

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 168,64 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

Blå og hvide ovale tolagstabletter ca. 14 mm lange, præget med produktkoden A1 og firmalogo på den hvide side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension hos voksne:

#### Tillægsbehandling

Twynsta 40 mg/5 mg er indiceret til voksne, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med 5 mg amlodipin alene.

#### Erstatningsbehandling

Voksne patienter, der får telmisartan og amlodipin fra separate tabletter, kan i stedet få Twynsta tabletter, der indeholder de samme doser af komponenterne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Den anbefalede dosis af dette lægemiddel er én tablet dagligt.

Den maksimale anbefalede dosis er én tablet 80 mg telmisartan/10 mg amlodipin pr. dag. Dette lægemiddel er indiceret til langtidsbehandling.

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice anbefales ikke, da biotilgængeligheden kan øges hos nogle patienter, hvilket kan resultere i en kraftigere blodtryksreduktion (se pkt. 4.5).

#### Tillægsbehandling

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter kan administreres til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med 5 mg amlodipin alene.

Individuel dosistitrering med komponenterne (dvs. amlodipin og telmisartan) anbefales, før der skiftes til den faste dosiskombination. I tilfælde, hvor det er klinisk relevant, kan det overvejes at skifte direkte fra monoterapi til den faste kombination.

Patienter i behandling med 10 mg amlodipin, som oplever en hvilken som helst dosisbegrænsende bivirkning såsom ødem, kan skiftes til Twynsta 40 mg/5 mg én gang dagligt og dermed få reduceret amlodipin-dosen, uden at det samlede forventede antihypertensive respons reduceres.

#### Erstatningsbehandling

Patienter, der får telmisartan og amlodipin fra separate tabletter, kan i stedet én gang dagligt få Twynsta tabletter, der indeholder de samme doser af komponenterne i én tablet.

#### Ældre (> 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos den ældre population. Der er kun meget begrænset viden om behandling af meget ældre patienter.

Normale amlodipin-dosisregimer anbefales til ældre, men dosis skal forhøjes med forsigtighed (se pkt. 4.4).

#### Nedsat nyrefunktion

Der er begrænsede data for patienter med svært nedsat nyrefunktion eller som er i hæmodialyse. Der skal udvises forsigtighed ved brug af telmisartan/amlodipin til sådanne patienter, da amlodipin og telmisartan ikke kan fjernes ved dialyse (se også pkt. 4.4).

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

#### Nedsat leverfunktion

Twynsta er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Der skal udvises forsigtighed ved brug af telmisartan/amlodipin til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Dosis af telmisartan bør ikke overstige 40 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4).

#### Pædiatrisk population

Telmisartan/amlodipins sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Oral anvendelse.

Twynsta kan tages sammen med mad eller uden mad. Det anbefales at tage Twynsta med væske.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer, dihydropyridinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Graviditet i andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Biliære obstruktive lidelser og svært nedsat leverfunktion
- Shock (herunder kardiogent shock)
- Obstruktion i udløbet fra venstre ventrikel (f.eks. aortastenose i svær grad)
- Hæmodynamisk ustabil hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt

Samtidig brug af telmisartan/amlodipin og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se pkt. 4.5 og 5.1).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør skifte til en alternativ antihypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet, medmindre behandling med angiotensin II-receptorantagonister sker på tvingende indikation. Ved konstateret graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister stoppes øjeblikkeligt, og hvis det er nødvendigt bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

### Nedsat leverfunktion

Telmisartan udskilles overvejende med galden. Nedsat clearance kan forventes hos patienter med biliære obstruktive forstyrrelser eller nedsat leverfunktion.

Halveringstiden for amlodipin er forlænget, og AUC-værdierne er højere for patienter med nedsat leverfunktion; dosisbefalinger er ikke fastlagt. Amlodipin bør derfor påbegyndes i den lave ende af doseringsintervallet, og der bør udvises forsigtighed, både med den indledende behandling, og når dosis forhøjes.

Der skal udvises forsigtighed ved administration af telmisartan/amlodipin til disse patienter.

### Renovaskulær hypertension

Når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller patienter med stenose af arterien til den eneste fungerende nyre, behandles med lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS), er der en øget risiko for svær hypotension og nyresvigt.

### Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Periodisk monitorering af kalium- og kreatininniveauerne i serum anbefales, når telmisartan/amlodipin bruges til patienter med nedsat nyrefunktion. Der er ingen data for anvendelse af telmisartan/amlodipin hos patienter, som kort tid forinden har fået foretaget en nyretransplantation. Telmisartan og amlodipin kan ikke fjernes ved dialyse.

### Intravaskulær hypovolæmi

Især efter den første dosis kan symptomatisk hypotension forekomme hos patienter med væske- og/eller natriummangel som følge af behandling med højdosis-diuretika, saltfattig kost, diarré eller opkastning. De nævnte tilstande bør afhjælpes før indgivelse af telmisartan. Ved hypotension i forbindelse med telmisartan/amlodipin bør patienten placeres i liggende stilling, og om nødvendigt gives intravenøs infusion af isotonisk saltvand. Behandlingen kan fortsættes, når blodtrykket igen er blevet stabiliseret.

### Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt).

Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

### Andre tilstande med stimulering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende styres via aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. patienter med svær kongestiv hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), er set akut hypotension, hyperazotæmi, oliguri eller sjældent akut nyresvigt (se pkt. 4.8) i forbindelse med behandling med lægemidler, der påvirker dette system.

### Primær aldosteronisme

Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensiva, der virker ved hæmning af renin-angiotensinsystemet. Brug af telmisartan frarådes derfor.

### Aorta-og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati behandles med særlig forsigtighed som ved behandling med andre vasodilatorer.

### Ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt

Der er ingen data, som understøtter anvendelsen af telmisartan/amlodipin ved ustabil angina pectoris eller under og inden for en måned efter myokardieinfarkt.

### Patienter med hjerteinsufficiens

I et langtids, placebokontrolleret studie med amlodipin hos patienter med svær hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III og IV) var den rapporterede forekomst af pulmonært ødem højere i gruppen behandlet med amlodipin end i placebogruppen (se pkt. 5.1). Derfor skal patienter med hjerteinsufficiens behandles med forsigtighed.

Calciumkanalblokkere, herunder amlodipin, skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kongestiv hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

### Diabetespatienter, som behandles med insulin eller antidiabetika

Hos disse patienter kan hypoglykæmi forekomme under behandling med telmisartan. Passende monitorering af blodglucose bør overvejes, og dosisjustering af insulin eller antidiabetika kan være påkrævet.

### Hyperkaliæmi

Brugen af lægemidler, der kan påvirke renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan medføre hyperkaliæmi. Hyperkaliæmi kan medføre døden hos ældre patienter, patienter med nyresvigt, diabetespatienter, patienter, der samtidig bliver behandlet med andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauet og/eller patienter med hændelser, der opstår under forløbet.

Før initiering af samtidig brug af lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, skal benefit/risk- forholdet vurderes.

De vigtigste risikofaktorer for hyperkaliæmi, der skal overvejes, er:

- Diabetes mellitus, nedsat nyrefunktion, alder (> 70 år).
- Kombination med ét eller flere andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, og/eller med kaliumtilskud. Lægemidler eller terapeutiske klasser af lægemidler, der kan fremprovokere hyperkaliæmi, er kaliumholdige salterstatninger, kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister, nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er, herunder selektive COX-2-hæmmere), heparin, immunosuppressiva (ciclosporin eller tacrolimus) og trimethoprim.
- Hændelser, der opstår under forløbet, særligt dehydrering, akut hjertedekompensation, metabolisk acidose, forværret nyrefunktion, pludselig forværring af nyretilstanden (f.eks. infektionssygdomme), celledbrydning (f.eks. akut iskæmi i ekstremiteter, rhabdomyolyse, omfattende trauma).

Hos disse patienter bør kaliumniveauet i serum monitoreres tæt (se pkt. 4.5).

### Ældre patienter

En dosisforhøjelse af amlodipin skal udføres med forsigtighed hos ældre patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Sorbitol

Hver tablet indeholder 168,64 mg sorbitol (E 420).

### Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### Andet

For kraftig nedsættelse af blodtryk hos patienter med iskæmisk kardiomyopati eller iskæmisk hjertekarsygdom kan, som ved andre antihypertensiva, medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke i de kliniske studier observeret nogen interaktioner mellem de to komponenter i denne fastdosis kombination.

### Interaktioner associeret til kombinationen

Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier.

#### Bør tages i betragtning ved samtidig brug

##### *Andre antihypertensiva*

Den blodtryksænkende virkning ved telmisartan/amlodipin kan øges ved samtidig brug med andre antihypertensiva.

##### *Lægemidler med blodtryksænkende potentiale*

Baseret på de farmakologiske egenskaber kan f.eks. lægemidlerne baclofen, amifostin, antipsykotika eller antidepressiva forventes at forstærke de hypotensive virkninger af alle antihypertensiva, herunder dette lægemiddel. Desuden kan ortostatisk hypotension forværres ved indtagelse af alkohol.

##### *Kortikosteroider (systemisk administrationsvej)*

Reduktion af den antihypertensive virkning.

### Interaktioner associeret til telmisartan

#### Samtidig brug, der frarådes

##### *Kaliumbesparende diuretika eller kaliumtilskud*

Angiotensin II-receptorantagonister såsom telmisartan svækker det diuretisk inducerede kaliumtab. Kaliumbesparende diuretika f.eks. spironolacton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger kan medføre en signifikant stigning i serumkalium. Hvis samtidig brug er indiceret på grund af dokumenteret hypokaliæmi, skal de bruges med forsigtighed og med hyppig monitorering af serumkalium.

##### *Lithium*

Der er rapporteret om reversibel forøgelse af serumlithiumkoncentrationer og toksicitet ved administration af lithium samtidig med angiotensinkonverterende enzymhæmmere og med angiotensin II-receptorantagonister, herunder telmisartan. Hvis det viser sig nødvendigt at bruge kombinationen, anbefales det at monitorere serumlithiumniveauerne nøje.

##### *Andre antihypertensiva der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)*

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren, er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

#### Samtidig brug, der kræver forsigtighed

##### *Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler*

NSAID'er (dvs. acetylsalicylsyre ved antiinflammatoriske dosisregimer, COX-2-hæmmere og non-selektive NSAID'er) kan reducere den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorantagonister. Hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter eller ældre patienter med kompromitteret nyrefunktion) kan samtidig administration af angiotensin II-receptorantagonister og lægemidler, der hæmmer cyklooxygenase, resultere i yderligere forværring af nyrefunktionen, herunder muligvis akut nyresvigt, hvilket sædvanligvis er reversibelt. Ved administrering af kombinationen skal der derfor udvises forsigtighed, særligt hos ældre. Patienterne bør være tilstrækkeligt hydrerede, og det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen ved initiering og herefter periodisk.

### *Ramipril*

I et studie medførte samtidig administration af telmisartan og ramipril en stigning i  $AUC_{0-24}$  og  $C_{max}$  for ramipril og ramiprilat på op til 2,5 gange. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

### *Samtidig brug, der skal tages i betragtning*

#### *Digoxin*

Ved samtidig administration af telmisartan og digoxin sås stigning i medianværdien for maksimal plasmakonzentration af digoxin (49 %) og minimal plasmakonzentration (20 %). Ved opstart, justering og seponering af telmisartan skal digoxinniveauet monitoreres for at holde plasmakonzentrationen inden for det terapeutiske område.

### Interaktioner associeret med amlodipin

#### *Samtidig brug, der kræver forsigtighed*

##### *CYP3A4-hæmmere*

Anvendelse af amlodipin sammen med potente eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller claritromycin, verapamil eller diltiazem) kan føre til en signifikant øget eksponering over for amlodipin, og føre til en forhøjet risiko for hypotension. Den kliniske tolkning af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udpræget hos ældre. Der kan derfor være behov for klinisk monitorering og dosisjustering.

##### *CYP3A4-induktorer*

Ved samtidig brug af kendte CYP3A4-induktorer kan plasmakonzentrationen af amlodipin variere. Blodtrykket bør derfor monitoreres, og dosisjustering overvejes, både under og efter samtidig brug af andre lægemidler især kraftige CYP3A4-inducerende stoffer (f.eks. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

##### *Dantrolen (infusion)*

Hos dyr observeres der dødelig ventrikelflimmer og kardiovaskulært kollaps forbundet med hyperkaliæmi efter administration af verapamil og intravenøs dantrolen. På grund af risikoen for hyperkaliæmi anbefales det at undgå samtidig administration af calciumkanalblokkere, såsom amlodipin, hos patienter, der er modtagelige for malign hypertermi, og i behandlingen af malign hypertermi.

##### *Grapefrugt og grapefrugtjuice*

Administration af Twynsta sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice anbefales ikke da biotilgængeligheden kan øges hos visse patienter og resultere i en forstærket blodtrykssænkende virkning.

### *Samtidig brug, der skal tages i betragtning*

##### *Tacrolimus*

Ved samtidig behandling med amlodipin og tacrolimus er der risiko for øgede tacrolimus blodkoncentrationer. Denne interaktionsmekanisme er ikke fuldt klarlagt. For at undgå toksicitet af tacrolimus er overvågning af tacrolimus blodkoncentrationer samt en justering af tacrolimus dosis, når det er relevant, påkrævet.

##### *Ciclosporin*

Der er ikke udført interaktionsstudier med ciclosporin og amlodipin hos raske frivillige eller andre grupper, med undtagelse af nyretransplanterede patienter, hvor stigninger (gennemsnitlig 0 %-40 %) i den variable trough koncentration af ciclosporin blev observeret. Overvågning af ciclosporinniveauerne i nyretransplanterede patienter behandlet med amlodipin, bør overvejes og ciclosporin dosis nedsættes.

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

mTOR-hæmmere, såsom sirolimus, temsirolimus og everolimus, er CYP3A-substrater. Amlodipin er en svag CYP3A-hæmmer. Med samtidig brug af mTOR-hæmmere kan amlodipin øge eksponeringen over for mTOR-hæmmere.

### *Simvastatin*

Samtidig behandling med gentagne doser med 10 mg amlodipin og 80 mg simvastatin resulterede i en øget eksponering for simvastatin med op til 77 % sammenlignet med simvastatin alene. Til patienter i behandling med amlodipin bør dosis af simvastatin derfor begrænses til 20 mg dagligt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af telmisartan/amlodipin til gravide kvinder. Der er ikke udført undersøgelser af reproduktionstoksicitet i dyrestudier med telmisartan/amlodipin.

### *Telmisartan*

Brug af angiotensin II-receptorantagonister frarådes i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Brug af angiotensin II-receptorantagonister er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dyreforsøg med telmisartan har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Der er ikke afgørende epidemiologisk bevis for risikoen for teratogenicitet efter eksponering over for ACE-hæmmere i graviditetens første trimester, men en let øget risiko kan ikke udelukkes. Mens der ikke findes nogen kontrollerede epidemiologiske data for risikoen med angiotensin II-receptorantagonister, kan der eksistere lignende risici for denne lægemiddelklasse. Medmindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses for at være af afgørende betydning, bør patienter, der planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ antihypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet. Ved konstateret graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister stoppes øjeblikkeligt, og om nødvendigt bør en alternativ behandling påbegyndes.

Behandling med angiotensin II-receptorantagonist i andet og tredje trimester er kendt for at inducere føtotoksicitet hos mennesker (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er behandlet med angiotensin II-receptorantagonister fra graviditetens andet trimester, anbefales ultralydsundersøgelse af fostrets nyrefunktion og kranium.

Spædbørn, hvis mødre har taget angiotensin II-antagonister, skal observeres nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

### *Amlodipin*

Amlodipins sikkerhed under graviditet hos mennesker er ikke klarlagt.

I dyreforsøg blev der observeret reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3).

### Amning

Amlodipin udskilles i human mælk. Den andel af moderens dosis, der overføres til spædbarnet, er estimeret til at ligge i et interkvartilområde på 3-7 % med et maksimum på 15 %. Amlodipins virkning på spædbørn er ikke kendt.

Da der ikke er nogen viden vedrørende brugen af telmisartan under amning, frarådes brug af telmisartan/amlodipin, og alternative behandlinger med bedre dokumenterede sikkerhedsprofiler under amning foretrækkes, særligt under amning af en nyfødt eller et for tidligt født spædbarn.



### Fertilitet

Der er ingen data fra kontrollerede kliniske studier for fastdosiskombinationen eller for de enkelte aktive stoffer.

Der er ikke gennemført separate reproduktionstoksicitetsstudier med kombination af telmisartan og amlodipin.

I de prækliniske studier blev der ikke observeret nogen virkninger af telmisartan på fertiliteten hos hanner eller hunner.

Hos nogle patienter, der blev behandlet med calciumkanalblokkere, er der blevet rapporteret reversible biokemiske ændringer i hovedet af spermatozoer. Kliniske data er utilstrækkelige, hvad angår den mulige virkning af amlodipin på fertiliteten. I et rottestudie blev der fundet bivirkninger på fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Twynsta påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal dog oplyses om, at de kan opleve bivirkninger såsom synkope, døsighed, svimmelhed eller vertigo under behandlingen (se pkt. 4.8). Derfor skal det anbefales, at der udvises forsigtighed, når patienten fører et motorkøretøj eller betjener maskiner. Patienter, der oplever disse bivirkninger, skal undgå at foretage sig ting, der er potentielt farlige, såsom at føre et motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Opsummering af sikkerhedsprofilen

De almindeligste uønskede hændelser omfatter svimmelhed og perifere ødemer. Alvorlig synkope er set i sjældne tilfælde (mindre end 1 tilfælde pr. 1.000 patienter).

Tidligere rapporterede bivirkninger for hvert af komponenterne (telmisartan eller amlodipin) kan ligeledes være mulige bivirkninger ved Twynsta, selvom de ikke er observeret i kliniske studier eller efter markedsføring.

#### Tabel med liste over bivirkninger

Sikkerheden og tolerabiliteten ved brug af Twynsta er blevet evalueret i fem kontrollerede kliniske studier med over 3.500 patienter, hvoraf over 2.500 modtog telmisartan i kombination med amlodipin.

Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed ved anvendelse af følgende definition: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<b>Systemorgan-klasse</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Amlodipin</b>
<b><i>Infektioner og parasitære sygdomme</i></b>			
Ikke almindelige		øvre luftvejsinfektion inklusive halsbetændelse og bihulebetændelse, urinvejsinfektion inklusive cystitis	
Sjældne	cystitis	sepsis inklusive fatal udfald <sup>1</sup>	
<b><i>Blod og lymfesystemet</i></b>			
Ikke almindelige		anæmi	
Sjældne		thrombocytopeni, eosinofili	
Meget sjældne			leukocytopeni, thrombocytopeni
<b><i>Immunsystemet</i></b>			
Sjældne		overfølsomhed, anafylaktisk reaktion	
Meget sjældne			overfølsomhed
<b><i>Metabolisme og ernæring</i></b>			
Ikke almindelige		hyperkaliæmi	
Sjældne		hypoglykæmi (hos diabetespatienter)	
Meget sjældne			hyperglykæmi
<b><i>Psykiske forstyrrelser</i></b>			
Ikke almindelige			humørsvingninger
Sjældne	depression, angst, søvnløshed		konfusion
<b><i>Nervesystemet</i></b>			
Almindelige	svimmelhed		
Ikke almindelige	døsighed, migræne, hovedpine, paræstesi		
Sjældne	synkope, perifer neuropati, hypæstesi,		

	dysgeusi, tremor		
Meget sjældne			extrapyramidale syndromer, hypertoni
<b>Øjne</b>			
Almindelige			synsforstyrrelser (herunder diplopi)
Ikke almindelige			nedsat syn
Sjældne		synsforstyrrelser	
<b>Øre og labyrint</b>			
Ikke almindelige	vertigo		tinnitus
<b>Hjerte</b>			
Ikke almindelige	bradykardi, palpitationer		
Sjældne		takykardi	
Meget sjældne			myocardieinfarkt, arytmi, ventrikulær takykardi, atrieflimren
<b>Vaskulære sygdomme</b>			
Ikke almindelige	hypotension, ortostatisk hypotension, rødmen		
Meget sjældne			vaskulitis
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>			
Ikke almindelige	hoste	dyspnø	dyspnø, rhinitis
Meget sjældne	interstitiel lungesygdom <sup>3</sup>		
<b>Mave-tarm-kanalen</b>			
Almindelige			ændring i afføringsvaner (herunder diarré og forstoppelse)
Ikke almindelige	mavesmerter, diarré, nausea	luft i maven	

Sjældne	opkast, gingival hypertrofi, dyspepsi, mundtørhed	maveonde	
Meget sjældne			pankreatitis, gastritis
<b>Lever og galdeveje</b>			
Sjældne		abnormal leverfunktion, leversygdom <sup>2</sup>	
Meget sjældne			hepatitis, gulsot, forhøjede leverenzymtal (ofte som følge af cholestase)
<b>Hud og subkutane væv</b>			
Ikke almindelige	pruritus	Hyperhidrose	alopeci, purpura, misfarvning af huden, hyperhidrose
Sjældne	eksem, erytem, udslæt	angiødem (med fatal udgang), lægemiddeludslæt, toksisk hududslæt, nældefeber	
Meget sjældne			angiødem, erythema multiforme, nældefeber, eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom, lysfølsomhed
Ikke kendt			toksisk epidermal nekrolyse
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			
Almindelige			ankelhævelse
Ikke almindelige	arthralgi, muskelspasmer (kramper i benene), myalgi		

Sjældne	rygsmærter, smerter i ekstremiteterne (smerter i benene)	senesmerter (symptomer på senebetændelse)	
<b>Nyre og urinveje</b>			
Ikke almindelige		nedsat nyrefunktion Inklusiv akut nyresvigt	vandladningsproblemer, pollakisuri
Sjældne	natlig vandladning		
<b>Det reproduktive system og mammae</b>			
Ikke almindelige	erekttil dysfunktion		gynækomasti
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			
Almindelige	Perifert ødem		
Ikke almindelige	asteni, brystsmærter, træthed, ødemer		smerter
Sjældne	utilpashed	influenzalignende sygdom	
<b>Undersøgelser</b>			
Ikke almindelige	forhøjede leverenzymtal	forhøjet blodkreatinin	vægtøgning, vægttab
Sjældne	forhøjet urinsyre niveau i blodet	Forhøjet kreatininkinase i blodet, nedsat hæmoglobin	

<sup>1</sup>: hændelsen kan være en tilfældighed eller relateret til en endnu ukendt mekanisme

<sup>2</sup>: de fleste tilfælde af unormal leverfunktion/leversygdom rapporteret for telmisartan efter markedsføringen forekom hos japanske patienter. Japanske patienter har større sandsynlighed for at opleve disse bivirkninger.

<sup>3</sup>: tilfælde af interstitiel lungesygdom (predominant interstitiel lungebetændelse og eosinofil lungebetændelse) er blevet rapporteret efter markedsføringen for telmisartan

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering forventes at være som ved unormal høj farmakologisk virkning. De mest udtalte symptomer ved telmisartan-overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Bradykardi, svimmelhed, stigning i serumkreatinin og akut nyresvigt er også blevet rapporteret. Overdosering med amlodipin kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og risiko for reflekt-takykardi. Udtalt og sandsynligvis forlænget systemisk hypotension til og med shock med dødelig udgang er set.

## Behandling

Patienten skal monitoreres nøje, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af den tid, der er gået siden indtagelse, samt af symptomernes sværhedsgrad. De anbefalede forholdsregler omfatter provokeret emesis og/eller ventrikelskylning. Aktivt kul kan være nyttigt til behandling af overdosering med både telmisartan og amlodipin.

Serumelektrolytter og -kreatinin skal monitoreres hyppigt. Hvis hypotension indtræder, skal patienten placeres i liggende stilling med hævede ekstremiteter, og der skal hurtigt gives salt- og væskeerstatning. Der skal iværksættes understøttende behandling.

Intravenøst calciumglyconat kan have en gavnlig effekt på ophævelsen af calciumkanalblokadens.

Ventrikelskylning kan være nyttig i nogle tilfælde. Hos raske frivillige har anvendelsen af aktivt kul i op til 2 timer efter administration af amlodipin 10 mg vist sig at reducere absorptions hastigheden af amlodipin.

Telmisartan og amlodipin fjernes ikke ved hæmodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler med virkning på renin-angiotensin-systemet, angiotensin II-receptorblokkere (ARB) og calciumantagonister. ATC-kode: C09DB04.

Twynsta kombinerer to antihypertensive stoffer med komplementære virkningsmekanismer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension: en angiotensin II-receptorantagonist, telmisartan, og en dihydropyridin-calciumantagonist, amlodipin.

Kombinationen af disse stoffer har en additiv antihypertensiv virkning ved at nedsætte blodtrykket i større grad end hver komponent alene.

Twynsta én gang dagligt giver en effektiv og konsistent nedsættelse af blodtrykket i hele dosisintervallet på 24 timer.

### Telmisartan

Telmisartan er en oralt aktiv og specifik angiotensin II-receptor (type AT<sub>1</sub>)-antagonist. Telmisartan flytter angiotensin II med meget høj affinitet fra dets proteinbindingssted på AT<sub>1</sub>-receptorundertypen, som er ansvarlig for de kendte virkninger af angiotensin II. Telmisartan udviser ikke nogen delvis agonistaktivitet på AT<sub>1</sub>-receptoren. Telmisartan binder AT<sub>1</sub>-receptoren selektivt. Bindingen opretholdes i lang tid. Telmisartan udviser ikke affinitet til andre receptorer, herunder AT<sub>2</sub> og andre mindre karakteriserede AT-receptorer. Funktionen af disse receptorer er ikke kendt, dette gælder også effekten af deres mulige overstimulering af angiotensin II, hvis niveau øges af telmisartan. Plasma-aldosteron-niveauerne sænkes af telmisartan. Telmisartan hæmmer ikke humant plasmarenin og blokerer heller ikke ionkanaler. Telmisartan hæmmer ikke angiotensin-konverterende enzym (kininase II), som også nedbryder bradykinin. Det forventes derfor ikke, at bradykinin-medierede bivirkninger potentielt.

En dosis på 80 mg telmisartan hæmmer næsten fuldstændigt en angiotensin II-fremkaldt blodtryksstigning. Den hæmmende virkning vedvarer i mere end 24 timer og er stadig målbar i op til 48 timer.

Efter den første dosis telmisartan indtræder den antihypertensive aktivitet gradvist inden for 3 timer. Den maksimale reduktion i blodtryk opnås generelt 4 til 8 uger efter behandlingsstart og fastholdes gennem langtidsbehandling.

Den antihypertensive virkning holder sig konstant i 24 timer efter dosering, hvilket også gælder de sidste 4 timer forud for næste dosis som vist ved døgnblodtryksmåling. Dette er bekræftet i placebokontrollerede kliniske studier, der blev foretaget på tidspunktet for maksimal effekt og umiddelbart forud for den næste dosis, hvor trough/peak ratio var over 80 % efter doser på 40 og 80 mg telmisartan. Tilsyneladende er der en tendens mod dosisafhængighed i forholdt til tid til tilbagevenden til baseline for det systoliske blodtryk. Data for diastolisk blodtryk er her inkonsistente.

Hos patienter med hypertension reducerer telmisartan både det systoliske og det diastoliske blodtryk uden at påvirke pulsen. Den nøjagtige virkningsmekanisme ved hvordan lægemidlets diuretiske og natriuretiske effekt medvirker til dets hypotensive aktivitet, er stadig ikke fuldstændig klarlagt. Telmisartans antihypertensive virkning er sammenlignelig med effekten af andre klasser af antihypertensiva (påvist i kliniske studier ved sammenligning af telmisartan med amlodipin, atenolol, enalapril, hydrochlorthiazid og lisinopril).

Ved pludseligt ophør af behandling med telmisartan vil blodtrykket over en periode på flere dage gradvist vende tilbage til værdierne fra før behandling uden der ses tegn på "rebound"-hypertension.

Forekomsten af tør hoste var signifikant lavere hos patienter, der blev behandlet med telmisartan, end hos patienter, der fik angiotensin-konverterende enzymhæmmere i kliniske studier med direkte sammenligning af de to antihypertensive behandlinger.

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebo-gruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebo-gruppen.

### Amlodipin

Amlodipin er en calciuminfluxhæmmer af dihydropyridin-gruppen (langsom kanalblokker eller calciumionantagonist), der hæmmer den transmembranale calciuminflux i hjerte og vaskulær glat muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskulatur, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Eksperimentielle data antyder, at amlodipin binder til både dihydropyridin- og ikke-dihydropyridin-bindingssteder. Amlodipin er relativt kar-selektiv og har en større virkning på vaskulære glatte muskelceller end på hjertemuskelceller.

Hos hypertensive patienter reduceres blodtrykket klinisk signifikant i alle døgnets 24 timer både i liggende og stående stilling efter 1 daglig dosis. På grund af den langsomt indsættende virkning er akut hypotension ikke et problem ved behandling med amlodipin.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske amlodipin-doser i en nedsat renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Amlodipin har ikke forårsaget metaboliske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider og er egnet til patienter med astma, diabetes og urinsyreigt.

Patienter med hjerteinsufficiens

Hæmodynamiske undersøgelser og trænings-baserede kontrollerede kliniske studier med hjerteinsufficiente patienter i NYHA-klasse II-IV har vist, at amlodipin ikke fremkalder klinisk forværring som målt ved træningstolerance, venstre ventrikels uddrivningsfraktion og klinisk symptomatologi.

Et placebokontrolleret studie (PRAISE) designet til at evaluere patienter i NYHA-klasse III-IV hjerteinsufficiens, som fik digoxin, diuretika og ACE-hæmmere, har vist, at amlodipin ikke medførte en forøget risiko for mortalitet eller kombineret mortalitet og morbiditet hos patienter med hjerteinsufficiens.

I et langtids, follow-up, placebokontrolleret studie (PRAISE-2) med amlodipin hos hjerteinsufficiente patienter i NYHA-klasse III og IV uden kliniske symptomer eller objektive fund, der tydede på underliggende iskæmisk sygdom, som fik stabile doser af ACE-hæmmere, digitalis og diuretika, havde amlodipin ingen virkning på den totale kardiovaskulære mortalitet. I den samme population blev amlodipin associeret med et øget antal indberetninger af lungeødem.

#### Telmisartan/amlodipin

I et 8-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, faktisk, parallelgruppe-, multicenterstudie med 1.461 patienter med let til svær hypertension (gennemsnitligt DBP siddende  $\geq 95$  og  $\leq 119$  mmHg) resulterede behandling med enhver Twynsta kombination i signifikant større reduktion af diastolisk og systolisk blodtryk og bedre blodtrykskontrol sammenlignet med monoterapi med de to aktive stoffer.

Twynsta viste dosisrelateret reduktion i systolisk/diastolisk blodtryk i de terapeutiske dosisintervaller -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) og -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reduktion af det diastoliske blodtryk til  $< 90$  mmHg sås hos henholdsvis 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % 85,3 % af patienterne. Værdierne er justeret for baseline og ophavsland.

Størst antihypertensiv virkning sås inden for 2 uger efter behandlingsstart.

32,7 - 51,8 % patienter i en delgruppe med 1.050 moderat til svært hypertensive patienter (DBP  $\geq 100$  mmHg), responderede i tilstrækkelig grad på monoterapi med enten telmisartan eller amlodipin. De observerede gennemsnitlige ændringer i systolisk/diastolisk blodtryk set ved kombinationsbehandling indeholdende amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg med 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg med 80 mg/5 mg) var lig med eller større end de reduktioner set med amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg), og var forbundet med signifikant lavere frekvens af ødem (1,4 % med 40 mg/5 mg; 0,5 % med 80 mg/5 mg; 17,6 % med amlodipin 10 mg).

Automatiseret døgnblodtryksmåling (ABPM) hos en delgruppe på 562 patienter bekræftede de resultater, der blev set for reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk på klinikken som konsistente over hele dosisintervallet på 24 timer.

I et yderligere randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret, parallelgruppe, multicenterstudie fik 1.097 let til svær hypertensive patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 5 mg, Twynsta (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller amlodipin alene (5 mg eller 10 mg). Efter 8 ugers behandling var hver af kombinationsbehandlingerne statistisk signifikant overlegen amlodipin som monoterapi, for så vidt angik reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg over for -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg og 10 mg). Der blev tillige set en bedre blodtrykskontrol af diastolisk blodtryk sammenlignet med monoterapi (56,7 %, 63,8 % med henholdsvis 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg over for 42 %, 56,7 % med amlodipin henholdsvis 5 mg og 10 mg). Frekvensen af forekomst af ødem var signifikant lavere med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg end med amlodipin 10 mg (4,4 % versus 24,9 %).

I et andet randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret, parallelgruppe, multicenterstudie fik i alt 947 let til svært hypertensive patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 10 mg,



Twynsta (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller amlodipin alene (10 mg). Efter 8 ugers behandling var hver af kombinationerne statistisk signifikant overlegen amlodipin som monoterapi, for så vidt angik reduktion af diastolisk og systolisk blodtryk (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg over for -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg). Der blev tillige set højere normaliseringsrater for diastolisk blodtryk sammenlignet med monoterapi (63,7 %, 66,5 % med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg over for 51,1 % med amlodipin 10 mg).

I to tilsvarende åbne, langtids, follow-up studier gennemført over yderligere 6 måneder, blev virkningen af Twynsta fastholdt i hele studieperioden. Yderligere blev det påvist, at hos nogle patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med Twynsta 40 mg/10 mg, blev blodtrykket yderligere reduceret ved optitrering til Twynsta 80 mg/10 mg.

Den samlede incidens af bivirkninger ved Twynsta i det kliniske studieprogram var lav, idet kun 12,7 % af de behandlede patienter oplevede bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger var perifert ødem og svimmelhed, se også pkt. 4.8. De rapporterede bivirkninger var i overensstemmelse med de forventede bivirkninger fra sikkerhedsprofilen for komponenterne telmisartan og amlodipin. Ingen nye eller sværere bivirkninger blev observeret. De ødemrelaterede hændelser (perifert ødem, udbredt ødem og ødem) var konsistent lavere hos patienter, der fik Twynsta, end hos patienter, der modtog amlodipin 10 mg. I studiet med faktisk design var ødemfrekvensen 1,3 % med Twynsta 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8 % med Twynsta 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4 % med amlodipin 10 mg. Hos patienter, der fik amlodipin 5 mg, og som ikke var kontrollerede, var ødemfrekvensen 4,4 % for 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9 % for amlodipin 10 mg.

Den antihypertensive virkning af Twynsta var den samme uanset alder og køn, og den var ens hos patienter med og uden diabetes.

Twynsta er ikke undersøgt i andre patientgrupper end med hypertension. Telmisartan er blevet undersøgt i et stort resultatstudie hos 25.620 patienter med høj risiko for hjerte-kar-sygdom (ONTARGET). Amlodipin er undersøgt hos patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararteriesygdom.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Twynsta i alle undergrupper af den pædiatriske population med hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

#### Farmakokinetik for fastdosiskombination

Absorptionshastighed og -grad for Twynsta er ækvivalent med telmisartans og amlodipins biotilgængelighed, når de gives som individuelle tabletter.

#### Absorption

Telmisartan absorberes hurtigt, selvom den absorberede mængde varierer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed for telmisartan er ca. 50 %. Når telmisartan tages sammen med mad, varierer reduktion i arealet under plasmakoncentrationskurven ( $AUC_{0-\infty}$ ) fra ca. 6 % (40 mg-dosis) til ca. 19 % (160 mg-dosis). 3 timer efter administration er plasmakoncentrationerne ens, uanset om telmisartan tages fastende eller sammen med føde.

Amlodipin absorberes godt efter oral indgift af terapeutiske doser, og der opnås maksimale blodkoncentrationer 6-12 timer efter indgift. Den absolutte biotilgængelighed er estimeret til at være mellem 64 % og 80 %. Biotilgængeligheden af amlodipin er upåvirket af fødeindtagelse.

#### Fordeling

Telmisartan er i høj grad bundet til plasmaprotein (>99,5 %), hovedsagelig albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Det tilsyneladende steady state-fordelingsvolumen ( $V_{dss}$ ) er ca. 500 l.

Fordelingsvolumen for amlodipin er ca. 21 l/kg. *In vitro*-undersøgelser har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner hos hypertensive patienter.

#### Biotransformation

Telmisartan metaboliseres ved konjugation til glucuronidet af modersubstansen. Der er ikke set nogen farmakologisk aktivitet fra konjugatet.

Amlodipin metaboliseres i vid udstrækning til inaktive metabolitter (ca. 90 %) i leveren.

#### Elimination

Telmisartan er karakteriseret ved en biekspontiel faldende farmakokinetik med en terminal eliminationshalveringstid på >20 timer. Den maksimale plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) og i mindre grad arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) stiger disproportionalt med dosis. Der er ingen tegn på klinisk relevant akkumulering af telmisartan, når det tages i den anbefalede dosis. Plasmakoncentrationerne var højere hos kvinder end hos mænd uden relevant påvirkning af effekten.

Telmisartan udskilles efter oral (og intravenøs) administration næsten udelukkende med fæces, hovedsageligt som uomdannet stof. Kumulativ urinudskillelse er <1 % af dosis. Total plasma-clearance ( $Cl_{tot}$ ) er høj (ca. 1.000 ml/min) sammenlignet med hepatiske blodgennemstrømning (omkring 1.500 ml/min).

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma med en terminal eliminationshalveringstid på ca. 30 til 50 timer konsistent med dosering én gang dagligt. Steady-state koncentration nås efter kontinuerlig administration i 7-8 dage. 10 % uomdannet amlodipin og 60 % af amlodipin-metabolitterne udskilles i urinen.

#### Linearitet/non-linearitet

Den lille reduktion i AUC for telmisartan forventes ikke at påvirke den terapeutiske virkning. Der er ikke noget lineært forhold mellem doser og plasmaniveauer.  $C_{max}$  og i mindre grad AUC stiger disproportionalt ved doser over 40 mg.

Amlodipin udviser lineær farmakokinetik.

#### Pædiatrisk population (under 18 år)

Der er ingen farmakokinetiske data for den pædiatriske population.

#### Køn

For telmisartan blev set forskelle i plasmakoncentrationer, idet  $C_{max}$  og AUC for kvinder var henholdsvis ca. 3 og 2 gange højere end for mænd.

#### Ældre

For telmisartan er der ingen forskel i farmakokinetik hos unge og ældre patienter. For amlodipin var tiden, der går før den maksimale plasmakoncentration er opnået, ens hos ældre og yngre patienter. Amlodipins clearance har tendens til at falde hos ældre patienter, hvilket resulterer i øget AUC og øget eliminationshalveringstid.

#### Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let til moderat og svært nedsat nyrefunktion, blev der observeret fordobling af plasmakoncentrationen af telmisartan. For patienter med nyreinsufficiens og som var i dialyse, blev der dog observeret lavere plasmakoncentrationer. Hos patienter med nyreinsufficiens er telmisartan i høj grad bundet til plasmaprotein og det kan ikke fjernes ved dialyse. Eliminationshalveringstiden ændres ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion har ikke nogen signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik.

#### Nedsat leverfunktion

I farmakokinetiske studier var den absolutte biotilgængelighed af telmisartan hos patienter med nedsat leverfunktion øget med op til næsten 100 %. Eliminationshalveringstiden ændres ikke hos patienter med

nedsat nyrefunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin hvilket medfører en stigning i AUC på ca. 40-60 %.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Da de non-kliniske toksicitetsprofiler for telmisartan og amlodipin ikke er overlappende, forventedes ingen forværring i toksiciteten ved kombinationsbehandling. Dette er bekræftet i et subkronisk (13-ugers) toksikologisk studie i rotter, hvor dosisniveauer på 3,2/0,8, 10/2,5 og 40/10 mg/kg telmisartan og amlodipin blev testet.

Non-kliniske data for komponenterne i denne fastdosiskombination er angivet nedenfor.

#### Telmisartan

I non-kliniske sikkerhedsstudier medførte doser, hvor eksponeringen var sammenlignelig med den i det kliniske terapeutiske område, fandt man reduktion af røde blodcelleparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), ændringer i den renale hæmodynamik (forhøjet carbamid-niveau og kreatinin) såvel som forhøjet serumkalium hos normotensive dyr. Hos hunde sås tubulær dilatation af nyrerne og atrofi. Skader på ventrikelslimhinder (erosion, ulcus eller inflammation) sås hos rotter og hunde. Disse farmakologisk-medierede uønskede virkninger, som er kendt fra non-kliniske studier med både ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister, blev forebygget ved oralt saltvandstilskud. Hos begge arter sås øget plasma-reninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi af de renale juxtaglomerulære celler. Disse forandringer, som også udgør en klassevirkning af ACE-hæmmere og andre angiotensin II-receptorantagonister, synes ikke at have klinisk betydning.

Der er ikke blevet observeret nogen tydelige tegn på teratogenicitet. Ved toksiske doser af telmisartan blev der imidlertid observeret en virkning på den postnatale udvikling af afkommet, såsom lavere legemsvægt og forsinket åbning af øjnene.

Der var ingen tegn på mutagenicitet og relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og heller ingen tegn på karcinogenicitet hos rotter og mus.

#### Amlodipin

##### *Reproduktionstoksikologi*

Reproduktionsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødselsvarighed og nedsat overlevelse af unger ved doser, som er ca. 50 gange større end den maksimalt anbefalede dosis til mennesker, baseret på mg/kg.

##### *Fertilitetshæmning*

Der var ingen effekt på fertiliteten hos rotter, der blev behandlet peroralt med amlodipinmaleat (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) i doser på op til 10 mg amlodipin/kg/dag (ca. 8 gange\* den maksimalt anbefalede humane dosis på 10 mg/dag udtrykt i mg/m<sup>2</sup>).

I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage ved en dosis, der var sammenlignelig med den humane dosis baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma, samt en reduktion i spermdensitet og i antallet af modne spermatismer og Sertoli-celler.

##### *Karcinogenese, mutagenese*

Rotter og mus, der blev behandlet med amlodipin i kosten i 2 år ved koncentrationer, der blev beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen evidens for karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus svarende til, og for rotter 2 gange den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg udtrykt i mg/m<sup>2</sup>) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter. Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger, hverken på gen- eller kromosomniveau.

\*Baseret på en patientvægt på 50 kg

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Kolloid vandfri silica  
Brilliant blue FCF (E133)  
Sort jernoxid (E172)  
Gul jernoxid (E172)  
Magnesiumstearat  
Majsstivelse  
Meglumin  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Povidon K25  
Prægelatineret stivelse (fremstillet af majsstivelse)  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.  
Tag tabletterne ud af blisteren kort før administration.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/aluminium-blister (PA/Al/PVC/Al) i æske indeholdende 14, 28, 56, 98 tabletter, eller perforerede enkelt-dosis-aluminium/aluminium-blister (PA/Al/PVC/Al) i æske indeholdende 30 x 1, 90 x 1 tabletter, og multipakninger indeholdende 360 (4 pakninger med 90 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 07. oktober 2010

Dato for seneste fornyelse: 20. august 2015

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 168,64 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

Blå og hvide ovale tolagstabletter ca. 14 mm lange, præget med produktkoden A2 og firmalogo på den hvide side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension hos voksne:

#### Tillægsbehandling

Twynsta 40 mg/10 mg er indiceret til voksne, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med 10 mg amlodipin alene.

#### Erstatningsbehandling

Voksne patienter, der får telmisartan og amlodipin fra separate tabletter, kan i stedet få Twynsta tabletter, der indeholder de samme doser af komponenterne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Den anbefalede dosis af dette lægemiddel er én tablet dagligt.

Den maksimale anbefalede dosis er én tablet 80 mg telmisartan/10 mg amlodipin pr. dag. Dette lægemiddel er indiceret til langtidsbehandling.

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice anbefales ikke, da biotilgængeligheden kan øges hos nogle patienter, hvilket kan resultere i en kraftigere blodtryksreduktion (se pkt. 4.5).

#### Tillægsbehandling

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter kan administreres til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med 10 mg amlodipin alene.

Individuel dosistitrering med komponenterne (dvs. amlodipin og telmisartan) anbefales, før der skiftes til den faste dosiskombination. I tilfælde, hvor det er klinisk relevant, kan det overvejes at skifte direkte fra monoterapi til den faste kombination.

Patienter i behandling med 10 mg amlodipin, som oplever en hvilken som helst dosisbegrænsende bivirkning såsom ødem, kan skiftes til Twynsta 40 mg/5 mg én gang dagligt og dermed få reduceret amlodipin-dosen, uden at det samlede forventede antihypertensive respons reduceres.

#### Erstatningsbehandling

Patienter, der får telmisartan og amlodipin fra separate tabletter, kan i stedet én gang dagligt få Twynsta tabletter, der indeholder de samme doser af komponenterne i én tablet.

#### Ældre (> 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos den ældre population. Der er kun meget begrænset viden om behandling af meget ældre patienter.

Normale amlodipin-dosisregimer anbefales til ældre, men dosis skal forhøjes med forsigtighed (se pkt. 4.4).

#### Nedsat nyrefunktion

Der er begrænsede data for patienter med svært nedsat nyrefunktion eller som er i hæmodialyse. Der skal udvises forsigtighed ved brug af telmisartan/amlodipin til sådanne patienter, da amlodipin og telmisartan ikke kan fjernes ved dialyse (se også pkt. 4.4).

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

#### Nedsat leverfunktion

Twynsta er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Der skal udvises forsigtighed ved brug af telmisartan/amlodipin til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Dosis af telmisartan bør ikke overstige 40 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4).

#### Pædiatrisk population

Telmisartan/amlodipins sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Oral anvendelse.

Twynsta kan tages sammen med mad eller uden mad. Det anbefales at tage Twynsta med væske.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer, dihydropyridinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Graviditet i andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Biliære obstruktive lidelser og svært nedsat leverfunktion
- Shock (herunder kardiogent shock)
- Obstruktion i udløbet fra venstre ventrikel (f.eks. aortastenose i svær grad)
- Hæmodynamisk ustabil hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt

Samtidig brug af telmisartan/amlodipin og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se pkt. 4.5 og 5.1).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør skifte til en alternativ antihypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet, medmindre behandling med angiotensin II-receptorantagonister sker på tvingende indikation. Ved konstateret graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister stoppes øjeblikkeligt, og hvis det er nødvendigt bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

### Nedsat leverfunktion

Telmisartan udskilles overvejende med galden. Nedsat clearance kan forventes hos patienter med biliære obstruktive forstyrrelser eller nedsat leverfunktion.

Halveringstiden for amlodipin er forlænget, og AUC-værdierne er højere for patienter med nedsat leverfunktion; dosisbefalinger er ikke fastlagt. Amlodipin bør derfor påbegyndes i den lave ende af doseringsintervallet, og der bør udvises forsigtighed, både med den indledende behandling, og når dosis forhøjes.

Der skal udvises forsigtighed ved administration af telmisartan/amlodipin til disse patienter.

### Renovaskulær hypertension

Når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller patienter med stenose af arterien til den eneste fungerende nyre, behandles med lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS), er der en øget risiko for svær hypotension og nyresvigt.

### Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Periodisk monitorering af kalium- og kreatininniveauerne i serum anbefales, når telmisartan/amlodipin bruges til patienter med nedsat nyrefunktion. Der er ingen data for anvendelse af telmisartan/amlodipin hos patienter, som kort tid forinden har fået foretaget en nyretransplantation. Telmisartan og amlodipin kan ikke fjernes ved dialyse.

### Intravaskulær hypovolæmi

Især efter den første dosis kan symptomatisk hypotension forekomme hos patienter med væske- og/eller natriummangel som følge af behandling med højdosis-diuretika, saltfattig kost, diarré eller opkastning. De nævnte tilstande bør afhjælpes før indgivelse af telmisartan. Ved hypotension i forbindelse med telmisartan/amlodipin bør patienten placeres i liggende stilling, og om nødvendigt gives intravenøs infusion af isotonisk saltvand. Behandlingen kan fortsættes, når blodtrykket igen er blevet stabiliseret.

### Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt).

Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

### Andre tilstande med stimulering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende styres via aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. patienter med svær kongestiv hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), er set akut hypotension, hyperazotæmi, oliguri eller sjældent akut nyresvigt (se pkt. 4.8) i forbindelse med behandling med lægemidler, der påvirker dette system.

### Primær aldosteronisme

Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensiva, der virker ved hæmning af renin-angiotensinsystemet. Brug af telmisartan frarådes derfor.

### Aorta-og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati behandles med særlig forsigtighed som ved behandling med andre vasodilatorer.

### Ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt

Der er ingen data, som understøtter anvendelsen af telmisartan/amlodipin ved ustabil angina pectoris eller under og inden for en måned efter myokardieinfarkt.



### Patienter med hjerteinsufficiens

I et langtids, placebokontrolleret studie med amlodipin hos patienter med svær hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III og IV) var den rapporterede forekomst af pulmonært ødem højere i gruppen behandlet med amlodipin end i placebogruppen (se pkt. 5.1). Derfor skal patienter med hjerteinsufficiens behandles med forsigtighed.

Calciumkanalblokkere, herunder amlodipin, skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kongestiv hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

### Diabetespatienter, som behandles med insulin eller antidiabetika

Hos disse patienter kan hypoglykæmi forekomme under behandling med telmisartan. Passende monitorering af blodglucose bør overvejes, og dosisjustering af insulin eller antidiabetika kan være påkrævet.

### Hyperkaliæmi

Brugen af lægemidler, der kan påvirke renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan medføre hyperkaliæmi. Hyperkaliæmi kan medføre døden hos ældre patienter, patienter med nyresvigt, diabetespatienter, patienter, der samtidig bliver behandlet med andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauet og/eller patienter med hændelser, der opstår under forløbet.

Før initiering af samtidig brug af lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, skal benefit/risk- forholdet vurderes.

De vigtigste risikofaktorer for hyperkaliæmi, der skal overvejes, er:

- Diabetes mellitus, nedsat nyrefunktion, alder (> 70 år).
- Kombination med ét eller flere andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, og/eller med kaliumtilskud. Lægemidler eller terapeutiske klasser af lægemidler, der kan fremprovokere hyperkaliæmi, er kaliumholdige salterstatninger, kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister, nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er, herunder selektive COX-2-hæmmere), heparin, immunosuppressiva (ciclosporin eller tacrolimus) og trimethoprim.
- Hændelser, der opstår under forløbet, særligt dehydrering, akut hjertedekompensation, metabolisk acidose, forværret nyrefunktion, pludselig forværring af nyretilstanden (f.eks. infektionssygdomme), cellededbrydning (f.eks. akut iskæmi i ekstremiteter, rabdomyolyse, omfattende trauma).

Hos disse patienter bør kaliumniveauet i serum monitoreres tæt (se pkt. 4.5).

### Ældre patienter

En dosisforhøjelse af amlodipin skal udføres med forsigtighed hos ældre patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Sorbitol

Hver tablet indeholder 168,64 mg sorbitol (E 420).

### Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### Andet

For kraftig nedsættelse af blodtryk hos patienter med iskæmisk kardiomyopati eller iskæmisk hjertekarsygdom kan, som ved andre antihypertensiva, medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke i de kliniske studier observeret nogen interaktioner mellem de to komponenter i denne fastdosis kombination.

### Interaktioner associeret til kombinationen

Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier.

#### Bør tages i betragtning ved samtidig brug

##### *Andre antihypertensiva*

Den blodtryks-sænkende virkning ved telmisartan/amlodipin kan øges ved samtidig brug med andre antihypertensiva.

##### *Lægemidler med blodtryks-sænkende potentiale*

Baseret på de farmakologiske egenskaber kan f.eks. lægemidlerne baclofen, amifostin, antipsykotika eller antidepressiva forventes at forstærke de hypotensive virkninger af alle antihypertensiva, herunder dette lægemiddel. Desuden kan ortostatisk hypotension forværres ved indtagelse af alkohol.

##### *Kortikosteroider (systemisk administrationsvej)*

Reduktion af den antihypertensive virkning.

### Interaktioner associeret til telmisartan

#### Samtidig brug, der frarådes

##### *Kaliumbesparende diuretika eller kaliumtilskud*

Angiotensin II-receptorantagonister såsom telmisartan svækker det diuretisk inducerede kaliumtab. Kaliumbesparende diuretika f.eks. spironolacton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger kan medføre en signifikant stigning i serumkalium. Hvis samtidig brug er indiceret på grund af dokumenteret hypokaliæmi, skal de bruges med forsigtighed og med hyppig monitorering af serumkalium.

##### *Lithium*

Der er rapporteret om reversibel forøgelse af serumlithiumkoncentrationer og toksicitet ved administration af lithium samtidig med angiotensin-konverterende enzymhæmmere og med angiotensin II-receptorantagonister, herunder telmisartan. Hvis det viser sig nødvendigt at bruge kombinationen, anbefales det at monitorere serumlithiumniveauerne nøje.

##### *Andre antihypertensiva der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)*

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren, er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

#### Samtidig brug, der kræver forsigtighed

##### *Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler*

NSAID'er (dvs. acetylsalicylsyre ved antiinflammatoriske dosisregimer, COX-2-hæmmere og non-selektive NSAID'er) kan reducere den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorantagonister. Hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter eller ældre patienter med kompromitteret nyrefunktion) kan samtidig administration af angiotensin II-receptorantagonister og lægemidler, der hæmmer cyklooxygenase, resultere i yderligere forværring af nyrefunktionen, herunder muligvis akut nyresvigt, hvilket sædvanligvis er reversibelt. Ved administrering af kombinationen skal der derfor udvises forsigtighed, særligt hos ældre. Patienterne bør være tilstrækkeligt hydrerede, og det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen ved initiering og herefter periodisk.

### *Ramipril*

I et studie medførte samtidig administration af telmisartan og ramipril en stigning i  $AUC_{0-24}$  og  $C_{max}$  for ramipril og ramiprilat på op til 2,5 gange. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

### *Samtidig brug, der skal tages i betragtning*

#### *Digoxin*

Ved samtidig administration af telmisartan og digoxin sås stigning i medianværdien for maksimal plasmakonzentration af digoxin (49 %) og minimal plasmakonzentration (20 %). Ved opstart, justering og seponering af telmisartan skal digoxinniveauet monitoreres for at holde plasmakonzentrationen inden for det terapeutiske område.

### Interaktioner associeret med amlodipin

#### *Samtidig brug, der kræver forsigtighed*

##### *CYP3A4-hæmmere*

Anvendelse af amlodipin sammen med potente eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller claritromycin, verapamil eller diltiazem) kan føre til en signifikant øget eksponering over for amlodipin, og føre til en forhøjet risiko for hypotension. Den kliniske tolkning af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udpræget hos ældre. Der kan derfor være behov for klinisk monitorering og dosisjustering.

##### *CYP3A4-induktorer*

Ved samtidig brug af kendte CYP3A4-induktorer kan plasmakonzentrationen af amlodipin variere. Blodtrykket bør derfor monitoreres, og dosisjustering overvejes, både under og efter samtidig brug af andre lægemidler især kraftige CYP3A4-inducerende stoffer (f.eks. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

##### *Dantrolen (infusion)*

Hos dyr observeres der dødelig ventrikelflimmer og kardiovaskulært kollaps forbundet med hyperkaliæmi efter administration af verapamil og intravenøs dantrolen. På grund af risikoen for hyperkaliæmi anbefales det at undgå samtidig administration af calciumkanalblokkere, såsom amlodipin, hos patienter, der er modtagelige for malign hypertermi, og i behandlingen af malign hypertermi.

##### *Grapefrugt og grapefrugtjuice*

Administration af Twynsta sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice anbefales ikke da biotilgængeligheden kan øges hos visse patienter og resultere i en forstærket blodtrykssænkende virkning.

### *Samtidig brug, der skal tages i betragtning*

##### *Tacrolimus*

Ved samtidig behandling med amlodipin og tacrolimus er der risiko for øgede tacrolimus blodkoncentrationer. Denne interaktionsmekanisme er ikke fuldt klarlagt. For at undgå toksicitet af tacrolimus er overvågning af tacrolimus blodkoncentrationer samt en justering af tacrolimus dosis, når det er relevant, påkrævet.

##### *Ciclosporin*

Der er ikke udført interaktionsstudier med ciclosporin og amlodipin hos raske frivillige eller andre grupper, med undtagelse af nyretransplanterede patienter, hvor stigninger (gennemsnitlig 0 %-40 %) i den variable trough koncentration af ciclosporin blev observeret. Overvågning af ciclosporinniveauerne i nyretransplanterede patienter behandlet med amlodipin, bør overvejes og ciclosporin dosis nedsættes.

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

mTOR-hæmmere, såsom sirolimus, temsirolimus og everolimus, er CYP3A-substrater. Amlodipin er en svag CYP3A-hæmmer. Med samtidig brug af mTOR-hæmmere kan amlodipin øge eksponeringen over for mTOR-hæmmere.

### *Simvastatin*

Samtidig behandling med gentagne doser med 10 mg amlodipin og 80 mg simvastatin resulterede i en øget eksponering for simvastatin med op til 77 % sammenlignet med simvastatin alene. Til patienter i behandling med amlodipin bør dosis af simvastatin derfor begrænses til 20 mg dagligt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af telmisartan/amlodipin til gravide kvinder. Der er ikke udført undersøgelser af reproduktionstoksicitet i dyrestudier med telmisartan/amlodipin.

### *Telmisartan*

Brug af angiotensin II-receptorantagonister frarådes i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Brug af angiotensin II-receptorantagonister er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dyreforsøg med telmisartan har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Der er ikke afgørende epidemiologisk bevis for risikoen for teratogenicitet efter eksponering over for ACE-hæmmere i graviditetens første trimester, men en let øget risiko kan ikke udelukkes. Mens der ikke findes nogen kontrollerede epidemiologiske data for risikoen med angiotensin II-receptorantagonister, kan der eksistere lignende risici for denne lægemiddelklasse. Medmindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses for at være af afgørende betydning, bør patienter, der planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ antihypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet. Ved konstateret graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister stoppes øjeblikkeligt, og om nødvendigt bør en alternativ behandling påbegyndes.

