einen tödlichen Ausgang haben. Das häufigere Auftreten einer Sepsis wurde nur bei Telmisartan beobachtet, kann jedoch auch für Twynsta nicht ausgeschlossen werden.

**Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

Schwindelgefühl, Knöchelschwellung (Ödem).

**Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

Schläfrigkeit, Migräne, Kopfschmerzen, Kribbeln oder Taubheit in den Händen oder Füßen, Schwindel (Vertigo), langsamer Herzschlag, Herzklopfen (bewusste Wahrnehmung des Herzschlags), niedriger Blutdruck (Hypotonie), Schwindelgefühl beim Aufstehen (orthostatische Hypotonie), Erröten, Husten, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Juckreiz, Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, Erektionsstörungen, Schwächegefühl, Brustschmerzen, Müdigkeit, Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe (Ödem), erhöhte Leberenzymwerte.

**Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

Harnblaseninfektion, Depression, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Ohnmacht, Schädigung der Nerven in Händen oder Füßen, verminderte Empfindlichkeit für Berührungsreize, Geschmacksstörungen, Zittern, Erbrechen, Zahnfleischschwellung, Beschwerden im Bauchbereich, Mundtrockenheit, Ekzeme (eine Hauterkrankung), Hautrötung, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Harndrang während der Nacht, Unwohlsein, erhöhte Harnsäurewerte im Blut.

**Sehr seltene Nebenwirkung (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**

Fortschreitende Vernarbung des Lungengewebes (interstitielle Lungenerkrankung [hauptsächlich interstitielle Lungenentzündung und Lungenentzündung mit übermäßig vielen Eosinophilen]).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei den Einzelbestandteilen Telmisartan oder Amlodipin beobachtet und können möglicherweise auch als Nebenwirkungen unter Twynsta auftreten:

##### Telmisartan

Bei Patienten, die mit Telmisartan als Einzelwirkstoff behandelt wurden, wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen berichtet:

**Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

Harnwegsinfektionen, Infektion der oberen Atemwege (z. B. Halsentzündung, Nebenhöhlenentzündung, allgemeine Erkältungskrankheiten), Mangel an roten Blutkörperchen (Anämie), erhöhter Kaliumspiegel im Blut, Kurzatmigkeit, Blähungen, vermehrtes Schwitzen, Nierenschädigung einschließlich plötzliches Nierenversagen, erhöhter Kreatininspiegel im Blut.

**Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophilie), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), allergische Reaktion (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Atembeschwerden, pfeifende Atmung [Giemen], Schwellung des Gesichts oder niedriger Blutdruck), niedrige Blutzuckerspiegel (bei Patienten mit Diabetes mellitus), Sehstörungen, schneller Herzschlag, Magenbeschwerden, Leberfunktionsstörung, Nesselsucht (Urtikaria), arzneimittelbedingter Hautausschlag, Sehnenentzündung, grippeähnliche Erkrankung (z. B. Muskelschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl), vermindertes Hämoglobin (ein Bluteiweiß), erhöhte Kreatininphosphokinasewerte im Blut, niedrige Natriumwerte.

Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle von Leberfunktionsstörung/Lebererkrankung bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkung.

**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

Intestinales Angioödem: eine Schwellung des Darms mit Symptomen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall wurde nach der Anwendung ähnlicher Arzneimittel berichtet.

**Amlodipin**

Bei Patienten, die mit Amlodipin als Einzelwirkstoff behandelt wurden, wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen berichtet:

**Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

Veränderte Darmentleerungsgewohnheiten, Durchfall, Verstopfung, Sehstörungen, Doppeltsehen, Knöchelschwellungen.

**Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

Stimmungsschwankungen, Sehstörungen, Ohrengeräusche, Kurzatmigkeit, Niesen/laufende Nase, Haarausfall, ungewöhnliche Neigung zu Blutergüssen und Blutungen (Schädigung der roten Blutkörperchen), Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Störungen bei der Blasenentleerung, erhöhter Harndrang insbesondere während der Nacht, Vergrößerung der männlichen Brust, Schmerzen, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme.

**Seltene Nebenwirkung (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

Verwirrung.

**Sehr seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**

Verringerte Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), allergische Reaktion (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Atembeschwerden, pfeifende Atmung [Giemen], Schwellung des Gesichts oder niedriger Blutdruck), erhöhter Blutzuckerspiegel, unkontrollierbare zuckende oder ruckartige Bewegungen, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Entzündung der Blutgefäße, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Magenschleimhautentzündung (Gastritis), Leberentzündung, Gelbsucht, erhöhte Leberenzymwerte bei Gelbsucht, rasches Anschwellen der Haut und Schleimhäute (Angioödem), schwere Hautreaktionen, Nesselsucht (Urtikaria), schwere allergische Reaktionen mit Blasenbildung an Haut und Schleimhäuten (exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom), erhöhte Sonnenempfindlichkeit der Haut, erhöhte Muskelanspannung.

**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

Schwere allergische Reaktionen mit Blasenbildung an Haut und Schleimhäuten (toxische epidermale Nekrolyse).

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Twynsta aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Nehmen Sie die Twynsta Tablette erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Twynsta enthält

- Die Wirkstoffe sind: Telmisartan und Amlodipin.  
Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: hochdisperses Siliciumdioxid, Brillantblau FCF (E133), Eisen(II, III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Magnesiumstearat, Maisstärke, Meglumin, mikrokristalline Cellulose, Povidon (K25), vorverkleisterte Stärke (hergestellt aus Maisstärke), Natriumhydroxid (siehe Abschnitt 2), Sorbitol (E420) (siehe Abschnitt 2).

### Wie Twynsta aussieht und Inhalt der Packung

Twynsta 40 mg/5 mg Tabletten sind blau-weiße, ovale, aus zwei Schichten bestehende Tabletten mit einer Länge von ungefähr 14 mm, in die auf der weißen Schicht der Produktcode „A1“ und das Firmenlogo eingepreßt sind.

Twynsta ist in Faltschachteln zu je 14, 28, 56 oder 98 Tabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen oder zu je 30 x 1, 90 x 1 oder 360 (4 x 90 x 1) Tabletten in perforierten Aluminium/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### Pharmazeutischer Unternehmer

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

#### Hersteller

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Str. 51-61  
59320 Ennigerloh  
Deutschland

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paris

Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf.: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Danmark  
Norwegian branch  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena – Sucursala București  
Tel: +40 21 302 28 00

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Twynsta 40 mg/10 mg Tabletten Telmisartan/Amlodipin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Twynsta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Twynsta beachten?
3. Wie ist Twynsta einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Twynsta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Twynsta und wofür wird es angewendet?

Twynsta Tabletten enthalten die Wirkstoffe Telmisartan und Amlodipin. Jeder von ihnen ist bei Bluthochdruck wirksam:

- Telmisartan gehört zu einer Gruppe von Wirkstoffen, die als „Angiotensin-II-Rezeptorblocker“ bezeichnet werden. Angiotensin II ist eine Substanz, die im Körper gebildet wird und die Blutgefäße enger werden lässt. Dies erhöht den Blutdruck. Telmisartan blockiert die Wirkung von Angiotensin II.
- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Wirkstoffen, die als „Calciumkanalblocker“ bezeichnet werden. Amlodipin verhindert das Einströmen von Calcium in die Blutgefäßwand und somit die Verengung der Blutgefäße.

Beide Wirkstoffe verhindern gemeinsam die Verengung der Blutgefäße, dadurch entspannen sich die Blutgefäße und der Blutdruck sinkt.

#### Twynsta wird zur Behandlung von Bluthochdruck angewendet:

- bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Amlodipin allein nicht ausreichend eingestellt werden kann;
- bei erwachsenen Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als separate Tabletten einnehmen und die aus praktischen Gründen zu einer einzigen Tablette mit denselben Wirkstoffmengen wechseln möchten.

Hoher Blutdruck kann unbehandelt in verschiedenen Organen zu einer Schädigung der Blutgefäße führen. Dies bedeutet, dass die Patienten einem Risiko für schwerwiegende Ereignisse wie Herzinfarkt, Herz- oder Nierenversagen, Schlaganfall oder Erblindung ausgesetzt sind. Da Bluthochdruck vor Eintritt einer Schädigung gewöhnlich keine Symptome verursacht, ist eine regelmäßige Messung des Blutdrucks notwendig, um festzustellen, ob dieser im Normalbereich liegt.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Twynsta beachten?

### **Twynsta darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Telmisartan oder Amlodipin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie allergisch gegen andere Arzneimittel aus der Gruppe der Dihydropyridine sind (bestimmte Calciumkanalblocker);
- wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind (es ist jedoch besser, Twynsta auch in der Frühschwangerschaft zu meiden – siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“);
- wenn Sie an schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Gallengangsobstruktion (Abflussstörung der Gallenflüssigkeit aus der Leber und der Gallenblase) leiden;
- wenn Sie an schwerer Verengung des Ausflusstraktes der linken Herzkammer leiden (Aortenstenose) oder an einem kardiogenen Schock (dann kann Ihr Herz den Körper nicht mehr mit genügend Blut versorgen);
- wenn Sie nach einem Herzinfarkt an einer Herzmuskelschwäche leiden;
- wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden.

Falls eine der vorgenannten Bedingungen bei Ihnen zutrifft, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt oder Apotheker vor Beginn der Einnahme von Twynsta mit.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Twynsta einnehmen, wenn Sie an einer der folgenden Umstände oder Erkrankungen leiden oder in der Vergangenheit gelitten haben:

- Nierenerkrankung oder Nierentransplantation;
- Verengung der zu einer oder beiden Nieren führenden Blutgefäße (Nierenarterienstenose);
- Lebererkrankung;
- Herzbeschwerden;
- erhöhte Aldosteronspiegel (dies führt zu Wasser- und Salzretention im Körper, einhergehend mit einem Ungleichgewicht von verschiedenen Mineralstoffen im Blut);
- niedriger Blutdruck (Hypotonie), der bei Dehydrierung (übermäßiger Flüssigkeitsverlust des Körpers), Salzverlust infolge einer Diuretikabehandlung („Entwässerungstabletten“), salzreicher Kost, Durchfall oder Erbrechen auftreten kann;
- erhöhte Kaliumspiegel im Blut;
- Diabetes mellitus;
- Verengung der Aorta (Aortenstenose);
- herzbedingte Brustschmerzen auch bei Ruhe oder minimaler Anstrengung (instabile Angina pectoris);
- Herzinfarkt innerhalb der letzten 4 Wochen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Twynsta einnehmen:

- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
  - einen ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben.
  - Aliskiren.Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen. Siehe auch Abschnitt „Twynsta darf nicht eingenommen werden“.
- wenn Sie älter sind und Ihre Dosis erhöht werden muss.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall nach der Einnahme von Twynsta bemerken. Ihr Arzt wird über die weitere Behandlung entscheiden. Beenden Sie die Einnahme von Twynsta nicht eigenmächtig.

Teilen Sie Ihrem Arzt unbedingt mit, dass Sie Twynsta einnehmen, wenn bei Ihnen eine Operation oder eine Narkose erforderlich ist.

## **Kinder und Jugendliche**

Twynsta wird nicht empfohlen für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

## **Einnahme von Twynsta zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Ihr Arzt muss unter Umständen die Dosierung dieser anderen Arzneimittel anpassen oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen. In Einzelfällen kann es erforderlich sein, die Einnahme eines dieser Arzneimittel abzubrechen. Dies gilt insbesondere für die nachstehend aufgeführten Arzneimittel:

- Lithiumhaltige Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Depressionen;
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Blut erhöhen können, wie z. B. kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika (bestimmte „Entwässerungstabletten“);
- Angiotensin-II-Rezeptorblocker;
- ACE-Hemmer oder Aliskiren (siehe auch Abschnitte „Twynsta darf nicht eingenommen werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“);
- NSAR (nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen), Heparin, Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin oder Tacrolimus) und das Antibiotikum Trimethoprim;
- Rifampicin, Erythromycin, Clarithromycin (Antibiotika);
- Johanniskraut;
- Dantrolen (eine Infusion bei schwerer Störung der Körpertemperatur);
- Arzneimittel zur Beeinflussung des Immunsystems (z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus);
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV/AIDS (z. B. Ritonavir) oder Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol);
- Diltiazem (ein Herzmedikament);
- Simvastatin zur Behandlung eines erhöhten Cholesterinspiegels;
- Digoxin.

Wie bei anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann die Wirkung von Twynsta abgeschwächt werden, wenn Sie NSAR (nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen) oder Kortikosteroide einnehmen.

Twynsta kann die blutdrucksenkende Wirkung anderer Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck oder von Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potential (z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva) verstärken.

## **Einnahme von Twynsta zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Ein niedriger Blutdruck kann durch Alkoholkonsum verstärkt werden. Dies kann bei Ihnen zu einem Schwindelgefühl beim Aufstehen führen.

Sie sollten weder Grapefruit noch Grapefruitsaft zu sich nehmen, wenn Sie Twynsta einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme könnte bei einigen Patienten zu einem erhöhten Blutspiegel des Wirkstoffs Amlodipin führen und die blutdrucksenkende Wirkung von Twynsta verstärken.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Ihr Arzt wird Ihnen üblicherweise empfehlen, Twynsta abzusetzen, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, und wird Ihnen empfehlen, ein anderes Arzneimittel als Twynsta einzunehmen. Twynsta wird in der Frühschwangerschaft nicht empfohlen und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da es Ihr Baby bei Anwendung nach dem dritten Schwangerschaftsmonat schwerwiegend schädigen könnte.

### Stillzeit

Amlodipin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder vorhaben zu stillen. Twynsta wird stillenden Müttern nicht empfohlen und Ihr Arzt wird wahrscheinlich eine andere Behandlung für Sie auswählen, wenn Sie stillen wollen, insbesondere bei Neugeborenen oder Frühgeborenen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bei einigen Personen treten im Rahmen einer Bluthochdruckbehandlung Nebenwirkungen wie Ohnmacht, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl oder Schwindel (Vertigo) auf. Sollte dies bei Ihnen der Fall sein, sollten Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

### **Twynsta enthält Sorbitol**

Dieses Arzneimittel enthält 168,64 mg Sorbitol pro Tablette.