Behandling med angiotensin II-receptorantagonist i andet og tredje trimester er kendt for at inducere føtotoksicitet hos mennesker (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er behandlet med angiotensin II-receptorantagonister fra graviditetens andet trimester, anbefales ultralydsundersøgelse af fostrets nyrefunktion og kranium.

Spædbørn, hvis mødre har taget angiotensin II-antagonister, skal observeres nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

### *Amlodipin*

Amlodipins sikkerhed under graviditet hos mennesker er ikke klarlagt.

I dyreforsøg blev der observeret reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3).

### Amning

Amlodipin udskilles i human mælk. Den andel af moderens dosis, der overføres til spædbarnet, er estimeret til at ligge i et interkvartilområde på 3-7 % med et maksimum på 15 %. Amlodipins virkning på spædbørn er ikke kendt.

Da der ikke er nogen viden vedrørende brugen af telmisartan under amning, frarådes brug af telmisartan/amlodipin, og alternative behandlinger med bedre dokumenterede sikkerhedsprofiler under amning foretrækkes, særligt under amning af en nyfødt eller et for tidligt født spædbarn.

### Fertilitet

Der er ingen data fra kontrollerede kliniske studier for fastdosiskombinationen eller for de enkelte aktive stoffer.

Der er ikke gennemført separate reproduktionstoksicitetsstudier med kombination af telmisartan og amlodipin.

I de prækliniske studier blev der ikke observeret nogen virkninger af telmisartan på fertiliteten hos hanner eller hunner.

Hos nogle patienter, der blev behandlet med calciumkanalblokkere, er der blevet rapporteret reversible biokemiske ændringer i hovedet af spermatozoer. Kliniske data er utilstrækkelige, hvad angår den mulige virkning af amlodipin på fertiliteten. I et rottestudie blev der fundet bivirkninger på fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Twynsta påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal dog oplyses om, at de kan opleve bivirkninger såsom synkope, døsighed, svimmelhed eller vertigo under behandlingen (se pkt. 4.8). Derfor skal det anbefales, at der udvises forsigtighed, når patienten fører et motorkøretøj eller betjener maskiner. Patienter, der oplever disse bivirkninger, skal undgå at foretage sig ting, der er potentielt farlige, såsom at føre et motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Opsummering af sikkerhedsprofilen

De almindeligste uønskede hændelser omfatter svimmelhed og perifere ødemer. Alvorlig synkope er set i sjældne tilfælde (mindre end 1 tilfælde pr. 1.000 patienter).

Tidligere rapporterede bivirkninger for hvert af komponenterne (telmisartan eller amlodipin) kan ligeledes være mulige bivirkninger ved Twynsta, selvom de ikke er observeret i kliniske studier eller efter markedsføring.

#### Tabel med liste over bivirkninger

Sikkerheden og tolerabiliteten ved brug af Twynsta er blevet evalueret i fem kontrollerede kliniske studier med over 3.500 patienter, hvoraf over 2.500 modtog telmisartan i kombination med amlodipin.

Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed ved anvendelse af følgende definition: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<b>Systemorgan-klasse</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Amlodipin</b>
<b><i>Infektioner og parasitære sygdomme</i></b>			
Ikke almindelige		øvre luftvejsinfektion inklusiv halsbetændelse og bihulebetændelse, urinvejsinfektion inklusiv cystitis	
Sjældne	cystitis	sepsis inklusiv fatal udfald <sup>1</sup>	
<b><i>Blod og lymfesystemet</i></b>			
Ikke almindelige		anæmi	
Sjældne		thrombocytopeni, eosinofili	
Meget sjældne			leukocytopeni, thrombocytopeni
<b><i>Immunsystemet</i></b>			
Sjældne		overfølsomhed, anafylaktisk reaktion	
Meget sjældne			overfølsomhed
<b><i>Metabolisme og ernæring</i></b>			
Ikke almindelige		hyperkaliæmi	
Sjældne		hypoglykæmi (hos diabetespatienter)	
Meget sjældne			hyperglykæmi
<b><i>Psykiske forstyrrelser</i></b>			
Ikke almindelige			humørsvingninger
Sjældne	depression, angst, søvnløshed		konfusion
<b><i>Nervesystemet</i></b>			
Almindelige	svimmelhed		
Ikke almindelige	døsighed, migræne, hovedpine, paræstesi		

Sjældne	synkope, perifer neuropati, hypæstesi, dysgeusi, tremor		
Meget sjældne			extrapyramidale syndromer, hypertoni
<b>Øjne</b>			
Almindelige			synsforstyrrelser (herunder diplopi)
Ikke almindelige			nedsat syn
Sjældne		synsforstyrrelser	
<b>Øre og labyrint</b>			
Ikke almindelige	vertigo		tinnitus
<b>Hjerte</b>			
Ikke almindelige	bradykardi, palpitationer		
Sjældne		takykardi	
Meget sjældne			myocardieinfarkt, arytmi, ventrikulær takykardi, atrieflimren
<b>Vaskulære sygdomme</b>			
Ikke almindelige	hypotension, ortostatisk hypotension, rødmen		
Meget sjældne			vaskulitis
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>			
Ikke almindelige	hoste	dyspnø	dyspnø, rhinitis
Meget sjældne	interstitiel lungesygdom <sup>3</sup>		
<b>Mave-tarm-kanalen</b>			
Almindelige			ændring i afføringsvaner (herunder diarré og forstoppelse)
Ikke almindelige	mavesmerter, diarré, nausea	luft i maven	

Sjældne	opkast, gingival hypertrofi, dyspepsi, mundtørhed	maveonde	
Meget sjældne			pankreatitis, gastritis
<b>Lever og galdeveje</b>			
Sjældne		abnormal leverfunktion, leversygdom <sup>2</sup>	
Meget sjældne			hepatitis, gulsot, forhøjede leverenzymtal (ofte som følge af cholestase)
<b>Hud og subkutane væv</b>			
Ikke almindelige	pruritus	Hyperhidrose	alopeci, purpura, misfarvning af huden, hyperhidrose
Sjældne	eksem, erytem, udslæt	angiødem (med fatal udgang), lægemiddeludslæt, toksisk hududslæt, nældefeber	
Meget sjældne			angiødem, erythema multiforme, nældefeber, eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom, lysfølsomhed
Ikke kendt			toksisk epidermal nekrolyse
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			
Almindelige			ankelhævelse
Ikke almindelige	arthralgi, muskelspasmer (kramper i benene), myalgi		



Sjældne	rygsmærter, smerter i ekstremiteterne (smerter i benene)	senesmerter (symptomer på senebetændelse)	
<b>Nyre og urinveje</b>			
Ikke almindelige		nedsat nyrefunktion Inklusiv akut nyresvigt	vandladningsproblemer, pollakisuri
Sjældne	natlig vandladning		
<b>Det reproduktive system og mammae</b>			
Ikke almindelige	erekttil dysfunktion		gynækomasti
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			
Almindelige	Perifert ødem		
Ikke almindelige	asteni, brystsmærter, træthed, ødemer		smerter
Sjældne	utilpashed	influenzalignende sygdom	
<b>Undersøgelser</b>			
Ikke almindelige	forhøjede leverenzymtal	forhøjet blodkreatinin	vægtøgning, vægttab
Sjældne	forhøjet urinsyre niveau i blodet	Forhøjet kreatininkinase i blodet, nedsat hæmoglobin	

<sup>1</sup>: hændelsen kan være en tilfældighed eller relateret til en endnu ukendt mekanisme

<sup>2</sup>: de fleste tilfælde af unormal leverfunktion/leversygdom rapporteret for telmisartan efter markedsføringen forekom hos japanske patienter. Japanske patienter har større sandsynlighed for at opleve disse bivirkninger.

<sup>3</sup>: tilfælde af interstitiel lungesygdom (predominant interstitiel lungebetændelse og eosinofil lungebetændelse) er blevet rapporteret efter markedsføringen for telmisartan

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering forventes at være som ved unormal høj farmakologisk virkning. De mest udtalte symptomer ved telmisartan-overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Bradykardi, svimmelhed, stigning i serumkreatinin og akut nyresvigt er også blevet rapporteret. Overdosering med amlodipin kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og risiko for reflekt-takykardi. Udtalt og sandsynligvis forlænget systemisk hypotension til og med shock med dødelig udgang er set.

## Behandling

Patienten skal monitoreres nøje, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af den tid, der er gået siden indtagelse, samt af symptomernes sværhedsgrad. De anbefalede forholdsregler omfatter provokeret emesis og/eller ventrikelskylning. Aktivt kul kan være nyttigt til behandling af overdosering med både telmisartan og amlodipin.

Serumelektrolytter og -kreatinin skal monitoreres hyppigt. Hvis hypotension indtræder, skal patienten placeres i liggende stilling med hævede ekstremiteter, og der skal hurtigt gives salt- og væskeerstatning. Der skal iværksættes understøttende behandling.

Intravenøst calciumglyconat kan have en gavnlig effekt på ophævelsen af calciumkanalblokadens.

Ventrikelskylning kan være nyttig i nogle tilfælde. Hos raske frivillige har anvendelsen af aktivt kul i op til 2 timer efter administration af amlodipin 10 mg vist sig at reducere absorptions hastigheden af amlodipin.

Telmisartan og amlodipin fjernes ikke ved hæmodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler med virkning på renin-angiotensin-systemet, angiotensin II-receptorblokkere (ARB) og calciumantagonister. ATC-kode: C09DB04.

Twynsta kombinerer to antihypertensive stoffer med komplementære virkningsmekanismer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension: en angiotensin II-receptorantagonist, telmisartan, og en dihydropyridin-calciumantagonist, amlodipin.

Kombinationen af disse stoffer har en additiv antihypertensiv virkning ved at nedsætte blodtrykket i større grad end hver komponent alene.

Twynsta én gang dagligt giver en effektiv og konsistent nedsættelse af blodtrykket i hele dosisintervallet på 24 timer.

### Telmisartan

Telmisartan er en oralt aktiv og specifik angiotensin II-receptor (type AT<sub>1</sub>)-antagonist. Telmisartan flytter angiotensin II med meget høj affinitet fra dets proteinbindingssted på AT<sub>1</sub>-receptorundertypen, som er ansvarlig for de kendte virkninger af angiotensin II. Telmisartan udviser ikke nogen delvis agonistaktivitet på AT<sub>1</sub>-receptoren. Telmisartan binder AT<sub>1</sub>-receptoren selektivt. Bindingen opretholdes i lang tid. Telmisartan udviser ikke affinitet til andre receptorer, herunder AT<sub>2</sub> og andre mindre karakteriserede AT-receptorer. Funktionen af disse receptorer er ikke kendt, dette gælder også effekten af deres mulige overstimulering af angiotensin II, hvis niveau øges af telmisartan. Plasma-aldosteron-niveauerne sænkes af telmisartan. Telmisartan hæmmer ikke humant plasmarenin og blokerer heller ikke ionkanaler. Telmisartan hæmmer ikke angiotensin-konverterende enzym (kininase II), som også nedbryder bradykinin. Det forventes derfor ikke, at bradykinin-medierede bivirkninger potentielt.

En dosis på 80 mg telmisartan hæmmer næsten fuldstændigt en angiotensin II-fremkaldt blodtryksstigning. Den hæmmende virkning vedvarer i mere end 24 timer og er stadig målbar i op til 48 timer.

Efter den første dosis telmisartan indtræder den antihypertensive aktivitet gradvist inden for 3 timer. Den maksimale reduktion i blodtryk opnås generelt 4 til 8 uger efter behandlingsstart og fastholdes gennem langtidsbehandling.

Den antihypertensive virkning holder sig konstant i 24 timer efter dosering, hvilket også gælder de sidste 4 timer forud for næste dosis som vist ved døgnblodtryksmåling. Dette er bekræftet i placebokontrollerede kliniske studier, der blev foretaget på tidspunktet for maksimal effekt og umiddelbart forud for den næste dosis, hvor trough/peak ratio var over 80 % efter doser på 40 og 80 mg telmisartan. Tilsyneladende er der en tendens mod dosisafhængighed i forholdt til tid til tilbagevenden til baseline for det systoliske blodtryk. Data for diastolisk blodtryk er her inkonsistente.

Hos patienter med hypertension reducerer telmisartan både det systoliske og det diastoliske blodtryk uden at påvirke pulsen. Den nøjagtige virkningsmekanisme ved hvordan lægemidlets diuretiske og natriuretiske effekt medvirker til dets hypotensive aktivitet, er stadig ikke fuldstændig klarlagt. Telmisartans antihypertensive virkning er sammenlignelig med effekten af andre klasser af antihypertensiva (påvist i kliniske studier ved sammenligning af telmisartan med amlodipin, atenolol, enalapril, hydrochlorthiazid og lisinopril).

Ved pludseligt ophør af behandling med telmisartan vil blodtrykket over en periode på flere dage gradvist vende tilbage til værdierne fra før behandling uden der ses tegn på "rebound"-hypertension.

Forekomsten af tør hoste var signifikant lavere hos patienter, der blev behandlet med telmisartan, end hos patienter, der fik angiotensin-konverterende enzymhæmmere i kliniske studier med direkte sammenligning af de to antihypertensive behandlinger.

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebo-gruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebo-gruppen.

### Amlodipin

Amlodipin er en calciuminfluxhæmmer af dihydropyridin-gruppen (langsom kanalblokker eller calciumionantagonist), der hæmmer den transmembranale calciuminflux i hjerte og vaskulær glat muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskulatur, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Eksperimentielle data antyder, at amlodipin binder til både dihydropyridin- og ikke-dihydropyridin-bindingssteder. Amlodipin er relativt kar-selektiv og har en større virkning på vaskulære glatte muskelceller end på hjertemuskelceller.

Hos hypertensive patienter reduceres blodtrykket klinisk signifikant i alle døgnets 24 timer både i liggende og stående stilling efter 1 daglig dosis. På grund af den langsomt indsættende virkning er akut hypotension ikke et problem ved behandling med amlodipin.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske amlodipin-doser i en nedsat renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Amlodipin har ikke forårsaget metaboliske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider og er egnet til patienter med astma, diabetes og urinsyreigt.

Patienter med hjerteinsufficiens

Hæmodynamiske undersøgelser og trænings-baserede kontrollerede kliniske studier med hjerteinsufficiente patienter i NYHA-klasse II-IV har vist, at amlodipin ikke fremkalder klinisk forværring som målt ved træningstolerance, venstre ventrikels uddrivningsfraktion og klinisk symptomatologi.

Et placebokontrolleret studie (PRAISE) designet til at evaluere patienter i NYHA-klasse III-IV hjerteinsufficiens, som fik digoxin, diuretika og ACE-hæmmere, har vist, at amlodipin ikke medførte en forøget risiko for mortalitet eller kombineret mortalitet og morbiditet hos patienter med hjerteinsufficiens.

I et langtids, follow-up, placebokontrolleret studie (PRAISE-2) med amlodipin hos hjerteinsufficiente patienter i NYHA-klasse III og IV uden kliniske symptomer eller objektive fund, der tydede på underliggende iskæmisk sygdom, som fik stabile doser af ACE-hæmmere, digitalis og diuretika, havde amlodipin ingen virkning på den totale kardiovaskulære mortalitet. I den samme population blev amlodipin associeret med et øget antal indberetninger af lungeødem.

#### Telmisartan/amlodipin

I et 8-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, faktisk, parallelgruppe-, multicenterstudie med 1.461 patienter med let til svær hypertension (gennemsnitligt DBP siddende  $\geq 95$  og  $\leq 119$  mmHg) resulterede behandling med enhver Twynsta kombination i signifikant større reduktion af diastolisk og systolisk blodtryk og bedre blodtrykskontrol sammenlignet med monoterapi med de to aktive stoffer.

Twynsta viste dosisrelateret reduktion i systolisk/diastolisk blodtryk i de terapeutiske dosisintervaller -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) og -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reduktion af det diastoliske blodtryk til  $< 90$  mmHg sås hos henholdsvis 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % 85,3 % af patienterne. Værdierne er justeret for baseline og ophavsland.

Størst antihypertensiv virkning sås inden for 2 uger efter behandlingsstart.

32,7 - 51,8 % patienter i en delgruppe med 1.050 moderat til svært hypertensive patienter (DBP  $\geq 100$  mmHg), responderede i tilstrækkelig grad på monoterapi med enten telmisartan eller amlodipin. De observerede gennemsnitlige ændringer i systolisk/diastolisk blodtryk set ved kombinationsbehandling indeholdende amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg med 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg med 80 mg/5 mg) var lig med eller større end de reduktioner set med amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg), og var forbundet med signifikant lavere frekvens af ødem (1,4 % med 40 mg/5 mg; 0,5 % med 80 mg/5 mg; 17,6 % med amlodipin 10 mg).

Automatiseret døgnblodtryksmåling (ABPM) hos en delgruppe på 562 patienter bekræftede de resultater, der blev set for reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk på klinikken som konsistente over hele dosisintervallet på 24 timer.

I et yderligere randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret, parallelgruppe, multicenterstudie fik 1.097 let til svær hypertensive patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 5 mg, Twynsta (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller amlodipin alene (5 mg eller 10 mg). Efter 8 ugers behandling var hver af kombinationsbehandlingerne statistisk signifikant overlegen amlodipin som monoterapi, for så vidt angik reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg over for -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg og 10 mg). Der blev tillige set en bedre blodtrykskontrol af diastolisk blodtryk sammenlignet med monoterapi (56,7 %, 63,8 % med henholdsvis 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg over for 42 %, 56,7 % med amlodipin henholdsvis 5 mg og 10 mg). Frekvensen af forekomst af ødem var signifikant lavere med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg end med amlodipin 10 mg (4,4 % versus 24,9 %).

I et andet randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret, parallelgruppe, multicenterstudie fik i alt 947 let til svært hypertensive patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 10 mg,

Twynsta (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller amlodipin alene (10 mg). Efter 8 ugers behandling var hver af kombinationerne statistisk signifikant overlegen amlodipin som monoterapi, for så vidt angik reduktion af diastolisk og systolisk blodtryk (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg over for -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg). Der blev tillige set højere normaliseringsrater for diastolisk blodtryk sammenlignet med monoterapi (63,7 %, 66,5 % med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg over for 51,1 % med amlodipin 10 mg).

I to tilsvarende åbne, langtids, follow-up studier gennemført over yderligere 6 måneder, blev virkningen af Twynsta fastholdt i hele studieperioden. Yderligere blev det påvist, at hos nogle patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med Twynsta 40 mg/10 mg, blev blodtrykket yderligere reduceret ved optitrering til Twynsta 80 mg/10 mg.

Den samlede incidens af bivirkninger ved Twynsta i det kliniske studieprogram var lav, idet kun 12,7 % af de behandlede patienter oplevede bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger var perifert ødem og svimmelhed, se også pkt. 4.8. De rapporterede bivirkninger var i overensstemmelse med de forventede bivirkninger fra sikkerhedsprofilen for komponenterne telmisartan og amlodipin. Ingen nye eller sværere bivirkninger blev observeret. De ødemrelaterede hændelser (perifert ødem, udbredt ødem og ødem) var konsistent lavere hos patienter, der fik Twynsta, end hos patienter, der modtog amlodipin 10 mg. I studiet med faktisk design var ødemfrekvensen 1,3 % med Twynsta 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8 % med Twynsta 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4 % med amlodipin 10 mg. Hos patienter, der fik amlodipin 5 mg, og som ikke var kontrollerede, var ødemfrekvensen 4,4 % for 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9 % for amlodipin 10 mg.

Den antihypertensive virkning af Twynsta var den samme uanset alder og køn, og den var ens hos patienter med og uden diabetes.

Twynsta er ikke undersøgt i andre patientgrupper end med hypertension. Telmisartan er blevet undersøgt i et stort resultatstudie hos 25.620 patienter med høj risiko for hjerte-kar-sygdom (ONTARGET). Amlodipin er undersøgt hos patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararteriesygdom.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Twynsta i alle undergrupper af den pædiatriske population med hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Farmakokinetik for fastdosiskombination

Absorptionshastighed og -grad for Twynsta er ækvivalent med telmisartans og amlodipins biotilgængelighed, når de gives som individuelle tabletter.

### Absorption

Telmisartan absorberes hurtigt, selvom den absorberede mængde varierer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed for telmisartan er ca. 50 %. Når telmisartan tages sammen med mad, varierer reduktion i arealet under plasmakoncentrationskurven ( $AUC_{0-\infty}$ ) fra ca. 6 % (40 mg-dosis) til ca. 19 % (160 mg-dosis). 3 timer efter administration er plasmakoncentrationerne ens, uanset om telmisartan tages fastende eller sammen med føde.

Amlodipin absorberes godt efter oral indgift af terapeutiske doser, og der opnås maksimale blodkoncentrationer 6-12 timer efter indgift. Den absolutte biotilgængelighed er estimeret til at være mellem 64 % og 80 %. Biotilgængeligheden af amlodipin er upåvirket af fødeindtagelse.

### Fordeling

Telmisartan er i høj grad bundet til plasmaprotein (>99,5 %), hovedsagelig albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Det tilsyneladende steady state-fordelingsvolumen ( $V_{dss}$ ) er ca. 500 l.

Fordelingsvolumen for amlodipin er ca. 21 l/kg. *In vitro*-undersøgelser har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner hos hypertensive patienter.

#### Biotransformation

Telmisartan metaboliseres ved konjugation til glucuronidet af modersubstansen. Der er ikke set nogen farmakologisk aktivitet fra konjugatet.

Amlodipin metaboliseres i vid udstrækning til inaktive metabolitter (ca. 90 %) i leveren.

#### Elimination

Telmisartan er karakteriseret ved en biekspontiel faldende farmakokinetik med en terminal eliminationshalveringstid på >20 timer. Den maksimale plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) og i mindre grad arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) stiger disproportionalt med dosis. Der er ingen tegn på klinisk relevant akkumulering af telmisartan, når det tages i den anbefalede dosis. Plasmakoncentrationerne var højere hos kvinder end hos mænd uden relevant påvirkning af effekten.

Telmisartan udskilles efter oral (og intravenøs) administration næsten udelukkende med fæces, hovedsageligt som uomdannet stof. Kumulativ urinudskillelse er <1 % af dosis. Total plasma-clearance ( $Cl_{tot}$ ) er høj (ca. 1.000 ml/min) sammenlignet med hepatiske blodgennemstrømning (omkring 1.500 ml/min).

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma med en terminal eliminationshalveringstid på ca. 30 til 50 timer konsistent med dosering én gang dagligt. Steady-state koncentration nås efter kontinuerlig administration i 7-8 dage. 10 % uomdannet amlodipin og 60 % af amlodipin-metabolitterne udskilles i urinen.

#### Linearitet/non-linearitet

Den lille reduktion i AUC for telmisartan forventes ikke at påvirke den terapeutiske virkning. Der er ikke noget lineært forhold mellem doser og plasmaniveauer.  $C_{max}$  og i mindre grad AUC stiger disproportionalt ved doser over 40 mg.

Amlodipin udviser lineær farmakokinetik.

#### Pædiatrisk population (under 18 år)

Der er ingen farmakokinetiske data for den pædiatriske population.

#### Køn

For telmisartan blev set forskelle i plasmakoncentrationer, idet  $C_{max}$  og AUC for kvinder var henholdsvis ca. 3 og 2 gange højere end for mænd.

#### Ældre

For telmisartan er der ingen forskel i farmakokinetik hos unge og ældre patienter.

For amlodipin var tiden, der går før den maksimale plasmakoncentration er opnået, ens hos ældre og yngre patienter. Amlodipins clearance har tendens til at falde hos ældre patienter, hvilket resulterer i øget AUC og øget eliminationshalveringstid.

#### Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let til moderat og svært nedsat nyrefunktion, blev der observeret fordobling af plasmakoncentrationen af telmisartan. For patienter med nyreinsufficiens og som var i dialyse, blev der dog observeret lavere plasmakoncentrationer. Hos patienter med nyreinsufficiens er telmisartan i høj grad bundet til plasmaprotein og det kan ikke fjernes ved dialyse. Eliminationshalveringstiden ændres ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion har ikke nogen signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik.

#### Nedsat leverfunktion

I farmakokinetiske studier var den absolutte biotilgængelighed af telmisartan hos patienter med nedsat leverfunktion øget med op til næsten 100 %. Eliminationshalveringstiden ændres ikke hos patienter med

nedsat nyrefunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin hvilket medfører en stigning i AUC på ca. 40-60 %.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Da de non-kliniske toksicitetsprofiler for telmisartan og amlodipin ikke er overlappende, forventedes ingen forværring i toksiciteten ved kombinationsbehandling. Dette er bekræftet i et subkronisk (13-ugers) toksikologisk studie i rotter, hvor dosisniveauer på 3,2/0,8, 10/2,5 og 40/10 mg/kg telmisartan og amlodipin blev testet.

Non-kliniske data for komponenterne i denne fastdosiskombination er angivet nedenfor.

#### Telmisartan

I non-kliniske sikkerhedsstudier medførte doser, hvor eksponeringen var sammenlignelig med den i det kliniske terapeutiske område, fandt man reduktion af røde blodcelleparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), ændringer i den renale hæmodynamik (forhøjet carbamid-niveau og kreatinin) såvel som forhøjet serumkalium hos normotensive dyr. Hos hunde sås tubulær dilatation af nyrerne og atrofi. Skader på ventrikelslimhinder (erosion, ulcus eller inflammation) sås hos rotter og hunde. Disse farmakologisk-medierede uønskede virkninger, som er kendt fra non-kliniske studier med både ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister, blev forebygget ved oralt saltvandstilskud. Hos begge arter sås øget plasma-reninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi af de renale juxtaglomerulære celler. Disse forandringer, som også udgør en klassevirkning af ACE-hæmmere og andre angiotensin II-receptorantagonister, synes ikke at have klinisk betydning.

Der er ikke blevet observeret nogen tydelige tegn på teratogenicitet. Ved toksiske doser af telmisartan blev der imidlertid observeret en virkning på den postnatale udvikling af afkommet, såsom lavere legemsvægt og forsinket åbning af øjnene.

Der var ingen tegn på mutagenicitet og relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og heller ingen tegn på karcinogenicitet hos rotter og mus.

#### Amlodipin

##### *Reproduktionstoksikologi*

Reproduktionsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødselsvarighed og nedsat overlevelse af unger ved doser, som er ca. 50 gange større end den maksimalt anbefalede dosis til mennesker, baseret på mg/kg.

##### *Fertilitetshæmning*

Der var ingen effekt på fertiliteten hos rotter, der blev behandlet peroralt med amlodipinmaleat (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) i doser på op til 10 mg amlodipin/kg/dag (ca. 8 gange\* den maksimalt anbefalede humane dosis på 10 mg/dag udtrykt i mg/m<sup>2</sup>).

I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage ved en dosis, der var sammenlignelig med den humane dosis baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma, samt en reduktion i spermdensitet og i antallet af modne spermatismer og Sertoli-celler.

##### *Karcinogenese, mutagenese*

Rotter og mus, der blev behandlet med amlodipin i kosten i 2 år ved koncentrationer, der blev beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen evidens for karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus svarende til, og for rotter 2 gange den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg udtrykt i mg/m<sup>2</sup>) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter. Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger, hverken på gen- eller kromosomniveau.

\*Baseret på en patientvægt på 50 kg

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Kolloid vandfri silica  
Brilliant blue FCF (E133)  
Sort jernoxid (E172)  
Gul jernoxid (E172)  
Magnesiumstearat  
Majsstivelse  
Meglumin  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Povidon K25  
Prægelatineret stivelse (fremstillet af majsstivelse)  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.  
Tag tabletterne ud af blisteren kort før administration.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/aluminium-blister (PA/Al/PVC/Al) i æske indeholdende 14, 28, 56, 98 tabletter, eller perforerede enkelt-dosis-aluminium/aluminium-blister (PA/Al/PVC/Al) i æske indeholdende 30 x 1, 90 x 1 tabletter, og multipakninger indeholdende 360 (4 pakninger med 90 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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



## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 07. oktober 2010

Dato for seneste fornyelse: 20. august 2015

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 337,28 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

Blå og hvide ovale tolagstabletter ca. 16 mm lange, præget med produktkoden A3 og firmalogo på den hvide side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension hos voksne:

#### Tillægsbehandling

Twynsta 80 mg/5 mg er indiceret til voksne, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med Twynsta 40 mg/5 mg.

#### Erstatningsbehandling

Voksne patienter, der får telmisartan og amlodipin fra separate tabletter, kan i stedet få Twynsta tabletter, der indeholder de samme doser af komponenterne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Den anbefalede dosis af dette lægemiddel er én tablet dagligt.

Den maksimale anbefalede dosis er én tablet 80 mg telmisartan/10 mg amlodipin pr. dag. Dette lægemiddel er indiceret til langtidsbehandling.

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice anbefales ikke, da biotilgængeligheden kan øges hos nogle patienter, hvilket kan resultere i en kraftigere blodtryksreduktion (se pkt. 4.5).

#### Tillægsbehandling

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter kan administreres til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med Twynsta 40 mg/5 mg.

Individuel dosistitrering med komponenterne (dvs. amlodipin og telmisartan) anbefales, før der skiftes til den faste dosiskombination. I tilfælde, hvor det er klinisk relevant, kan det overvejes at skifte direkte fra monoterapi til den faste kombination.

Patienter i behandling med 10 mg amlodipin, som oplever en hvilken som helst dosisbegrænsende bivirkning såsom ødem, kan skiftes til Twynsta 40 mg/5 mg én gang dagligt og dermed få reduceret amlodipin-dosen, uden at det samlede forventede antihypertensive respons reduceres.

#### Erstatningsbehandling

Patienter, der får telmisartan og amlodipin fra separate tabletter, kan i stedet én gang dagligt få Twynsta tabletter, der indeholder de samme doser af komponenterne i én tablet.

#### Ældre (> 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos den ældre population. Der er kun meget begrænset viden om behandling af meget ældre patienter.

Normale amlodipin-dosisregimer anbefales til ældre, men dosis skal forhøjes med forsigtighed (se pkt. 4.4).

#### Nedsat nyrefunktion

Der er begrænsede data for patienter med svært nedsat nyrefunktion eller som er i hæmodialyse. Der skal udvises forsigtighed ved brug af telmisartan/amlodipin til sådanne patienter, da amlodipin og telmisartan ikke kan fjernes ved dialyse (se også pkt. 4.4).

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

#### Nedsat leverfunktion

Twynsta er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Der skal udvises forsigtighed ved brug af telmisartan/amlodipin til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Dosis af telmisartan bør ikke overstige 40 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4).

#### Pædiatrisk population

Telmisartan/amlodipins sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Oral anvendelse.

Twynsta kan tages sammen med mad eller uden mad. Det anbefales at tage Twynsta med væske.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer, dihydropyridinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Graviditet i andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Biliære obstruktive lidelser og svært nedsat leverfunktion
- Shock (herunder kardiogent shock)
- Obstruktion i udløbet fra venstre ventrikel (f.eks. aortastenose i svær grad)
- Hæmodynamisk ustabil hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt

Samtidig brug af telmisartan/amlodipin og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se pkt. 4.5 og 5.1).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør skifte til en alternativ antihypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet, medmindre behandling med angiotensin II-receptorantagonister sker på tvingende indikation. Ved konstateret graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister stoppes øjeblikkeligt, og hvis det er nødvendigt bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

### Nedsat leverfunktion

Telmisartan udskilles overvejende med galden. Nedsat clearance kan forventes hos patienter med biliære obstruktive forstyrrelser eller nedsat leverfunktion.

Halveringstiden for amlodipin er forlænget, og AUC-værdierne er højere for patienter med nedsat leverfunktion; dosisbefalinger er ikke fastlagt. Amlodipin bør derfor påbegyndes i den lave ende af doseringsintervallet, og der bør udvises forsigtighed, både med den indledende behandling, og når dosis forhøjes.

Der skal udvises forsigtighed ved administration af telmisartan/amlodipin til disse patienter.

### Renovaskulær hypertension

Når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller patienter med stenose af arterien til den eneste fungerende nyre, behandles med lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS), er der en øget risiko for svær hypotension og nyresvigt.

### Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Periodisk monitorering af kalium- og kreatininniveauerne i serum anbefales, når telmisartan/amlodipin bruges til patienter med nedsat nyrefunktion. Der er ingen data for anvendelse af telmisartan/amlodipin hos patienter, som kort tid forinden har fået foretaget en nyretransplantation. Telmisartan og amlodipin kan ikke fjernes ved dialyse.

### Intravaskulær hypovolæmi

Især efter den første dosis kan symptomatisk hypotension forekomme hos patienter med væske- og/eller natriummangel som følge af behandling med højdosis-diuretika, saltfattig kost, diarré eller opkastning. De nævnte tilstande bør afhjælpes før indgivelse af telmisartan. Ved hypotension i forbindelse med telmisartan/amlodipin bør patienten placeres i liggende stilling, og om nødvendigt gives intravenøs infusion af isotonisk saltvand. Behandlingen kan fortsættes, når blodtrykket igen er blevet stabiliseret.

### Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt).

Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

### Andre tilstande med stimulering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende styres via aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. patienter med svær kongestiv hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), er set akut hypotension, hyperazotæmi, oliguri eller sjældent akut nyresvigt (se pkt. 4.8) i forbindelse med behandling med lægemidler, der påvirker dette system.

### Primær aldosteronisme

Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensiva, der virker ved hæmning af renin-angiotensinsystemet. Brug af telmisartan frarådes derfor.

### Aorta-og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati behandles med særlig forsigtighed som ved behandling med andre vasodilatorer.

### Ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt

Der er ingen data, som understøtter anvendelsen af telmisartan/amlodipin ved ustabil angina pectoris eller under og inden for en måned efter myokardieinfarkt.

### Patienter med hjerteinsufficiens

I et langtids, placebokontrolleret studie med amlodipin hos patienter med svær hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III og IV) var den rapporterede forekomst af pulmonært ødem højere i gruppen behandlet med amlodipin end i placebogruppen (se pkt. 5.1). Derfor skal patienter med hjerteinsufficiens behandles med forsigtighed.

Calciumkanalblokkere, herunder amlodipin, skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kongestiv hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

### Diabetespatienter, som behandles med insulin eller antidiabetika

Hos disse patienter kan hypoglykæmi forekomme under behandling med telmisartan. Passende monitorering af blodglucose bør overvejes, og dosisjustering af insulin eller antidiabetika kan være påkrævet.

### Hyperkaliæmi

Brugen af lægemidler, der kan påvirke renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan medføre hyperkaliæmi. Hyperkaliæmi kan medføre døden hos ældre patienter, patienter med nyresvigt, diabetespatienter, patienter, der samtidig bliver behandlet med andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauet og/eller patienter med hændelser, der opstår under forløbet.

Før initiering af samtidig brug af lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, skal benefit/risk- forholdet vurderes.

De vigtigste risikofaktorer for hyperkaliæmi, der skal overvejes, er:

- Diabetes mellitus, nedsat nyrefunktion, alder (> 70 år).
- Kombination med ét eller flere andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, og/eller med kaliumtilskud. Lægemidler eller terapeutiske klasser af lægemidler, der kan fremprovokere hyperkaliæmi, er kaliumholdige salterstatninger, kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister, nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er, herunder selektive COX-2-hæmmere), heparin, immunosuppressiva (ciclosporin eller tacrolimus) og trimethoprim.
- Hændelser, der opstår under forløbet, særligt dehydrering, akut hjertedekompensation, metabolisk acidose, forværret nyrefunktion, pludselig forværring af nyretilstanden (f.eks. infektionssygdomme), cellededbrydning (f.eks. akut iskæmi i ekstremiteter, rhabdomyolyse, omfattende trauma).

Hos disse patienter bør kaliumniveauet i serum monitoreres tæt (se pkt. 4.5).

### Ældre patienter

En dosisforhøjelse af amlodipin skal udføres med forsigtighed hos ældre patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 337,28 mg sorbitol pr. tablet.

Sorbitol er en kilde til fructose. Twynsta bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans (HFI).

### Natrium

Hver tablet indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. de er i det væsentlige natriumfrie.

### Andet

For kraftig nedsættelse af blodtryk hos patienter med iskæmisk kardiomyopati eller iskæmisk hjertekarsygdom kan, som ved andre antihypertensiva, medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke i de kliniske studier observeret nogen interaktioner mellem de to komponenter i denne fastdosiskombination.

### Interaktioner associeret til kombinationen

Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier.

### Bør tages i betragtning ved samtidig brug

#### *Andre antihypertensiva*

Den blodtrykssænkende virkning ved telmisartan/amlodipin kan øges ved samtidig brug med andre antihypertensiva.

#### *Lægemidler med blodtrykssænkende potentialer*

Baseret på de farmakologiske egenskaber kan f.eks. lægemidlerne baclofen, amifostin, antipsykotika eller antidepressiva forventes at forstærke de hypotensive virkninger af alle antihypertensiva, herunder dette lægemiddel. Desuden kan ortostatisk hypotension forværres ved indtagelse af alkohol.

#### *Kortikosteroider (systemisk administrationsvej)*

Reduktion af den antihypertensive virkning.

### Interaktioner associeret til telmisartan

### Samtidig brug, der frarådes

#### *Kaliumbesparende diuretika eller kaliumtilskud*

Angiotensin II-receptorantagonister såsom telmisartan svækker det diuretisk inducerede kaliumtab. Kaliumbesparende diuretika f.eks. spironolacton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger kan medføre en signifikant stigning i serumkalium. Hvis samtidig brug er indiceret på grund af dokumenteret hypokaliæmi, skal de bruges med forsigtighed og med hyppig monitorering af serumkalium.

#### *Lithium*

Der er rapporteret om reversibel forøgelse af serumlithiumkoncentrationer og toksicitet ved administration af lithium samtidig med angiotensin-konverterende enzymhæmmere og med angiotensin II-receptorantagonister, herunder telmisartan. Hvis det viser sig nødvendigt at bruge kombinationen, anbefales det at monitorere serumlithiumniveauerne nøje.