### **Twynsta enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Twynsta einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 1 x täglich 1 Tablette. Nehmen Sie die Tablette nach Möglichkeit jeden Tag zur gleichen Zeit ein.

Nehmen Sie die Twynsta Tablette erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung.

Sie können Twynsta zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Die Tabletten sollten mit etwas Wasser oder einem anderen nichtalkoholischen Getränk geschluckt werden.

Falls Sie an einer Leberfunktionsstörung leiden, sollte die übliche Tagesdosis 1 Tablette zu 40 mg/5 mg oder 1 Tablette zu 40 mg/10 mg nicht überschreiten.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Twynsta eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt oder Apotheker oder an die Notfallabteilung des nächstgelegenen Krankenhauses. Niedriger Blutdruck und schneller Herzschlag können auftreten. Langsamer Herzschlag, Schwindelgefühl, eingeschränkte Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen, ausgeprägter und verlängerter niedriger Blutdruck einschließlich Schock und Tod wurden ebenfalls berichtet.

Bis zu 24-48 Stunden nach der Einnahme kann sich überschüssige Flüssigkeit in Ihrer Lunge ansammeln (Lungenödem), die Kurzatmigkeit verursachen kann.

### **Wenn Sie die Einnahme von Twynsta vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald es Ihnen einfällt, und setzen Sie die Behandlung dann fort wie bisher. Wenn Sie die Tablette an einem Tag vergessen haben einzunehmen, nehmen Sie am nächsten Tag die übliche Dosis. Nehmen Sie **nicht** die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Twynsta abbrechen**

Es ist wichtig, dass Sie Twynsta jeden Tag einnehmen, bis Ihr Arzt Ihnen eine andere Anweisung gibt. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Twynsta zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und erfordern eine sofortige medizinische Versorgung.**

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

Sepsis (auch „Blutvergiftung“ genannt - eine schwere Infektion des gesamten Körpers mit hohem Fieber und starkem Krankheitsgefühl), rasches Anschwellen der Haut und Schleimhäute (Angioödem); diese Nebenwirkungen sind selten (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen), jedoch äußerst schwerwiegend. Sie sollten die Einnahme des Arzneimittels abbrechen und unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen. Diese Nebenwirkungen können unbehandelt einen tödlichen Ausgang haben. Das häufigere Auftreten einer Sepsis wurde nur bei Telmisartan beobachtet, kann jedoch auch für Twynsta nicht ausgeschlossen werden.

**Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

Schwindelgefühl, Knöchelschwellung (Ödem).

**Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

Schläfrigkeit, Migräne, Kopfschmerzen, Kribbeln oder Taubheit in den Händen oder Füßen, Schwindel (Vertigo), langsamer Herzschlag, Herzklopfen (bewusste Wahrnehmung des Herzschlags), niedriger Blutdruck (Hypotonie), Schwindelgefühl beim Aufstehen (orthostatische Hypotonie), Erröten, Husten, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Juckreiz, Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, Erektionsstörungen, Schwächegefühl, Brustschmerzen, Müdigkeit, Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe (Ödem), erhöhte Leberenzymwerte.

**Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

Harnblaseninfektion, Depression, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Ohnmacht, Schädigung der Nerven in Händen oder Füßen, verminderte Empfindlichkeit für Berührungsreize, Geschmacksstörungen, Zittern, Erbrechen, Zahnfleischschwellung, Beschwerden im Bauchbereich, Mundtrockenheit, Ekzeme (eine Hauterkrankung), Hautrötung, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Harndrang während der Nacht, Unwohlsein, erhöhte Harnsäurewerte im Blut.

**Sehr seltene Nebenwirkung (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**

Fortschreitende Vernarbung des Lungengewebes (interstitielle Lungenerkrankung [hauptsächlich interstitielle Lungenentzündung und Lungenentzündung mit übermäßig vielen Eosinophilen]).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei den Einzelbestandteilen Telmisartan oder Amlodipin beobachtet und können möglicherweise auch als Nebenwirkungen unter Twynsta auftreten:

##### Telmisartan

Bei Patienten, die mit Telmisartan als Einzelwirkstoff behandelt wurden, wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen berichtet:

**Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

Harnwegsinfektionen, Infektion der oberen Atemwege (z. B. Halsentzündung, Nebenhöhlenentzündung, allgemeine Erkältungskrankheiten), Mangel an roten Blutkörperchen (Anämie), erhöhter Kaliumspiegel im Blut, Kurzatmigkeit, Blähungen, vermehrtes Schwitzen, Nierenschädigung einschließlich plötzliches Nierenversagen, erhöhter Kreatininspiegel im Blut.

**Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophilie), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), allergische Reaktion (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Atembeschwerden, pfeifende Atmung [Giemen], Schwellung des Gesichts oder niedriger Blutdruck), niedrige Blutzuckerspiegel (bei Patienten mit Diabetes mellitus), Sehstörungen, schneller Herzschlag, Magenbeschwerden, Leberfunktionsstörung, Nesselsucht (Urtikaria), arzneimittelbedingter Hautausschlag, Sehnenentzündung, grippeähnliche Erkrankung (z. B. Muskelschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl), vermindertes Hämoglobin (ein Bluteiweiß), erhöhte Kreatininphosphokinasewerte im Blut, niedrige Natriumwerte.

Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle von Leberfunktionsstörung/Lebererkrankung bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkung.

**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

Intestinales Angioödem: eine Schwellung des Darms mit Symptomen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall wurde nach der Anwendung ähnlicher Arzneimittel berichtet.

**Amlodipin**

Bei Patienten, die mit Amlodipin als Einzelwirkstoff behandelt wurden, wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen berichtet:

**Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

Veränderte Darmentleerungsgewohnheiten, Durchfall, Verstopfung, Sehstörungen, Doppeltsehen, Knöchelschwellungen.

**Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

Stimmungsschwankungen, Sehstörungen, Ohrengeräusche, Kurzatmigkeit, Niesen/laufende Nase, Haarausfall, ungewöhnliche Neigung zu Blutergüssen und Blutungen (Schädigung der roten Blutkörperchen), Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Störungen bei der Blasenentleerung, erhöhter Harndrang insbesondere während der Nacht, Vergrößerung der männlichen Brust, Schmerzen, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme.

**Seltene Nebenwirkung (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

Verwirrung.

**Sehr seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**

Verringerte Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), allergische Reaktion (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Atembeschwerden, pfeifende Atmung [Giemen], Schwellung des Gesichts oder niedriger Blutdruck), erhöhter Blutzuckerspiegel, unkontrollierbare zuckende oder ruckartige Bewegungen, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Entzündung der Blutgefäße, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Magenschleimhautentzündung (Gastritis), Leberentzündung, Gelbsucht, erhöhte Leberenzymwerte bei Gelbsucht, rasches Anschwellen der Haut und Schleimhäute (Angioödem), schwere Hautreaktionen, Nesselsucht (Urtikaria), schwere allergische Reaktionen mit Blasenbildung an Haut und Schleimhäuten (exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom), erhöhte Sonnenempfindlichkeit der Haut, erhöhte Muskelanspannung.