#### *Andre antihypertensiva der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)*

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren, er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

### Samtidig brug, der kræver forsigtighed

#### *Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler*

NSAID'er (dvs. acetylsalicylsyre ved antiinflammatoriske dosisregimer, COX-2-hæmmere og non-selektive NSAID'er) kan reducere den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorantagonister. Hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter eller ældre patienter med kompromitteret nyrefunktion) kan samtidig administration af angiotensin II-receptorantagonister og lægemidler, der hæmmer cyklooxygenase, resultere i yderligere forværring af nyrefunktionen, herunder muligvis akut nyresvigt, hvilket sædvanligvis er reversibelt. Ved administrering af kombinationen skal der derfor udvises forsigtighed, særligt hos ældre. Patienterne bør være

tilstrækkeligt hydrerede, og det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen ved initiering og herefter periodisk.

#### *Ramipril*

I et studie medførte samtidig administration af telmisartan og ramipril en stigning i  $AUC_{0-24}$  og  $C_{max}$  for ramipril og ramiprilat på op til 2,5 gange. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

#### *Samtidig brug, der skal tages i betragtning*

#### *Digoxin*

Ved samtidig administration af telmisartan og digoxin sås stigning i medianværdien for maksimal plasmakoncentration af digoxin (49 %) og minimal plasmakoncentration (20 %). Ved opstart, justering og seponering af telmisartan skal digoxinniveauet monitoreres for at holde plasmakoncentrationen inden for det terapeutiske område.

#### Interaktioner associeret med amlodipin

#### *Samtidig brug, der kræver forsigtighed*

#### *CYP3A4-hæmmere*

Anvendelse af amlodipin sammen med potente eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller claritromycin, verapamil eller diltiazem) kan føre til en signifikant øget eksponering over for amlodipin, og føre til en forhøjet risiko for hypotension. Den kliniske tolkning af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udpræget hos ældre. Der kan derfor være behov for klinisk monitorering og dosisjustering.

#### *CYP3A4-induktorer*

Ved samtidig brug af kendte CYP3A4-induktorer kan plasmakoncentrationen af amlodipin variere. Blodtrykket bør derfor monitoreres, og dosisjustering overvejes, både under og efter samtidig brug af andre lægemidler især kraftige CYP3A4-inducerende stoffer (f.eks. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

#### *Dantrolen (infusion)*

Hos dyr observeres der dødelig ventrikelflimmer og kardiovaskulært kollaps forbundet med hyperkaliæmi efter administration af verapamil og intravenøs dantrolen. På grund af risikoen for hyperkaliæmi anbefales det at undgå samtidig administration af calciumkanalblokkere, såsom amlodipin, hos patienter, der er modtagelige for malign hypertermi, og i behandlingen af malign hypertermi.

#### *Grapefrugt og grapefrugtjuice*

Administration af Twynsta sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice anbefales ikke da biotilgængeligheden kan øges hos visse patienter og resultere i en forstærket blodtrykssænkende virkning.

#### *Samtidig brug, der skal tages i betragtning*

#### *Tacrolimus*

Ved samtidig behandling med amlodipin og tacrolimus er der risiko for øgede tacrolimus blodkoncentrationer. Denne interaktionsmekanisme er ikke fuldt klarlagt. For at undgå toksicitet af tacrolimus er overvågning af tacrolimus blodkoncentrationer samt en justering af tacrolimus dosis, når det er relevant, påkrævet.

#### *Ciclosporin*

Der er ikke udført interaktionsstudier med ciclosporin og amlodipin hos raske frivillige eller andre grupper, med undtagelse af nyretransplanterede patienter, hvor stigninger (gennemsnitlig 0 %-40 %) i den variable trough koncentration af ciclosporin blev observeret. Overvågning af ciclosporinniveauerne i nyretransplanterede patienter behandlet med amlodipin, bør overvejes og ciclosporin dosis nedsættes.

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

mTOR-hæmmere, såsom sirolimus, temsirolimus og everolimus, er CYP3A-substrater. Amlodipin er en svag CYP3A-hæmmer. Med samtidig brug af mTOR-hæmmere kan amlodipin øge eksponeringen over for mTOR-hæmmere.

#### *Simvastatin*

Samtidig behandling med gentagne doser med 10 mg amlodipin og 80 mg simvastatin resulterede i en øget eksponering for simvastatin med op til 77 % sammenlignet med simvastatin alene. Til patienter i behandling med amlodipin bør dosis af simvastatin derfor begrænses til 20 mg dagligt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af telmisartan/amlodipin til gravide kvinder. Der er ikke udført undersøgelser af reproduktionstoksicitet i dyrestudier med telmisartan/amlodipin.

### *Telmisartan*

Brug af angiotensin II-receptorantagonister frarådes i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Brug af angiotensin II-receptorantagonister er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dyreforsøg med telmisartan har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Der er ikke afgørende epidemiologisk bevis for risikoen for teratogenicitet efter eksponering over for ACE-hæmmere i graviditetens første trimester, men en let øget risiko kan ikke udelukkes. Mens der ikke findes nogen kontrollerede epidemiologiske data for risikoen med angiotensin II-receptorantagonister, kan der eksistere lignende risici for denne lægemiddelklasse. Medmindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses for at være af afgørende betydning, bør patienter, der planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ antihypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet. Ved konstateret graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister stoppes øjeblikkeligt, og om nødvendigt bør en alternativ behandling påbegyndes.

Behandling med angiotensin II-receptorantagonist i andet og tredje trimester er kendt for at inducere føtotoksicitet hos mennesker (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er behandlet med angiotensin II-receptorantagonister fra graviditetens andet trimester, anbefales ultralydsundersøgelse af fostrets nyrefunktion og kranium.

Spædbørn, hvis mødre har taget angiotensin II-antagonister, skal observeres nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

### *Amlodipin*

Amlodipins sikkerhed under graviditet hos mennesker er ikke klarlagt.

I dyreforsøg blev der observeret reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3).

### Amning

Amlodipin udskilles i human mælk. Den andel af moderens dosis, der overføres til spædbarnet, er estimeret til at ligge i et interkvartilområde på 3-7 % med et maksimum på 15 %. Amlodipins virkning på spædbørn er ikke kendt.

Da der ikke er nogen viden vedrørende brugen af telmisartan under amning, frarådes brug af telmisartan/amlodipin, og alternative behandlinger med bedre dokumenterede sikkerhedsprofiler under amning foretrækkes, særligt under amning af en nyfødt eller et for tidligt født spædbarn.



### Fertilitet

Der er ingen data fra kontrollerede kliniske studier for fastdosiskombinationen eller for de enkelte aktive stoffer.

Der er ikke gennemført separate reproduktionstoksicitetsstudier med kombination af telmisartan og amlodipin.

I de prækliniske studier blev der ikke observeret nogen virkninger af telmisartan på fertiliteten hos hanner eller hunner.

Hos nogle patienter, der blev behandlet med calciumkanalblokkere, er der blevet rapporteret reversible biokemiske ændringer i hovedet af spermatozoer. Kliniske data er utilstrækkelige, hvad angår den mulige virkning af amlodipin på fertiliteten. I et rottestudie blev der fundet bivirkninger på fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Twynsta påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal dog oplyses om, at de kan opleve bivirkninger såsom synkope, døsighed, svimmelhed eller vertigo under behandlingen (se pkt. 4.8). Derfor skal det anbefales, at der udvises forsigtighed, når patienten fører et motorkøretøj eller betjener maskiner. Patienter, der oplever disse bivirkninger, skal undgå at foretage sig ting, der er potentielt farlige, såsom at føre et motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Opsummering af sikkerhedsprofilen

De almindeligste uønskede hændelser omfatter svimmelhed og perifere ødemer. Alvorlig synkope er set i sjældne tilfælde (mindre end 1 tilfælde pr. 1.000 patienter).

Tidligere rapporterede bivirkninger for hvert af komponenterne (telmisartan eller amlodipin) kan ligeledes være mulige bivirkninger ved Twynsta, selvom de ikke er observeret i kliniske studier eller efter markedsføring.

#### Tabel med liste over bivirkninger

Sikkerheden og tolerabiliteten ved brug af Twynsta er blevet evalueret i fem kontrollerede kliniske studier med over 3.500 patienter, hvoraf over 2.500 modtog telmisartan i kombination med amlodipin.

Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed ved anvendelse af følgende definition: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<b>Systemorgan-klasse</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Amlodipin</b>
<b><i>Infektioner og parasitære sygdomme</i></b>			
Ikke almindelige		øvre luftvejsinfektion inklusive halsbetændelse og bihulebetændelse, urinvejsinfektion inklusive cystitis	
Sjældne	cystitis	sepsis inklusive fatal udfald <sup>1</sup>	
<b><i>Blod og lymfesystemet</i></b>			
Ikke almindelige		anæmi	
Sjældne		thrombocytopeni, eosinofili	
Meget sjældne			leukocytopeni, thrombocytopeni
<b><i>Immunsystemet</i></b>			
Sjældne		overfølsomhed, anafylaktisk reaktion	
Meget sjældne			overfølsomhed
<b><i>Metabolisme og ernæring</i></b>			
Ikke almindelige		hyperkaliæmi	
Sjældne		hypoglykæmi (hos diabetespatienter)	
Meget sjældne			hyperglykæmi
<b><i>Psykiske forstyrrelser</i></b>			
Ikke almindelige			humørsvingninger
Sjældne	depression, angst, søvnløshed		konfusion
<b><i>Nervesystemet</i></b>			
Almindelige	svimmelhed		
Ikke almindelige	døsighed, migræne, hovedpine, paræstesi		

Sjældne	synkope, perifer neuropati, hypæstesi, dysgeusi, tremor		
Meget sjældne			extrapyramidale syndromer, hypertoni
<b>Øjne</b>			
Almindelige			synsforstyrrelser (herunder diplopi)
Ikke almindelige			nedsat syn
Sjældne		synsforstyrrelser	
<b>Øre og labyrint</b>			
Ikke almindelige	vertigo		tinnitus
<b>Hjerte</b>			
Ikke almindelige	bradykardi, palpitationer		
Sjældne		takykardi	
Meget sjældne			myocardieinfarkt, arytmi, ventrikulær takykardi, atrieflimren
<b>Vaskulære sygdomme</b>			
Ikke almindelige	hypotension, ortostatisk hypotension, rødmen		
Meget sjældne			vaskulitis
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>			
Ikke almindelige	hoste	dyspnø	dyspnø, rhinitis
Meget sjældne	interstitiel lungesygdom <sup>3</sup>		
<b>Mave-tarm-kanalen</b>			
Almindelige			ændring i afføringsvaner (herunder diarré og forstoppelse)
Ikke almindelige	mavesmerter, diarré, nausea	luft i maven	

Sjældne	opkast, gingival hypertrofi, dyspepsi, mundtørhed	maveonde	
Meget sjældne			pankreatitis, gastritis
<b>Lever og galdeveje</b>			
Sjældne		abnormal leverfunktion, leversygdom <sup>2</sup>	
Meget sjældne			hepatitis, gulsot, forhøjede leverenzymtal (ofte som følge af cholestase)
<b>Hud og subkutane væv</b>			
Ikke almindelige	pruritus	Hyperhidrose	alopeci, purpura, misfarvning af huden, hyperhidrose
Sjældne	eksem, erytem, udslæt	angiødem (med fatal udgang), lægemiddeludslæt, toksisk hududslæt, nældefeber	
Meget sjældne			angiødem, erythema multiforme, nældefeber, eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom, lysfølsomhed
Ikke kendt			toksisk epidermal nekrolyse
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			
Almindelige			ankelhævelse
Ikke almindelige	arthralgi, muskelspasmer (kramper i benene), myalgi		

Sjældne	rygsmærter, smerter i ekstremiteterne (smerter i benene)	senesmerter (symptomer på senebetændelse)	
<b>Nyre og urinveje</b>			
Ikke almindelige		nedsat nyrefunktion Inklusiv akut nyresvigt	vandladningsproblemer, pollakisuri
Sjældne	natlig vandladning		
<b>Det reproduktive system og mammae</b>			
Ikke almindelige	erekttil dysfunktion		gynækomasti
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			
Almindelige	Perifert ødem		
Ikke almindelige	asteni, brystsmærter, træthed, ødemer		smerter
Sjældne	utilpashed	influenzalignende sygdom	
<b>Undersøgelser</b>			
Ikke almindelige	forhøjede leverenzymtal	forhøjet blodkreatinin	vægtøgning, vægttab
Sjældne	forhøjet urinsyre niveau i blodet	Forhøjet kreatininkinase i blodet, nedsat hæmoglobin	

<sup>1</sup>: hændelsen kan være en tilfældighed eller relateret til en endnu ukendt mekanisme

<sup>2</sup>: de fleste tilfælde af unormal leverfunktion/leversygdom rapporteret for telmisartan efter markedsføringen forekom hos japanske patienter. Japanske patienter har større sandsynlighed for at opleve disse bivirkninger.

<sup>3</sup>: tilfælde af interstitiel lungesygdom (predominant interstitiel lungebetændelse og eosinofil lungebetændelse) er blevet rapporteret efter markedsføringen for telmisartan

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering forventes at være som ved unormal høj farmakologisk virkning. De mest udtalte symptomer ved telmisartan-overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Bradykardi, svimmelhed, stigning i serumkreatinin og akut nyresvigt er også blevet rapporteret. Overdosering med amlodipin kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og risiko for reflekt-takykardi. Udtalt og sandsynligvis forlænget systemisk hypotension til og med shock med dødelig udgang er set.

## Behandling

Patienten skal monitoreres nøje, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af den tid, der er gået siden indtagelse, samt af symptomernes sværhedsgrad. De anbefalede forholdsregler omfatter provokeret emesis og/eller ventrikelskylning. Aktivt kul kan være nyttigt til behandling af overdosering med både telmisartan og amlodipin.

Serumelektrolytter og -kreatinin skal monitoreres hyppigt. Hvis hypotension indtræder, skal patienten placeres i liggende stilling med hævede ekstremiteter, og der skal hurtigt gives salt- og væskeerstatning. Der skal iværksættes understøttende behandling.

Intravenøst calciumglyconat kan have en gavnlig effekt på ophævelsen af calciumkanalblokadens.

Ventrikelskylning kan være nyttig i nogle tilfælde. Hos raske frivillige har anvendelsen af aktivt kul i op til 2 timer efter administration af amlodipin 10 mg vist sig at reducere absorptions hastigheden af amlodipin.

Telmisartan og amlodipin fjernes ikke ved hæmodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler med virkning på renin-angiotensin-systemet, angiotensin II-receptorblokkere (ARB) og calciumantagonister. ATC-kode: C09DB04.

Twynsta kombinerer to antihypertensive stoffer med komplementære virkningsmekanismer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension: en angiotensin II-receptorantagonist, telmisartan, og en dihydropyridin-calciumantagonist, amlodipin.

Kombinationen af disse stoffer har en additiv antihypertensiv virkning ved at nedsætte blodtrykket i større grad end hver komponent alene.

Twynsta én gang dagligt giver en effektiv og konsistent nedsættelse af blodtrykket i hele dosisintervallet på 24 timer.

### Telmisartan

Telmisartan er en oralt aktiv og specifik angiotensin II-receptor (type AT<sub>1</sub>)-antagonist. Telmisartan flytter angiotensin II med meget høj affinitet fra dets proteinbindingssted på AT<sub>1</sub>-receptorundertypen, som er ansvarlig for de kendte virkninger af angiotensin II. Telmisartan udviser ikke nogen delvis agonistaktivitet på AT<sub>1</sub>-receptoren. Telmisartan binder AT<sub>1</sub>-receptoren selektivt. Bindingen opretholdes i lang tid. Telmisartan udviser ikke affinitet til andre receptorer, herunder AT<sub>2</sub> og andre mindre karakteriserede AT-receptorer. Funktionen af disse receptorer er ikke kendt, dette gælder også effekten af deres mulige overstimulering af angiotensin II, hvis niveau øges af telmisartan. Plasma-aldosteron-niveauerne sænkes af telmisartan. Telmisartan hæmmer ikke humant plasmarenin og blokerer heller ikke ionkanaler. Telmisartan hæmmer ikke angiotensin-konverterende enzym (kininase II), som også nedbryder bradykinin. Det forventes derfor ikke, at bradykinin-medierede bivirkninger potentielt.

En dosis på 80 mg telmisartan hæmmer næsten fuldstændigt en angiotensin II-fremkaldt blodtryksstigning. Den hæmmende virkning vedvarer i mere end 24 timer og er stadig målbar i op til 48 timer.

Efter den første dosis telmisartan indtræder den antihypertensive aktivitet gradvist inden for 3 timer. Den maksimale reduktion i blodtryk opnås generelt 4 til 8 uger efter behandlingsstart og fastholdes gennem langtidsbehandling.

Den antihypertensive virkning holder sig konstant i 24 timer efter dosering, hvilket også gælder de sidste 4 timer forud for næste dosis som vist ved døgnblodtryksmåling. Dette er bekræftet i placebokontrollerede kliniske studier, der blev foretaget på tidspunktet for maksimal effekt og umiddelbart forud for den næste dosis, hvor trough/peak ratio var over 80 % efter doser på 40 og 80 mg telmisartan. Tilsyneladende er der en tendens mod dosisafhængighed i forholdt til tid til tilbagevenden til baseline for det systoliske blodtryk. Data for diastolisk blodtryk er her inkonsistente.

Hos patienter med hypertension reducerer telmisartan både det systoliske og det diastoliske blodtryk uden at påvirke pulsen. Den nøjagtige virkningsmekanisme ved hvordan lægemidlets diuretiske og natriuretiske effekt medvirker til dets hypotensive aktivitet, er stadig ikke fuldstændig klarlagt. Telmisartans antihypertensive virkning er sammenlignelig med effekten af andre klasser af antihypertensiva (påvist i kliniske studier ved sammenligning af telmisartan med amlodipin, atenolol, enalapril, hydrochlorthiazid og lisinopril).

Ved pludseligt ophør af behandling med telmisartan vil blodtrykket over en periode på flere dage gradvist vende tilbage til værdierne fra før behandling uden der ses tegn på "rebound"-hypertension.

Forekomsten af tør hoste var signifikant lavere hos patienter, der blev behandlet med telmisartan, end hos patienter, der fik angiotensin-konverterende enzymhæmmere i kliniske studier med direkte sammenligning af de to antihypertensive behandlinger.

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebo-gruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebo-gruppen.

### Amlodipin

Amlodipin er en calciuminfluxhæmmer af dihydropyridin-gruppen (langsom kanalblokker eller calciumionantagonist), der hæmmer den transmembranale calciuminflux i hjerte og vaskulær glat muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskulatur, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Eksperimentielle data antyder, at amlodipin binder til både dihydropyridin- og ikke-dihydropyridin-bindingssteder. Amlodipin er relativt kar-selektiv og har en større virkning på vaskulære glatte muskelceller end på hjertemuskelceller.

Hos hypertensive patienter reduceres blodtrykket klinisk signifikant i alle døgnets 24 timer både i liggende og stående stilling efter 1 daglig dosis. På grund af den langsomt indsættende virkning er akut hypotension ikke et problem ved behandling med amlodipin.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske amlodipin-doser i en nedsat renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Amlodipin har ikke forårsaget metaboliske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider og er egnet til patienter med astma, diabetes og urinsyreigt.

Patienter med hjerteinsufficiens

Hæmodynamiske undersøgelser og trænings-baserede kontrollerede kliniske studier med hjerteinsufficiente patienter i NYHA-klasse II-IV har vist, at amlodipin ikke fremkalder klinisk forværring som målt ved træningstolerance, venstre ventrikels uddrivningsfraktion og klinisk symptomatologi.

Et placebokontrolleret studie (PRAISE) designet til at evaluere patienter i NYHA-klasse III-IV hjerteinsufficiens, som fik digoxin, diuretika og ACE-hæmmere, har vist, at amlodipin ikke medførte en forøget risiko for mortalitet eller kombineret mortalitet og morbiditet hos patienter med hjerteinsufficiens.

I et langtids, follow-up, placebokontrolleret studie (PRAISE-2) med amlodipin hos hjerteinsufficiente patienter i NYHA-klasse III og IV uden kliniske symptomer eller objektive fund, der tydede på underliggende iskæmisk sygdom, som fik stabile doser af ACE-hæmmere, digitalis og diuretika, havde amlodipin ingen virkning på den totale kardiovaskulære mortalitet. I den samme population blev amlodipin associeret med et øget antal indberetninger af lungeødem.

#### Telmisartan/amlodipin

I et 8-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, faktisk, parallelgruppe-, multicenterstudie med 1.461 patienter med let til svær hypertension (gennemsnitligt DBP siddende  $\geq 95$  og  $\leq 119$  mmHg) resulterede behandling med enhver Twynsta kombination i signifikant større reduktion af diastolisk og systolisk blodtryk og bedre blodtrykskontrol sammenlignet med monoterapi med de to aktive stoffer.

Twynsta viste dosisrelateret reduktion i systolisk/diastolisk blodtryk i de terapeutiske dosisintervaller -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) og -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reduktion af det diastoliske blodtryk til  $< 90$  mmHg sås hos henholdsvis 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % 85,3 % af patienterne. Værdierne er justeret for baseline og ophavsland.

Størst antihypertensiv virkning sås inden for 2 uger efter behandlingsstart.

32,7 - 51,8 % patienter i en delgruppe med 1.050 moderat til svært hypertensive patienter (DBP  $\geq 100$  mmHg), responderede i tilstrækkelig grad på monoterapi med enten telmisartan eller amlodipin. De observerede gennemsnitlige ændringer i systolisk/diastolisk blodtryk set ved kombinationsbehandling indeholdende amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg med 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg med 80 mg/5 mg) var lig med eller større end de reduktioner set med amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg), og var forbundet med signifikant lavere frekvens af ødem (1,4 % med 40 mg/5 mg; 0,5 % med 80 mg/5 mg; 17,6 % med amlodipin 10 mg).

Automatiseret døgnblodtryksmåling (ABPM) hos en delgruppe på 562 patienter bekræftede de resultater, der blev set for reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk på klinikken som konsistente over hele dosisintervallet på 24 timer.

I et yderligere randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret, parallelgruppe, multicenterstudie fik 1.097 let til svær hypertensive patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 5 mg, Twynsta (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller amlodipin alene (5 mg eller 10 mg). Efter 8 ugers behandling var hver af kombinationsbehandlingerne statistisk signifikant overlegen amlodipin som monoterapi, for så vidt angik reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg over for -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg og 10 mg). Der blev tillige set en bedre blodtrykskontrol af diastolisk blodtryk sammenlignet med monoterapi (56,7 %, 63,8 % med henholdsvis 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg over for 42 %, 56,7 % med amlodipin henholdsvis 5 mg og 10 mg). Frekvensen af forekomst af ødem var signifikant lavere med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg end med amlodipin 10 mg (4,4 % versus 24,9 %).

I et andet randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret, parallelgruppe, multicenterstudie fik i alt 947 let til svært hypertensive patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 10 mg,



Twynsta (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller amlodipin alene (10 mg). Efter 8 ugers behandling var hver af kombinationerne statistisk signifikant overlegen amlodipin som monoterapi, for så vidt angik reduktion af diastolisk og systolisk blodtryk (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg over for -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg). Der blev tillige set højere normaliseringsrater for diastolisk blodtryk sammenlignet med monoterapi (63,7 %, 66,5 % med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg over for 51,1 % med amlodipin 10 mg).

I to tilsvarende åbne, langtids, follow-up studier gennemført over yderligere 6 måneder, blev virkningen af Twynsta fastholdt i hele studieperioden. Yderligere blev det påvist, at hos nogle patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med Twynsta 40 mg/10 mg, blev blodtrykket yderligere reduceret ved optitrering til Twynsta 80 mg/10 mg.

Den samlede incidens af bivirkninger ved Twynsta i det kliniske studieprogram var lav, idet kun 12,7 % af de behandlede patienter oplevede bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger var perifert ødem og svimmelhed, se også pkt. 4.8. De rapporterede bivirkninger var i overensstemmelse med de forventede bivirkninger fra sikkerhedsprofilen for komponenterne telmisartan og amlodipin. Ingen nye eller sværere bivirkninger blev observeret. De ødemrelaterede hændelser (perifert ødem, udbredt ødem og ødem) var konsistent lavere hos patienter, der fik Twynsta, end hos patienter, der modtog amlodipin 10 mg. I studiet med faktisk design var ødemfrekvensen 1,3 % med Twynsta 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8 % med Twynsta 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4 % med amlodipin 10 mg. Hos patienter, der fik amlodipin 5 mg, og som ikke var kontrollerede, var ødemfrekvensen 4,4 % for 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9 % for amlodipin 10 mg.

Den antihypertensive virkning af Twynsta var den samme uanset alder og køn, og den var ens hos patienter med og uden diabetes.

Twynsta er ikke undersøgt i andre patientgrupper end med hypertension. Telmisartan er blevet undersøgt i et stort resultatstudie hos 25.620 patienter med høj risiko for hjerte-kar-sygdom (ONTARGET). Amlodipin er undersøgt hos patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararteriesygdom.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Twynsta i alle undergrupper af den pædiatriske population med hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

#### Farmakokinetik for fastdosiskombination

Absorptionshastighed og -grad for Twynsta er ækvivalent med telmisartans og amlodipins biotilgængelighed, når de gives som individuelle tabletter.

#### Absorption

Telmisartan absorberes hurtigt, selvom den absorberede mængde varierer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed for telmisartan er ca. 50 %. Når telmisartan tages sammen med mad, varierer reduktion i arealet under plasmakoncentrationskurven ( $AUC_{0-\infty}$ ) fra ca. 6 % (40 mg-dosis) til ca. 19 % (160 mg-dosis). 3 timer efter administration er plasmakoncentrationerne ens, uanset om telmisartan tages fastende eller sammen med føde.

Amlodipin absorberes godt efter oral indgift af terapeutiske doser, og der opnås maksimale blodkoncentrationer 6-12 timer efter indgift. Den absolutte biotilgængelighed er estimeret til at være mellem 64 % og 80 %. Biotilgængeligheden af amlodipin er upåvirket af fødeindtagelse.

#### Fordeling

Telmisartan er i høj grad bundet til plasmaprotein (>99,5 %), hovedsagelig albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Det tilsyneladende steady state-fordelingsvolumen ( $V_{dss}$ ) er ca. 500 l.

Fordelingsvolumen for amlodipin er ca. 21 l/kg. *In vitro*-undersøgelser har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner hos hypertensive patienter.

#### Biotransformation

Telmisartan metaboliseres ved konjugation til glucuronidet af modersubstansen. Der er ikke set nogen farmakologisk aktivitet fra konjugatet.

Amlodipin metaboliseres i vid udstrækning til inaktive metabolitter (ca. 90 %) i leveren.

#### Elimination

Telmisartan er karakteriseret ved en biekspontiel faldende farmakokinetik med en terminal eliminationshalveringstid på >20 timer. Den maksimale plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) og i mindre grad arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) stiger disproportionalt med dosis. Der er ingen tegn på klinisk relevant akkumulering af telmisartan, når det tages i den anbefalede dosis. Plasmakoncentrationerne var højere hos kvinder end hos mænd uden relevant påvirkning af effekten.

Telmisartan udskilles efter oral (og intravenøs) administration næsten udelukkende med fæces, hovedsageligt som uomdannet stof. Kumulativ urinudskillelse er <1 % af dosis. Total plasma-clearance ( $Cl_{tot}$ ) er høj (ca. 1.000 ml/min) sammenlignet med hepatiske blodgennemstrømning (omkring 1.500 ml/min).

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma med en terminal eliminationshalveringstid på ca. 30 til 50 timer konsistent med dosering én gang dagligt. Steady-state koncentration nås efter kontinuerlig administration i 7-8 dage. 10 % uomdannet amlodipin og 60 % af amlodipin-metabolitterne udskilles i urinen.

#### Linearitet/non-linearitet

Den lille reduktion i AUC for telmisartan forventes ikke at påvirke den terapeutiske virkning. Der er ikke noget lineært forhold mellem doser og plasmaniveauer.  $C_{max}$  og i mindre grad AUC stiger disproportionalt ved doser over 40 mg.

Amlodipin udviser lineær farmakokinetik.

#### Pædiatrisk population (under 18 år)

Der er ingen farmakokinetiske data for den pædiatriske population.

#### Køn

For telmisartan blev set forskelle i plasmakoncentrationer, idet  $C_{max}$  og AUC for kvinder var henholdsvis ca. 3 og 2 gange højere end for mænd.

#### Ældre

For telmisartan er der ingen forskel i farmakokinetik hos unge og ældre patienter.

For amlodipin var tiden, der går før den maksimale plasmakoncentration er opnået, ens hos ældre og yngre patienter. Amlodipins clearance har tendens til at falde hos ældre patienter, hvilket resulterer i øget AUC og øget eliminationshalveringstid.

#### Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let til moderat og svært nedsat nyrefunktion, blev der observeret fordobling af plasmakoncentrationen af telmisartan. For patienter med nyreinsufficiens og som var i dialyse, blev der dog observeret lavere plasmakoncentrationer. Hos patienter med nyreinsufficiens er telmisartan i høj grad bundet til plasmaprotein og det kan ikke fjernes ved dialyse. Eliminationshalveringstiden ændres ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion har ikke nogen signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik.

#### Nedsat leverfunktion

I farmakokinetiske studier var den absolutte biotilgængelighed af telmisartan hos patienter med nedsat leverfunktion øget med op til næsten 100 %. Eliminationshalveringstiden ændres ikke hos patienter med

nedsat nyrefunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin hvilket medfører en stigning i AUC på ca. 40-60 %.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Da de non-kliniske toksicitetsprofiler for telmisartan og amlodipin ikke er overlappende, forventedes ingen forværring i toksiciteten ved kombinationsbehandling. Dette er bekræftet i et subkronisk (13-ugers) toksikologisk studie i rotter, hvor dosisniveauer på 3,2/0,8, 10/2,5 og 40/10 mg/kg telmisartan og amlodipin blev testet.

Non-kliniske data for komponenterne i denne fastdosiskombination er angivet nedenfor.

#### Telmisartan

I non-kliniske sikkerhedsstudier medførte doser, hvor eksponeringen var sammenlignelig med den i det kliniske terapeutiske område, fandt man reduktion af røde blodcelleparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), ændringer i den renale hæmodynamik (forhøjet carbamid-niveau og kreatinin) såvel som forhøjet serumkalium hos normotensive dyr. Hos hunde sås tubulær dilatation af nyrerne og atrofi. Skader på ventrikelslimhinder (erosion, ulcus eller inflammation) sås hos rotter og hunde. Disse farmakologisk-medierede uønskede virkninger, som er kendt fra non-kliniske studier med både ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister, blev forebygget ved oralt saltvandstilskud. Hos begge arter sås øget plasma-reninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi af de renale juxtaglomerulære celler. Disse forandringer, som også udgør en klassevirkning af ACE-hæmmere og andre angiotensin II-receptorantagonister, synes ikke at have klinisk betydning.

Der er ikke blevet observeret nogen tydelige tegn på teratogenicitet. Ved toksiske doser af telmisartan blev der imidlertid observeret en virkning på den postnatale udvikling af afkommet, såsom lavere legemsvægt og forsinket åbning af øjnene.

Der var ingen tegn på mutagenicitet og relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og heller ingen tegn på karcinogenicitet hos rotter og mus.

#### Amlodipin

##### *Reproduktionstoksikologi*

Reproduktionsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødselsvarighed og nedsat overlevelse af unger ved doser, som er ca. 50 gange større end den maksimalt anbefalede dosis til mennesker, baseret på mg/kg.

##### *Fertilitetshæmning*

Der var ingen effekt på fertiliteten hos rotter, der blev behandlet peroralt med amlodipinmaleat (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) i doser på op til 10 mg amlodipin/kg/dag (ca. 8 gange\* den maksimalt anbefalede humane dosis på 10 mg/dag udtrykt i mg/m<sup>2</sup>).

I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage ved en dosis, der var sammenlignelig med den humane dosis baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma, samt en reduktion i spermdensitet og i antallet af modne spermatismer og Sertoli-celler.

##### *Karcinogenese, mutagenese*

Rotter og mus, der blev behandlet med amlodipin i kosten i 2 år ved koncentrationer, der blev beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen evidens for karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus svarende til, og for rotter 2 gange den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg udtrykt i mg/m<sup>2</sup>) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter. Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger, hverken på gen- eller kromosomniveau.

\*Baseret på en patientvægt på 50 kg

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Kolloid vandfri silica  
Brilliant blue FCF (E133)  
Sort jernoxid (E172)  
Gul jernoxid (E172)  
Magnesiumstearat  
Majsstivelse  
Meglumin  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Povidon K25  
Prægelatineret stivelse (fremstillet af majsstivelse)  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.  
Tag tabletterne ud af blisteren kort før administration.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/aluminium-blister (PA/Al/PVC/Al) i æske indeholdende 14, 28, 56, 98 tabletter, eller perforerede enkelt-dosis-aluminium/aluminium-blister (PA/Al/PVC/Al) i æske indeholdende 30 x 1, 90 x 1 tabletter, og multipakninger indeholdende 360 (4 pakninger med 90 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 07. oktober 2010

Dato for seneste fornyelse: 20. august 2015

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 337,28 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

Blå og hvide ovale tolagstabletter ca. 16 mm lange, præget med produktkoden A4 og firmalogo på den hvide side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension hos voksne:

#### Tillægsbehandling

Twynsta 80 mg/10 mg er indiceret til voksne, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med Twynsta 40 mg/10 mg eller Twynsta 80 mg/5 mg.

#### Erstatningsbehandling

Voksne patienter, der får telmisartan og amlodipin fra separate tabletter, kan i stedet få Twynsta tabletter, der indeholder de samme doser af komponenterne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Den anbefalede dosis af dette lægemiddel er én tablet dagligt.

Den maksimale anbefalede dosis er én tablet 80 mg telmisartan/10 mg amlodipin pr. dag. Dette lægemiddel er indiceret til langtidsbehandling.

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice anbefales ikke, da biotilgængeligheden kan øges hos nogle patienter, hvilket kan resultere i en kraftigere blodtryksreduktion (se pkt. 4.5).

#### Tillægsbehandling

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter kan administreres til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med Twynsta 40 mg/10 mg eller med Twynsta 80 mg/5 mg.

Individuel dosistitrering med komponenterne (dvs. amlodipin og telmisartan) anbefales, før der skiftes til den faste dosiskombination. I tilfælde, hvor det er klinisk relevant, kan det overvejes at skifte direkte fra monoterapi til den faste kombination.

Patienter i behandling med 10 mg amlodipin, som oplever en hvilken som helst dosisbegrænsende bivirkning såsom ødem, kan skiftes til Twynsta 40 mg/5 mg én gang dagligt og dermed få reduceret amlodipin-dosen, uden at det samlede forventede antihypertensive respons reduceres.

#### Erstatningsbehandling

Patienter, der får telmisartan og amlodipin fra separate tabletter, kan i stedet én gang dagligt få Twynsta tabletter, der indeholder de samme doser af komponenterne i én tablet.

#### Ældre (> 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos den ældre population. Der er kun meget begrænset viden om behandling af meget ældre patienter.

Normale amlodipin-dosisregimer anbefales til ældre, men dosis skal forhøjes med forsigtighed (se pkt. 4.4).

#### Nedsat nyrefunktion

Der er begrænsede data for patienter med svært nedsat nyrefunktion eller som er i hæmodialyse. Der skal udvises forsigtighed ved brug af telmisartan/amlodipin til sådanne patienter, da amlodipin og telmisartan ikke kan fjernes ved dialyse (se også pkt. 4.4).

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

#### Nedsat leverfunktion

Twynsta er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Der skal udvises forsigtighed ved brug af telmisartan/amlodipin til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Dosis af telmisartan bør ikke overstige 40 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4).

#### Pædiatrisk population

Telmisartan/amlodipins sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Oral anvendelse.

Twynsta kan tages sammen med mad eller uden mad. Det anbefales at tage Twynsta med væske.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer, dihydropyridinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Graviditet i andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Biliære obstruktive lidelser og svært nedsat leverfunktion
- Shock (herunder kardiogent shock)
- Obstruktion i udløbet fra venstre ventrikel (f.eks. aortastenose i svær grad)
- Hæmodynamisk ustabil hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt

Samtidig brug af telmisartan/amlodipin og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se pkt. 4.5 og 5.1).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør skifte til en alternativ antihypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet, medmindre behandling med angiotensin II-receptorantagonister sker på tvingende indikation. Ved konstateret graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister stoppes øjeblikkeligt, og hvis det er nødvendigt bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

### Nedsat leverfunktion

Telmisartan udskilles overvejende med galden. Nedsat clearance kan forventes hos patienter med biliære obstruktive forstyrrelser eller nedsat leverfunktion.

Halveringstiden for amlodipin er forlænget, og AUC-værdierne er højere for patienter med nedsat leverfunktion; dosisbefalinger er ikke fastlagt. Amlodipin bør derfor påbegyndes i den lave ende af doseringsintervallet, og der bør udvises forsigtighed, både med den indledende behandling, og når dosis forhøjes.

Der skal udvises forsigtighed ved administration af telmisartan/amlodipin til disse patienter.

### Renovaskulær hypertension

Når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller patienter med stenose af arterien til den eneste fungerende nyre, behandles med lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS), er der en øget risiko for svær hypotension og nyresvigt.

### Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Periodisk monitorering af kalium- og kreatininniveauerne i serum anbefales, når telmisartan/amlodipin bruges til patienter med nedsat nyrefunktion. Der er ingen data for anvendelse af telmisartan/amlodipin hos patienter, som kort tid forinden har fået foretaget en nyretransplantation. Telmisartan og amlodipin kan ikke fjernes ved dialyse.

### Intravaskulær hypovolæmi

Især efter den første dosis kan symptomatisk hypotension forekomme hos patienter med væske- og/eller natriummangel som følge af behandling med højdosis-diuretika, saltfattig kost, diarré eller opkastning. De nævnte tilstande bør afhjælpes før indgivelse af telmisartan. Ved hypotension i forbindelse med telmisartan/amlodipin bør patienten placeres i liggende stilling, og om nødvendigt gives intravenøs infusion af isotonisk saltvand. Behandlingen kan fortsættes, når blodtrykket igen er blevet stabiliseret.

### Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt).

Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

### Andre tilstande med stimulering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende styres via aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. patienter med svær kongestiv hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), er set akut hypotension, hyperazotæmi, oliguri eller sjældent akut nyresvigt (se pkt. 4.8) i forbindelse med behandling med lægemidler, der påvirker dette system.

### Primær aldosteronisme

Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensiva, der virker ved hæmning af renin-angiotensinsystemet. Brug af telmisartan frarådes derfor.

### Aorta-og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati behandles med særlig forsigtighed som ved behandling med andre vasodilatorer.

### Ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt

Der er ingen data, som understøtter anvendelsen af telmisartan/amlodipin ved ustabil angina pectoris eller under og inden for en måned efter myokardieinfarkt.