**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

Schwere allergische Reaktionen mit Blasenbildung an Haut und Schleimhäuten (toxische epidermale Nekrolyse).

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Twynsta aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Nehmen Sie die Twynsta Tablette erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Twynsta enthält

- Die Wirkstoffe sind: Telmisartan und Amlodipin.  
Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: hochdisperses Siliciumdioxid, Brillantblau FCF (E133), Eisen(II, III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Magnesiumstearat, Maisstärke, Meglumin, mikrokristalline Cellulose, Povidon (K25), vorverkleisterte Stärke (hergestellt aus Maisstärke), Natriumhydroxid (siehe Abschnitt 2), Sorbitol (E420) (siehe Abschnitt 2).

### Wie Twynsta aussieht und Inhalt der Packung

Twynsta 40 mg/10 mg Tabletten sind blau-weiße, ovale, aus zwei Schichten bestehende Tabletten mit einer Länge von ungefähr 14 mm, in die auf der weißen Schicht der Produktcode „A2“ und das Firmenlogo eingepreßt sind.

Twynsta ist in Faltschachteln zu je 14, 28, 56 oder 98 Tabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen oder zu je 30 x 1, 90 x 1 oder 360 (4 x 90 x 1) Tabletten in perforierten Aluminium/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### Pharmazeutischer Unternehmer

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

#### Hersteller

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Str. 51-61  
59320 Ennigerloh  
Deutschland

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paris

Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf.: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Danmark  
Norwegian branch  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena – Sucursala București  
Tel: +40 21 302 28 00

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Twynsta 80 mg/5 mg Tabletten Telmisartan/Amlodipin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Twynsta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Twynsta beachten?
3. Wie ist Twynsta einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Twynsta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Twynsta und wofür wird es angewendet?

Twynsta Tabletten enthalten die Wirkstoffe Telmisartan und Amlodipin. Jeder von ihnen ist bei Bluthochdruck wirksam:

- Telmisartan gehört zu einer Gruppe von Wirkstoffen, die als „Angiotensin-II-Rezeptorblocker“ bezeichnet werden. Angiotensin II ist eine Substanz, die im Körper gebildet wird und die Blutgefäße enger werden lässt. Dies erhöht den Blutdruck. Telmisartan blockiert die Wirkung von Angiotensin II.
- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Wirkstoffen, die als „Calciumkanalblocker“ bezeichnet werden. Amlodipin verhindert das Einströmen von Calcium in die Blutgefäßwand und somit die Verengung der Blutgefäße.

Beide Wirkstoffe verhindern gemeinsam die Verengung der Blutgefäße, dadurch entspannen sich die Blutgefäße und der Blutdruck sinkt.

#### Twynsta wird zur Behandlung von Bluthochdruck angewendet:

- bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Amlodipin allein nicht ausreichend eingestellt werden kann;
- bei erwachsenen Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als separate Tabletten einnehmen und die aus praktischen Gründen zu einer einzigen Tablette mit denselben Wirkstoffmengen wechseln möchten.

Hoher Blutdruck kann unbehandelt in verschiedenen Organen zu einer Schädigung der Blutgefäße führen. Dies bedeutet, dass die Patienten einem Risiko für schwerwiegende Ereignisse wie Herzinfarkt, Herz- oder Nierenversagen, Schlaganfall oder Erblindung ausgesetzt sind. Da Bluthochdruck vor Eintritt einer Schädigung gewöhnlich keine Symptome verursacht, ist eine regelmäßige Messung des Blutdrucks notwendig, um festzustellen, ob dieser im Normalbereich liegt.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Twynsta beachten?

### **Twynsta darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Telmisartan oder Amlodipin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie allergisch gegen andere Arzneimittel aus der Gruppe der Dihydropyridine sind (bestimmte Calciumkanalblocker);
- wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind (es ist jedoch besser, Twynsta auch in der Frühschwangerschaft zu meiden – siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“);
- wenn Sie an schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Gallengangsobstruktion (Abflussstörung der Gallenflüssigkeit aus der Leber und der Gallenblase) leiden;
- wenn Sie an schwerer Verengung des Ausflusstraktes der linken Herzkammer leiden (Aortenstenose) oder an einem kardiogenen Schock (dann kann Ihr Herz den Körper nicht mehr mit genügend Blut versorgen);
- wenn Sie nach einem Herzinfarkt an einer Herzmuskelschwäche leiden;
- wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden.

Falls eine der vorgenannten Bedingungen bei Ihnen zutrifft, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt oder Apotheker vor Beginn der Einnahme von Twynsta mit.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Twynsta einnehmen, wenn Sie an einer der folgenden Umstände oder Erkrankungen leiden oder in der Vergangenheit gelitten haben:

- Nierenerkrankung oder Nierentransplantation;
- Verengung der zu einer oder beiden Nieren führenden Blutgefäße (Nierenarterienstenose);
- Lebererkrankung;
- Herzbeschwerden;
- erhöhte Aldosteronspiegel (dies führt zu Wasser- und Salzretention im Körper, einhergehend mit einem Ungleichgewicht von verschiedenen Mineralstoffen im Blut);
- niedriger Blutdruck (Hypotonie), der bei Dehydrierung (übermäßiger Flüssigkeitsverlust des Körpers), Salzverlust infolge einer Diuretikabehandlung („Entwässerungstabletten“), salzreicher Kost, Durchfall oder Erbrechen auftreten kann;
- erhöhte Kaliumspiegel im Blut;
- Diabetes mellitus;
- Verengung der Aorta (Aortenstenose);
- herzbedingte Brustschmerzen auch bei Ruhe oder minimaler Anstrengung (instabile Angina pectoris);
- Herzinfarkt innerhalb der letzten 4 Wochen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Twynsta einnehmen:

- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
  - einen ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben.
  - Aliskiren.Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen. Siehe auch Abschnitt „Twynsta darf nicht eingenommen werden“.
- wenn Sie älter sind und Ihre Dosis erhöht werden muss.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall nach der Einnahme von Twynsta bemerken. Ihr Arzt wird über die weitere Behandlung entscheiden. Beenden Sie die Einnahme von Twynsta nicht eigenmächtig.

Teilen Sie Ihrem Arzt unbedingt mit, dass Sie Twynsta einnehmen, wenn bei Ihnen eine Operation oder eine Narkose erforderlich ist.

## **Kinder und Jugendliche**

Twynsta wird nicht empfohlen für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

## **Einnahme von Twynsta zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Ihr Arzt muss unter Umständen die Dosierung dieser anderen Arzneimittel anpassen oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen. In Einzelfällen kann es erforderlich sein, die Einnahme eines dieser Arzneimittel abzubrechen. Dies gilt insbesondere für die nachstehend aufgeführten Arzneimittel:

- Lithiumhaltige Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Depressionen;
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Blut erhöhen können, wie z. B. kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika (bestimmte „Entwässerungstabletten“);
- Angiotensin-II-Rezeptorblocker;
- ACE-Hemmer oder Aliskiren (siehe auch Abschnitte „Twynsta darf nicht eingenommen werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“);
- NSAR (nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen), Heparin, Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin oder Tacrolimus) und das Antibiotikum Trimethoprim;
- Rifampicin, Erythromycin, Clarithromycin (Antibiotika);
- Johanniskraut;
- Dantrolen (eine Infusion bei schwerer Störung der Körpertemperatur);
- Arzneimittel zur Beeinflussung des Immunsystems (z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus);
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV/AIDS (z. B. Ritonavir) oder Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol);
- Diltiazem (ein Herzmedikament);
- Simvastatin zur Behandlung eines erhöhten Cholesterinspiegels;
- Digoxin.

Wie bei anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann die Wirkung von Twynsta abgeschwächt werden, wenn Sie NSAR (nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen) oder Kortikosteroide einnehmen.

Twynsta kann die blutdrucksenkende Wirkung anderer Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck oder von Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potential (z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva) verstärken.

## **Einnahme von Twynsta zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Ein niedriger Blutdruck kann durch Alkoholkonsum verstärkt werden. Dies kann bei Ihnen zu einem Schwindelgefühl beim Aufstehen führen.

Sie sollten weder Grapefruit noch Grapefruitsaft zu sich nehmen, wenn Sie Twynsta einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme könnte bei einigen Patienten zu einem erhöhten Blutspiegel des Wirkstoffs Amlodipin führen und die blutdrucksenkende Wirkung von Twynsta verstärken.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Ihr Arzt wird Ihnen üblicherweise empfehlen, Twynsta abzusetzen, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, und wird Ihnen empfehlen, ein anderes Arzneimittel als Twynsta einzunehmen. Twynsta wird in der Frühschwangerschaft nicht empfohlen und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da es Ihr Baby bei Anwendung nach dem dritten Schwangerschaftsmonat schwerwiegend schädigen könnte.

### Stillzeit

Amlodipin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder vorhaben zu stillen. Twynsta wird stillenden Müttern nicht empfohlen und Ihr Arzt wird wahrscheinlich eine andere Behandlung für Sie auswählen, wenn Sie stillen wollen, insbesondere bei Neugeborenen oder Frühgeborenen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bei einigen Personen treten im Rahmen einer Bluthochdruckbehandlung Nebenwirkungen wie Ohnmacht, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl oder Schwindel (Vertigo) auf. Sollte dies bei Ihnen der Fall sein, sollten Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

### **Twynsta enthält Sorbitol**

Dieses Arzneimittel enthält 337,28 mg Sorbitol pro Tablette.

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen oder erhalten, wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie eine Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckern haben oder wenn bei Ihnen eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) – eine seltene angeborene Erkrankung, bei der eine Person Fructose nicht abbauen kann – festgestellt wurde.

### **Twynsta enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Twynsta einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 1 x täglich 1 Tablette. Nehmen Sie die Tablette nach Möglichkeit jeden Tag zur gleichen Zeit ein.

Nehmen Sie die Twynsta Tablette erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung.

Sie können Twynsta zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Die Tabletten sollten mit etwas Wasser oder einem anderen nichtalkoholischen Getränk geschluckt werden.

Falls Sie an einer Leberfunktionsstörung leiden, sollte die übliche Tagesdosis 1 Tablette zu 40 mg/5 mg oder 1 Tablette zu 40 mg/10 mg nicht überschreiten.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Twynsta eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt oder Apotheker oder an die Notfallabteilung des nächstgelegenen Krankenhauses. Niedriger Blutdruck und schneller Herzschlag können auftreten. Langsamer Herzschlag, Schwindelgefühl, eingeschränkte Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen, ausgeprägter und verlängerter niedriger Blutdruck einschließlich Schock und Tod wurden ebenfalls berichtet.

Bis zu 24-48 Stunden nach der Einnahme kann sich überschüssige Flüssigkeit in Ihrer Lunge ansammeln (Lungenödem), die Kurzatmigkeit verursachen kann.

### **Wenn Sie die Einnahme von Twynsta vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald es Ihnen einfällt, und setzen Sie die Behandlung dann fort wie bisher. Wenn Sie die Tablette an einem Tag vergessen haben einzunehmen, nehmen Sie am nächsten Tag die übliche Dosis. Nehmen Sie **nicht** die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Twynsta abbrechen**

Es ist wichtig, dass Sie Twynsta jeden Tag einnehmen, bis Ihr Arzt Ihnen eine andere Anweisung gibt. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Twynsta zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und erfordern eine sofortige medizinische Versorgung.**

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

Sepsis (auch „Blutvergiftung“ genannt - eine schwere Infektion des gesamten Körpers mit hohem Fieber und starkem Krankheitsgefühl), rasches Anschwellen der Haut und Schleimhäute (Angioödem); diese Nebenwirkungen sind selten (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen), jedoch äußerst schwerwiegend. Sie sollten die Einnahme des Arzneimittels abbrechen und unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen. Diese Nebenwirkungen können unbehandelt einen tödlichen Ausgang haben. Das häufigere Auftreten einer Sepsis wurde nur bei Telmisartan beobachtet, kann jedoch auch für Twynsta nicht ausgeschlossen werden.

### **Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

Schwindelgefühl, Knöchelschwellung (Ödem).

### **Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

Schläfrigkeit, Migräne, Kopfschmerzen, Kribbeln oder Taubheit in den Händen oder Füßen, Schwindel (Vertigo), langsamer Herzschlag, Herzklopfen (bewusste Wahrnehmung des Herzschlags), niedriger Blutdruck (Hypotonie), Schwindelgefühl beim Aufstehen (orthostatische Hypotonie), Erröten, Husten, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Juckreiz, Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, Erektionsstörungen, Schwächegefühl, Brustschmerzen, Müdigkeit, Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe (Ödem), erhöhte Leberenzymwerte.

### **Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

Harnblaseninfektion, Depression, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Ohnmacht, Schädigung der Nerven in Händen oder Füßen, verminderte Empfindlichkeit für Berührungsreize, Geschmacksstörungen, Zittern, Erbrechen, Zahnfleischschwellung, Beschwerden im Bauchbereich, Mundtrockenheit, Ekzeme (eine Hauterkrankung), Hautrötung, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Harndrang während der Nacht, Unwohlsein, erhöhte Harnsäurewerte im Blut.

### **Sehr seltene Nebenwirkung (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**

Fortschreitende Vernarbung des Lungengewebes (interstitielle Lungenerkrankung [hauptsächlich interstitielle Lungenentzündung und Lungenentzündung mit übermäßig vielen Eosinophilen]).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei den Einzelbestandteilen Telmisartan oder Amlodipin beobachtet und können möglicherweise auch als Nebenwirkungen unter Twynsta auftreten:

### Telmisartan

Bei Patienten, die mit Telmisartan als Einzelwirkstoff behandelt wurden, wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen berichtet:

**Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

Harnwegsinfektionen, Infektion der oberen Atemwege (z. B. Halsentzündung, Nebenhöhlenentzündung, allgemeine Erkältungskrankheiten), Mangel an roten Blutkörperchen (Anämie), erhöhter Kaliumspiegel im Blut, Kurzatmigkeit, Blähungen, vermehrtes Schwitzen, Nierenschädigung einschließlich plötzliches Nierenversagen, erhöhter Kreatininspiegel im Blut.

**Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophilie), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), allergische Reaktion (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Atembeschwerden, pfeifende Atmung [Giemen], Schwellung des Gesichts oder niedriger Blutdruck), niedrige Blutzuckerspiegel (bei Patienten mit Diabetes mellitus), Sehstörungen, schneller Herzschlag, Magenbeschwerden, Leberfunktionsstörung, Nesselsucht (Urtikaria), arzneimittelbedingter Hautausschlag, Sehnenentzündung, grippeähnliche Erkrankung (z. B. Muskelschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl), vermindertes Hämoglobin (ein Bluteiweiß), erhöhte Kreatininphosphokinasewerte im Blut, niedrige Natriumwerte.

Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle von Leberfunktionsstörung/Lebererkrankung bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkung.

**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

Intestinales Angioödem: eine Schwellung des Darms mit Symptomen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall wurde nach der Anwendung ähnlicher Arzneimittel berichtet.

***Amlodipin***

Bei Patienten, die mit Amlodipin als Einzelwirkstoff behandelt wurden, wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen berichtet:

**Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

Veränderte Darmentleerungsgewohnheiten, Durchfall, Verstopfung, Sehstörungen, Doppeltsehen, Knöchelschwellungen.

**Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

Stimmungsschwankungen, Sehstörungen, Ohrengeräusche, Kurzatmigkeit, Niesen/laufende Nase, Haarausfall, ungewöhnliche Neigung zu Blutergüssen und Blutungen (Schädigung der roten Blutkörperchen), Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Störungen bei der Blasenentleerung, erhöhter Harndrang insbesondere während der Nacht, Vergrößerung der männlichen Brust, Schmerzen, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme.

**Seltene Nebenwirkung (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

Verwirrung.

**Sehr seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**

Verringerte Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), allergische Reaktion (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Atembeschwerden, pfeifende Atmung [Giemen], Schwellung des Gesichts oder niedriger Blutdruck), erhöhter Blutzuckerspiegel, unkontrollierbare zuckende oder ruckartige Bewegungen, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Entzündung der Blutgefäße, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Magenschleimhautentzündung (Gastritis), Leberentzündung, Gelbsucht, erhöhte Leberenzymwerte bei Gelbsucht, rasches Anschwellen der Haut und Schleimhäute (Angioödem), schwere Hautreaktionen, Nesselsucht (Urtikaria), schwere allergische Reaktionen mit Blasenbildung an Haut und Schleimhäuten (exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom), erhöhte Sonnenempfindlichkeit der Haut, erhöhte Muskelanspannung.

**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

Schwere allergische Reaktionen mit Blasenbildung an Haut und Schleimhäuten (toxische epidermale Nekrolyse).

## **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Twynsta aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Nehmen Sie die Twynsta Tablette erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Twynsta enthält**

- Die Wirkstoffe sind: Telmisartan und Amlodipin.  
Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: hochdisperses Siliciumdioxid, Brillantblau FCF (E133), Eisen(II, III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Magnesiumstearat, Maisstärke, Meglumin, mikrokristalline Cellulose, Povidon (K25), vorverkleisterte Stärke (hergestellt aus Maisstärke), Natriumhydroxid (siehe Abschnitt 2), Sorbitol (E420) (siehe Abschnitt 2).

### **Wie Twynsta aussieht und Inhalt der Packung**

Twynsta 80 mg/5 mg Tabletten sind blau-weiße, ovale, aus zwei Schichten bestehende Tabletten mit einer Länge von ungefähr 16 mm, in die auf der weißen Schicht der Produktcode „A3“ und das Firmenlogo eingepreßt sind.

Twynsta ist in Faltschachteln zu je 14, 28, 56 oder 98 Tabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen oder zu je 30 x 1, 90 x 1 oder 360 (4 x 90 x 1) Tabletten in perforierten Aluminium/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Str. 51-61  
59320 Ennigerloh  
Deutschland

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf.: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Danmark  
Norwegian branch  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena – Sucursala București  
Tel: +40 21 302 28 00

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Twynsta 80 mg/10 mg Tabletten Telmisartan/Amlodipin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Twynsta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Twynsta beachten?
3. Wie ist Twynsta einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Twynsta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Twynsta und wofür wird es angewendet?

Twynsta Tabletten enthalten die Wirkstoffe Telmisartan und Amlodipin. Jeder von ihnen ist bei Bluthochdruck wirksam:

- Telmisartan gehört zu einer Gruppe von Wirkstoffen, die als „Angiotensin-II-Rezeptorblocker“ bezeichnet werden. Angiotensin II ist eine Substanz, die im Körper gebildet wird und die Blutgefäße enger werden lässt. Dies erhöht den Blutdruck. Telmisartan blockiert die Wirkung von Angiotensin II.
- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Wirkstoffen, die als „Calciumkanalblocker“ bezeichnet werden. Amlodipin verhindert das Einströmen von Calcium in die Blutgefäßwand und somit die Verengung der Blutgefäße.

Beide Wirkstoffe verhindern gemeinsam die Verengung der Blutgefäße, dadurch entspannen sich die Blutgefäße und der Blutdruck sinkt.

#### Twynsta wird zur Behandlung von Bluthochdruck angewendet:

- bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Amlodipin allein nicht ausreichend eingestellt werden kann;
- bei erwachsenen Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als separate Tabletten einnehmen und die aus praktischen Gründen zu einer einzigen Tablette mit denselben Wirkstoffmengen wechseln möchten.

Hoher Blutdruck kann unbehandelt in verschiedenen Organen zu einer Schädigung der Blutgefäße führen. Dies bedeutet, dass die Patienten einem Risiko für schwerwiegende Ereignisse wie Herzinfarkt, Herz- oder Nierenversagen, Schlaganfall oder Erblindung ausgesetzt sind. Da Bluthochdruck vor Eintritt einer Schädigung gewöhnlich keine Symptome verursacht, ist eine regelmäßige Messung des Blutdrucks notwendig, um festzustellen, ob dieser im Normalbereich liegt.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Twynsta beachten?

### **Twynsta darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Telmisartan oder Amlodipin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie allergisch gegen andere Arzneimittel aus der Gruppe der Dihydropyridine sind (bestimmte Calciumkanalblocker);
- wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind (es ist jedoch besser, Twynsta auch in der Frühschwangerschaft zu meiden – siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“);
- wenn Sie an schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Gallengangsobstruktion (Abflussstörung der Gallenflüssigkeit aus der Leber und der Gallenblase) leiden;
- wenn Sie an schwerer Verengung des Ausflusstraktes der linken Herzkammer leiden (Aortenstenose) oder an einem kardiogenen Schock (dann kann Ihr Herz den Körper nicht mehr mit genügend Blut versorgen);
- wenn Sie nach einem Herzinfarkt an einer Herzmuskelschwäche leiden;
- wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden.

Falls eine der vorgenannten Bedingungen bei Ihnen zutrifft, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt oder Apotheker vor Beginn der Einnahme von Twynsta mit.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Twynsta einnehmen, wenn Sie an einer der folgenden Umstände oder Erkrankungen leiden oder in der Vergangenheit gelitten haben:

- Nierenerkrankung oder Nierentransplantation;
- Verengung der zu einer oder beiden Nieren führenden Blutgefäße (Nierenarterienstenose);
- Lebererkrankung;
- Herzbeschwerden;
- erhöhte Aldosteronspiegel (dies führt zu Wasser- und Salzretention im Körper, einhergehend mit einem Ungleichgewicht von verschiedenen Mineralstoffen im Blut);
- niedriger Blutdruck (Hypotonie), der bei Dehydrierung (übermäßiger Flüssigkeitsverlust des Körpers), Salzverlust infolge einer Diuretikabehandlung („Entwässerungstabletten“), salzreicher Kost, Durchfall oder Erbrechen auftreten kann;
- erhöhte Kaliumspiegel im Blut;
- Diabetes mellitus;
- Verengung der Aorta (Aortenstenose);
- herzbedingte Brustschmerzen auch bei Ruhe oder minimaler Anstrengung (instabile Angina pectoris);
- Herzinfarkt innerhalb der letzten 4 Wochen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Twynsta einnehmen:

- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
  - einen ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben.
  - Aliskiren.Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen. Siehe auch Abschnitt „Twynsta darf nicht eingenommen werden“.
- wenn Sie älter sind und Ihre Dosis erhöht werden muss.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall nach der Einnahme von Twynsta bemerken. Ihr Arzt wird über die weitere Behandlung entscheiden. Beenden Sie die Einnahme von Twynsta nicht eigenmächtig.

Teilen Sie Ihrem Arzt unbedingt mit, dass Sie Twynsta einnehmen, wenn bei Ihnen eine Operation oder eine Narkose erforderlich ist.

## **Kinder und Jugendliche**

Twynsta wird nicht empfohlen für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

## **Einnahme von Twynsta zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Ihr Arzt muss unter Umständen die Dosierung dieser anderen Arzneimittel anpassen oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen. In Einzelfällen kann es erforderlich sein, die Einnahme eines dieser Arzneimittel abzubrechen. Dies gilt insbesondere für die nachstehend aufgeführten Arzneimittel:

- Lithiumhaltige Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Depressionen;
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Blut erhöhen können, wie z. B. kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika (bestimmte „Entwässerungstabletten“);
- Angiotensin-II-Rezeptorblocker;
- ACE-Hemmer oder Aliskiren (siehe auch Abschnitte „Twynsta darf nicht eingenommen werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“);
- NSAR (nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen), Heparin, Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin oder Tacrolimus) und das Antibiotikum Trimethoprim;
- Rifampicin, Erythromycin, Clarithromycin (Antibiotika);
- Johanniskraut;
- Dantrolen (eine Infusion bei schwerer Störung der Körpertemperatur);
- Arzneimittel zur Beeinflussung des Immunsystems (z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus);
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV/AIDS (z. B. Ritonavir) oder Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol);
- Diltiazem (ein Herzmedikament);
- Simvastatin zur Behandlung eines erhöhten Cholesterinspiegels;
- Digoxin.

Wie bei anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann die Wirkung von Twynsta abgeschwächt werden, wenn Sie NSAR (nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen) oder Kortikosteroide einnehmen.

Twynsta kann die blutdrucksenkende Wirkung anderer Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck oder von Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potential (z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva) verstärken.

## **Einnahme von Twynsta zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Ein niedriger Blutdruck kann durch Alkoholkonsum verstärkt werden. Dies kann bei Ihnen zu einem Schwindelgefühl beim Aufstehen führen.

Sie sollten weder Grapefruit noch Grapefruitsaft zu sich nehmen, wenn Sie Twynsta einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme könnte bei einigen Patienten zu einem erhöhten Blutspiegel des Wirkstoffs Amlodipin führen und die blutdrucksenkende Wirkung von Twynsta verstärken.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Ihr Arzt wird Ihnen üblicherweise empfehlen, Twynsta abzusetzen, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, und wird Ihnen empfehlen, ein anderes Arzneimittel als Twynsta einzunehmen. Twynsta wird in der Frühschwangerschaft nicht empfohlen und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da es Ihr Baby bei Anwendung nach dem dritten Schwangerschaftsmonat schwerwiegend schädigen könnte.

### Stillzeit

Amlodipin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder vorhaben zu stillen. Twynsta wird stillenden Müttern nicht empfohlen und Ihr Arzt wird wahrscheinlich eine andere Behandlung für Sie auswählen, wenn Sie stillen wollen, insbesondere bei Neugeborenen oder Frühgeborenen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bei einigen Personen treten im Rahmen einer Bluthochdruckbehandlung Nebenwirkungen wie Ohnmacht, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl oder Schwindel (Vertigo) auf. Sollte dies bei Ihnen der Fall sein, sollten Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

### **Twynsta enthält Sorbitol**

Dieses Arzneimittel enthält 337,28 mg Sorbitol pro Tablette.

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen oder erhalten, wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie eine Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckern haben oder wenn bei Ihnen eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) – eine seltene angeborene Erkrankung, bei der eine Person Fructose nicht abbauen kann – festgestellt wurde.

### **Twynsta enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Twynsta einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 1 x täglich 1 Tablette. Nehmen Sie die Tablette nach Möglichkeit jeden Tag zur gleichen Zeit ein.

Nehmen Sie die Twynsta Tablette erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung.

Sie können Twynsta zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Die Tabletten sollten mit etwas Wasser oder einem anderen nichtalkoholischen Getränk geschluckt werden.

Falls Sie an einer Leberfunktionsstörung leiden, sollte die übliche Tagesdosis 1 Tablette zu 40 mg/5 mg oder 1 Tablette zu 40 mg/10 mg nicht überschreiten.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Twynsta eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt oder Apotheker oder an die Notfallabteilung des nächstgelegenen Krankenhauses. Niedriger Blutdruck und schneller Herzschlag können auftreten. Langsamer Herzschlag, Schwindelgefühl, eingeschränkte Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen, ausgeprägter und verlängerter niedriger Blutdruck einschließlich Schock und Tod wurden ebenfalls berichtet.

Bis zu 24-48 Stunden nach der Einnahme kann sich überschüssige Flüssigkeit in Ihrer Lunge ansammeln (Lungenödem), die Kurzatmigkeit verursachen kann.

### **Wenn Sie die Einnahme von Twynsta vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald es Ihnen einfällt, und setzen Sie die Behandlung dann fort wie bisher. Wenn Sie die Tablette an einem Tag vergessen haben einzunehmen, nehmen Sie am nächsten Tag die übliche Dosis. Nehmen Sie **nicht** die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Twynsta abbrechen**

Es ist wichtig, dass Sie Twynsta jeden Tag einnehmen, bis Ihr Arzt Ihnen eine andere Anweisung gibt. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Twynsta zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und erfordern eine sofortige medizinische Versorgung.**

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

Sepsis (auch „Blutvergiftung“ genannt - eine schwere Infektion des gesamten Körpers mit hohem Fieber und starkem Krankheitsgefühl), rasches Anschwellen der Haut und Schleimhäute (Angioödem); diese Nebenwirkungen sind selten (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen), jedoch äußerst schwerwiegend. Sie sollten die Einnahme des Arzneimittels abbrechen und unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen. Diese Nebenwirkungen können unbehandelt einen tödlichen Ausgang haben. Das häufigere Auftreten einer Sepsis wurde nur bei Telmisartan beobachtet, kann jedoch auch für Twynsta nicht ausgeschlossen werden.

### **Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

Schwindelgefühl, Knöchelschwellung (Ödem).

### **Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

Schläfrigkeit, Migräne, Kopfschmerzen, Kribbeln oder Taubheit in den Händen oder Füßen, Schwindel (Vertigo), langsamer Herzschlag, Herzklopfen (bewusste Wahrnehmung des Herzschlags), niedriger Blutdruck (Hypotonie), Schwindelgefühl beim Aufstehen (orthostatische Hypotonie), Erröten, Husten, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Juckreiz, Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, Erektionsstörungen, Schwächegefühl, Brustschmerzen, Müdigkeit, Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe (Ödem), erhöhte Leberenzymwerte.

### **Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

Harnblaseninfektion, Depression, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Ohnmacht, Schädigung der Nerven in Händen oder Füßen, verminderte Empfindlichkeit für Berührungsreize, Geschmacksstörungen, Zittern, Erbrechen, Zahnfleischschwellung, Beschwerden im Bauchbereich, Mundtrockenheit, Ekzeme (eine Hauterkrankung), Hautrötung, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Harndrang während der Nacht, Unwohlsein, erhöhte Harnsäurewerte im Blut.

### **Sehr seltene Nebenwirkung (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**

Fortschreitende Vernarbung des Lungengewebes (interstitielle Lungenerkrankung [hauptsächlich interstitielle Lungenentzündung und Lungenentzündung mit übermäßig vielen Eosinophilen]).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei den Einzelbestandteilen Telmisartan oder Amlodipin beobachtet und können möglicherweise auch als Nebenwirkungen unter Twynsta auftreten:

### Telmisartan

Bei Patienten, die mit Telmisartan als Einzelwirkstoff behandelt wurden, wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen berichtet:

**Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

Harnwegsinfektionen, Infektion der oberen Atemwege (z. B. Halsentzündung, Nebenhöhlenentzündung, allgemeine Erkältungskrankheiten), Mangel an roten Blutkörperchen (Anämie), erhöhter Kaliumspiegel im Blut, Kurzatmigkeit, Blähungen, vermehrtes Schwitzen, Nierenschädigung einschließlich plötzliches Nierenversagen, erhöhter Kreatininspiegel im Blut.

**Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophilie), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), allergische Reaktion (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Atembeschwerden, pfeifende Atmung [Giemen], Schwellung des Gesichts oder niedriger Blutdruck), niedrige Blutzuckerspiegel (bei Patienten mit Diabetes mellitus), Sehstörungen, schneller Herzschlag, Magenbeschwerden, Leberfunktionsstörung, Nesselsucht (Urtikaria), arzneimittelbedingter Hautausschlag, Sehnenentzündung, grippeähnliche Erkrankung (z. B. Muskelschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl), vermindertes Hämoglobin (ein Bluteiweiß), erhöhte Kreatininphosphokinasewerte im Blut, niedrige Natriumwerte.

Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle von Leberfunktionsstörung/Lebererkrankung bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkung.

**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

Intestinales Angioödem: eine Schwellung des Darms mit Symptomen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall wurde nach der Anwendung ähnlicher Arzneimittel berichtet.

***Amlodipin***

Bei Patienten, die mit Amlodipin als Einzelwirkstoff behandelt wurden, wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen berichtet:

**Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

Veränderte Darmentleerungsgewohnheiten, Durchfall, Verstopfung, Sehstörungen, Doppeltsehen, Knöchelschwellungen.

**Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

Stimmungsschwankungen, Sehstörungen, Ohrengeräusche, Kurzatmigkeit, Niesen/laufende Nase, Haarausfall, ungewöhnliche Neigung zu Blutergüssen und Blutungen (Schädigung der roten Blutkörperchen), Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Störungen bei der Blasenentleerung, erhöhter Harndrang insbesondere während der Nacht, Vergrößerung der männlichen Brust, Schmerzen, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme.

**Seltene Nebenwirkung (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

Verwirrung.

**Sehr seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**

Verringerte Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), allergische Reaktion (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Atembeschwerden, pfeifende Atmung [Giemen], Schwellung des Gesichts oder niedriger Blutdruck), erhöhter Blutzuckerspiegel, unkontrollierbare zuckende oder ruckartige Bewegungen, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Entzündung der Blutgefäße, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Magenschleimhautentzündung (Gastritis), Leberentzündung, Gelbsucht, erhöhte Leberenzymwerte bei Gelbsucht, rasches Anschwellen der Haut und Schleimhäute (Angioödem), schwere Hautreaktionen, Nesselsucht (Urtikaria), schwere allergische Reaktionen mit Blasenbildung an Haut und Schleimhäuten (exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom), erhöhte Sonnenempfindlichkeit der Haut, erhöhte Muskelanspannung.

**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

Schwere allergische Reaktionen mit Blasenbildung an Haut und Schleimhäuten (toxische epidermale Nekrolyse).

## **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Twynsta aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Nehmen Sie die Twynsta Tablette erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Twynsta enthält**

- Die Wirkstoffe sind: Telmisartan und Amlodipin.  
Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: hochdisperses Siliciumdioxid, Brillantblau FCF (E133), Eisen(II, III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Magnesiumstearat, Maisstärke, Meglumin, mikrokristalline Cellulose, Povidon (K25), vorverkleisterte Stärke (hergestellt aus Maisstärke), Natriumhydroxid (siehe Abschnitt 2), Sorbitol (E420) (siehe Abschnitt 2).

### **Wie Twynsta aussieht und Inhalt der Packung**

Twynsta 80 mg/10 mg Tabletten sind blau-weiße, ovale, aus zwei Schichten bestehende Tabletten mit einer Länge von ungefähr 16 mm, in die auf der weißen Schicht der Produktcode „A4“ und das Firmenlogo eingepreßt sind.

Twynsta ist in Faltschachteln zu je 14, 28, 56 oder 98 Tabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen oder zu je 30 x 1, 90 x 1 oder 360 (4 x 90 x 1) Tabletten in perforierten Aluminium/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Str. 51-61  
59320 Ennigerloh  
Deutschland

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бюрингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf.: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Danmark  
Norwegian branch  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena – Sucursala București  
Tel: +40 21 302 28 00

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.