### Patienter med hjerteinsufficiens

I et langtids, placebokontrolleret studie med amlodipin hos patienter med svær hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III og IV) var den rapporterede forekomst af pulmonært ødem højere i gruppen behandlet med amlodipin end i placebogruppen (se pkt. 5.1). Derfor skal patienter med hjerteinsufficiens behandles med forsigtighed.

Calciumkanalblokkere, herunder amlodipin, skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kongestiv hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

### Diabetespatienter, som behandles med insulin eller antidiabetika

Hos disse patienter kan hypoglykæmi forekomme under behandling med telmisartan. Passende monitorering af blodglucose bør overvejes, og dosisjustering af insulin eller antidiabetika kan være påkrævet.

### Hyperkaliæmi

Brugen af lægemidler, der kan påvirke renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan medføre hyperkaliæmi. Hyperkaliæmi kan medføre døden hos ældre patienter, patienter med nyresvigt, diabetespatienter, patienter, der samtidig bliver behandlet med andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauet og/eller patienter med hændelser, der opstår under forløbet.

Før initiering af samtidig brug af lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, skal benefit/risk- forholdet vurderes.

De vigtigste risikofaktorer for hyperkaliæmi, der skal overvejes, er:

- Diabetes mellitus, nedsat nyrefunktion, alder (> 70 år).
- Kombination med ét eller flere andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, og/eller med kaliumtilskud. Lægemidler eller terapeutiske klasser af lægemidler, der kan fremprovokere hyperkaliæmi, er kaliumholdige salterstatninger, kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister, nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er, herunder selektive COX-2-hæmmere), heparin, immunosuppressiva (ciclosporin eller tacrolimus) og trimethoprim.
- Hændelser, der opstår under forløbet, særligt dehydrering, akut hjertedekompensation, metabolisk acidose, forværret nyrefunktion, pludselig forværring af nyretilstanden (f.eks. infektionssygdomme), cellededbrydning (f.eks. akut iskæmi i ekstremiteter, rhabdomyolyse, omfattende trauma).

Hos disse patienter bør kaliumniveauet i serum monitoreres tæt (se pkt. 4.5).

### Ældre patienter

En dosisforhøjelse af amlodipin skal udføres med forsigtighed hos ældre patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 337,28 mg sorbitol pr. tablet.

Sorbitol er en kilde til fructose. Twynsta bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans (HFI).

### Natrium

Hver tablet indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. de er i det væsentlige natriumfrie.

### Andet

For kraftig nedsættelse af blodtryk hos patienter med iskæmisk kardiomyopati eller iskæmisk hjertekarsygdom kan, som ved andre antihypertensiva, medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke i de kliniske studier observeret nogen interaktioner mellem de to komponenter i denne fastdosis kombination.

### Interaktioner associeret til kombinationen

Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier.

#### Bør tages i betragtning ved samtidig brug

##### *Andre antihypertensiva*

Den blodtrykssænkende virkning ved telmisartan/amlodipin kan øges ved samtidig brug med andre antihypertensiva.

##### *Lægemidler med blodtrykssænkende potentiale*

Baseret på de farmakologiske egenskaber kan f.eks. lægemidlerne baclofen, amifostin, antipsykotika eller antidepressiva forventes at forstærke de hypotensive virkninger af alle antihypertensiva, herunder dette lægemiddel. Desuden kan ortostatisk hypotension forværres ved indtagelse af alkohol.

##### *Kortikosteroider (systemisk administrationsvej)*

Reduktion af den antihypertensive virkning.

### Interaktioner associeret til telmisartan

#### Samtidig brug, der frarådes

##### *Kaliumbesparende diuretika eller kaliumtilskud*

Angiotensin II-receptorantagonister såsom telmisartan svækker det diuretisk inducerede kaliumtab. Kaliumbesparende diuretika f.eks. spironolacton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger kan medføre en signifikant stigning i serumkalium. Hvis samtidig brug er indiceret på grund af dokumenteret hypokaliæmi, skal de bruges med forsigtighed og med hyppig monitorering af serumkalium.

##### *Lithium*

Der er rapporteret om reversibel forøgelse af serumlithiumkoncentrationer og toksicitet ved administration af lithium samtidig med angiotensin II-receptorantagoniserende enzymhæmmere og med angiotensin II-receptorantagonister, herunder telmisartan. Hvis det viser sig nødvendigt at bruge kombinationen, anbefales det at monitorere serumlithiumniveauerne nøje.

##### *Andre antihypertensiva der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)*

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren, er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

#### Samtidig brug, der kræver forsigtighed

##### *Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler*

NSAID'er (dvs. acetylsalicylsyre ved antiinflammatoriske dosisregimer, COX-2-hæmmere og non-selektive NSAID'er) kan reducere den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorantagonister. Hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter eller ældre patienter med kompromitteret nyrefunktion) kan samtidig administration af angiotensin II-receptorantagonister og lægemidler, der hæmmer cyklooxygenase, resultere i yderligere forværring af nyrefunktionen, herunder muligvis akut nyresvigt, hvilket sædvanligvis er reversibelt. Ved administrering af kombinationen skal der derfor udvises forsigtighed, særligt hos ældre. Patienterne bør være tilstrækkeligt hydrerede, og det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen ved initiering og herefter periodisk.

### *Ramipril*

I et studie medførte samtidig administration af telmisartan og ramipril en stigning i  $AUC_{0-24}$  og  $C_{max}$  for ramipril og ramiprilat på op til 2,5 gange. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

### *Samtidig brug, der skal tages i betragtning*

#### *Digoxin*

Ved samtidig administration af telmisartan og digoxin sås stigning i medianværdien for maksimal plasmakonzentration af digoxin (49 %) og minimal plasmakonzentration (20 %). Ved opstart, justering og seponering af telmisartan skal digoxinniveauet monitoreres for at holde plasmakonzentrationen inden for det terapeutiske område.

### Interaktioner associeret med amlodipin

#### *Samtidig brug, der kræver forsigtighed*

##### *CYP3A4-hæmmere*

Anvendelse af amlodipin sammen med potente eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller claritromycin, verapamil eller diltiazem) kan føre til en signifikant øget eksponering over for amlodipin, og føre til en forhøjet risiko for hypotension. Den kliniske tolkning af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udpræget hos ældre. Der kan derfor være behov for klinisk monitorering og dosisjustering.

##### *CYP3A4-induktorer*

Ved samtidig brug af kendte CYP3A4-induktorer kan plasmakonzentrationen af amlodipin variere. Blodtrykket bør derfor monitoreres, og dosisjustering overvejes, både under og efter samtidig brug af andre lægemidler især kraftige CYP3A4-inducerende stoffer (f.eks. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

##### *Dantrolen (infusion)*

Hos dyr observeres der dødelig ventrikelflimmer og kardiovaskulært kollaps forbundet med hyperkaliæmi efter administration af verapamil og intravenøs dantrolen. På grund af risikoen for hyperkaliæmi anbefales det at undgå samtidig administration af calciumkanalblokkere, såsom amlodipin, hos patienter, der er modtagelige for malign hypertermi, og i behandlingen af malign hypertermi.

##### *Grapefrugt og grapefrugtjuice*

Administration af Twynsta sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice anbefales ikke da biotilgængeligheden kan øges hos visse patienter og resultere i en forstærket blodtrykssænkende virkning.

### *Samtidig brug, der skal tages i betragtning*

##### *Tacrolimus*

Ved samtidig behandling med amlodipin og tacrolimus er der risiko for øgede tacrolimus blodkoncentrationer. Denne interaktionsmekanisme er ikke fuldt klarlagt. For at undgå toksicitet af tacrolimus er overvågning af tacrolimus blodkoncentrationer samt en justering af tacrolimus dosis, når det er relevant, påkrævet.

##### *Ciclosporin*

Der er ikke udført interaktionsstudier med ciclosporin og amlodipin hos raske frivillige eller andre grupper, med undtagelse af nyretransplanterede patienter, hvor stigninger (gennemsnitlig 0 %-40 %) i den variable trough koncentration af ciclosporin blev observeret. Overvågning af ciclosporinniveauerne i nyretransplanterede patienter behandlet med amlodipin, bør overvejes og ciclosporin dosis nedsættes.

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

mTOR-hæmmere, såsom sirolimus, temsirolimus og everolimus, er CYP3A-substrater. Amlodipin er en svag CYP3A-hæmmer. Med samtidig brug af mTOR-hæmmere kan amlodipin øge eksponeringen over for mTOR-hæmmere.

#### *Simvastatin*

Samtidig behandling med gentagne doser med 10 mg amlodipin og 80 mg simvastatin resulterede i en øget eksponering for simvastatin med op til 77 % sammenlignet med simvastatin alene. Til patienter i behandling med amlodipin bør dosis af simvastatin derfor begrænses til 20 mg dagligt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af telmisartan/amlodipin til gravide kvinder. Der er ikke udført undersøgelser af reproduktionstoksicitet i dyrestudier med telmisartan/amlodipin.

### *Telmisartan*

Brug af angiotensin II-receptorantagonister frarådes i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Brug af angiotensin II-receptorantagonister er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dyreforsøg med telmisartan har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Der er ikke afgørende epidemiologisk bevis for risikoen for teratogenicitet efter eksponering over for ACE-hæmmere i graviditetens første trimester, men en let øget risiko kan ikke udelukkes. Mens der ikke findes nogen kontrollerede epidemiologiske data for risikoen med angiotensin II-receptorantagonister, kan der eksistere lignende risici for denne lægemiddelklasse. Medmindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses for at være af afgørende betydning, bør patienter, der planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ antihypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet. Ved konstateret graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister stoppes øjeblikkeligt, og om nødvendigt bør en alternativ behandling påbegyndes.

Behandling med angiotensin II-receptorantagonist i andet og tredje trimester er kendt for at inducere føtotoksicitet hos mennesker (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er behandlet med angiotensin II-receptorantagonister fra graviditetens andet trimester, anbefales ultralydsundersøgelse af fostrets nyrefunktion og kranium.

Spædbørn, hvis mødre har taget angiotensin II-antagonister, skal observeres nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

### *Amlodipin*

Amlodipins sikkerhed under graviditet hos mennesker er ikke klarlagt.

I dyreforsøg blev der observeret reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3).

### Amning

Amlodipin udskilles i human mælk. Den andel af moderens dosis, der overføres til spædbarnet, er estimeret til at ligge i et interkvartilområde på 3-7 % med et maksimum på 15 %. Amlodipins virkning på spædbørn er ikke kendt.

Da der ikke er nogen viden vedrørende brugen af telmisartan under amning, frarådes brug af telmisartan/amlodipin, og alternative behandlinger med bedre dokumenterede sikkerhedsprofiler under amning foretrækkes, særligt under amning af en nyfødt eller et for tidligt født spædbarn.

### Fertilitet

Der er ingen data fra kontrollerede kliniske studier for fastdosiskombinationen eller for de enkelte aktive stoffer.

Der er ikke gennemført separate reproduktionstoksicitetsstudier med kombination af telmisartan og amlodipin.

I de prækliniske studier blev der ikke observeret nogen virkninger af telmisartan på fertiliteten hos hanner eller hunner.

Hos nogle patienter, der blev behandlet med calciumkanalblokkere, er der blevet rapporteret reversible biokemiske ændringer i hovedet af spermatozoer. Kliniske data er utilstrækkelige, hvad angår den mulige virkning af amlodipin på fertiliteten. I et rottestudie blev der fundet bivirkninger på fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Twynsta påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal dog oplyses om, at de kan opleve bivirkninger såsom synkope, døsighed, svimmelhed eller vertigo under behandlingen (se pkt. 4.8). Derfor skal det anbefales, at der udvises forsigtighed, når patienten fører et motorkøretøj eller betjener maskiner. Patienter, der oplever disse bivirkninger, skal undgå at foretage sig ting, der er potentielt farlige, såsom at føre et motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Opsummering af sikkerhedsprofilen

De almindeligste uønskede hændelser omfatter svimmelhed og perifere ødemer. Alvorlig synkope er set i sjældne tilfælde (mindre end 1 tilfælde pr. 1.000 patienter).

Tidligere rapporterede bivirkninger for hvert af komponenterne (telmisartan eller amlodipin) kan ligeledes være mulige bivirkninger ved Twynsta, selvom de ikke er observeret i kliniske studier eller efter markedsføring.

#### Tabel med liste over bivirkninger

Sikkerheden og tolerabiliteten ved brug af Twynsta er blevet evalueret i fem kontrollerede kliniske studier med over 3.500 patienter, hvoraf over 2.500 modtog telmisartan i kombination med amlodipin.

Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed ved anvendelse af følgende definition: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<b>Systemorgan-klasse</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Amlodipin</b>
<b><i>Infektioner og parasitære sygdomme</i></b>			
Ikke almindelige		øvre luftvejsinfektion inklusiv halsbetændelse og bihulebetændelse, urinvejsinfektion inklusiv cystitis	
Sjældne	cystitis	sepsis inklusiv fatal udfald <sup>1</sup>	
<b><i>Blod og lymfesystemet</i></b>			
Ikke almindelige		anæmi	
Sjældne		thrombocytopeni, eosinofili	
Meget sjældne			leukocytopeni, thrombocytopeni
<b><i>Immunsystemet</i></b>			
Sjældne		overfølsomhed, anafylaktisk reaktion	
Meget sjældne			overfølsomhed
<b><i>Metabolisme og ernæring</i></b>			
Ikke almindelige		hyperkaliæmi	
Sjældne		hypoglykæmi (hos diabetespatienter)	
Meget sjældne			hyperglykæmi
<b><i>Psykiske forstyrrelser</i></b>			
Ikke almindelige			humørsvingninger
Sjældne	depression, angst, søvnløshed		konfusion
<b><i>Nervesystemet</i></b>			
Almindelige	svimmelhed		
Ikke almindelige	døsighed, migræne, hovedpine, paræstesi		

Sjældne	synkope, perifer neuropati, hypæstesi, dysgeusi, tremor		
Meget sjældne			extrapyramidale syndromer, hypertoni
<b>Øjne</b>			
Almindelige			synsforstyrrelser (herunder diplopi)
Ikke almindelige			nedsat syn
Sjældne		synsforstyrrelser	
<b>Øre og labyrint</b>			
Ikke almindelige	vertigo		tinnitus
<b>Hjerte</b>			
Ikke almindelige	bradykardi, palpitationer		
Sjældne		takykardi	
Meget sjældne			myocardieinfarkt, arytmi, ventrikulær takykardi, atrieflimren
<b>Vaskulære sygdomme</b>			
Ikke almindelige	hypotension, ortostatisk hypotension, rødmen		
Meget sjældne			vaskulitis
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>			
Ikke almindelige	hoste	dyspnø	dyspnø, rhinitis
Meget sjældne	interstitiel lungesygdom <sup>3</sup>		
<b>Mave-tarm-kanalen</b>			
Almindelige			ændring i afføringsvaner (herunder diarré og forstoppelse)
Ikke almindelige	mavesmerter, diarré, nausea	luft i maven	

Sjældne	opkast, gingival hypertrofi, dyspepsi, mundtørhed	maveonde	
Meget sjældne			pankreatitis, gastritis
<b>Lever og galdeveje</b>			
Sjældne		abnormal leverfunktion, leversygdom <sup>2</sup>	
Meget sjældne			hepatitis, gulsot, forhøjede leverenzymtal (ofte som følge af cholestase)
<b>Hud og subkutane væv</b>			
Ikke almindelige	pruritus	Hyperhidrose	alopeci, purpura, misfarvning af huden, hyperhidrose
Sjældne	eksem, erytem, udslæt	angiødem (med fatal udgang), lægemiddeludslæt, toksisk hududslæt, nældefeber	
Meget sjældne			angiødem, erythema multiforme, nældefeber, eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom, lysfølsomhed
Ikke kendt			toksisk epidermal nekrolyse
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			
Almindelige			ankelhævelse
Ikke almindelige	arthralgi, muskelspasmer (kramper i benene), myalgi		



Sjældne	rygsmerter, smerter i ekstremiteterne (smerter i benene)	senesmerter (symptomer på senebetændelse)	
<b>Nyre og urinveje</b>			
Ikke almindelige		nedsat nyrefunktion Inklusiv akut nyresvigt	vandladningsproblemer, pollakisuri
Sjældne	natlig vandladning		
<b>Det reproduktive system og mammae</b>			
Ikke almindelige	erekttil dysfunktion		gynækomasti
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			
Almindelige	Perifert ødem		
Ikke almindelige	asteni, bryst smerter, træthed, ødemer		smerter
Sjældne	utilpashed	influenzalignende sygdom	
<b>Undersøgelser</b>			
Ikke almindelige	forhøjede leverenzymtal	forhøjet blodkreatinin	vægtøgning, vægttab
Sjældne	forhøjet urinsyre niveau i blodet	Forhøjet kreatininkinase i blodet, nedsat hæmoglobin	

<sup>1</sup>: hændelsen kan være en tilfældighed eller relateret til en endnu ukendt mekanisme

<sup>2</sup>: de fleste tilfælde af unormal leverfunktion/leversygdom rapporteret for telmisartan efter markedsføringen forekom hos japanske patienter. Japanske patienter har større sandsynlighed for at opleve disse bivirkninger.

<sup>3</sup>: tilfælde af interstitiel lungesygdom (predominant interstitiel lungebetændelse og eosinofil lungebetændelse) er blevet rapporteret efter markedsføringen for telmisartan

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering forventes at være som ved unormal høj farmakologisk virkning. De mest udtalte symptomer ved telmisartan-overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Bradykardi, svimmelhed, stigning i serumkreatinin og akut nyresvigt er også blevet rapporteret. Overdosering med amlodipin kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og risiko for reflekt-takykardi. Udtalt og sandsynligvis forlænget systemisk hypotension til og med shock med dødelig udgang er set.

## Behandling

Patienten skal monitoreres nøje, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af den tid, der er gået siden indtagelse, samt af symptomernes sværhedsgrad. De anbefalede forholdsregler omfatter provokeret emesis og/eller ventrikelskylning. Aktivt kul kan være nyttigt til behandling af overdosering med både telmisartan og amlodipin.

Serumelektrolytter og -kreatinin skal monitoreres hyppigt. Hvis hypotension indtræder, skal patienten placeres i liggende stilling med hævede ekstremiteter, og der skal hurtigt gives salt- og væskeerstatning. Der skal iværksættes understøttende behandling.

Intravenøst calciumglyconat kan have en gavnlig effekt på ophævelsen af calciumkanalblokadens.

Ventrikelskylning kan være nyttig i nogle tilfælde. Hos raske frivillige har anvendelsen af aktivt kul i op til 2 timer efter administration af amlodipin 10 mg vist sig at reducere absorptions hastigheden af amlodipin.

Telmisartan og amlodipin fjernes ikke ved hæmodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler med virkning på renin-angiotensin-systemet, angiotensin II-receptorblokkere (ARB) og calciumantagonister. ATC-kode: C09DB04.

Twynsta kombinerer to antihypertensive stoffer med komplementære virkningsmekanismer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension: en angiotensin II-receptorantagonist, telmisartan, og en dihydropyridin-calciumantagonist, amlodipin.

Kombinationen af disse stoffer har en additiv antihypertensiv virkning ved at nedsætte blodtrykket i større grad end hver komponent alene.

Twynsta én gang dagligt giver en effektiv og konsistent nedsættelse af blodtrykket i hele dosisintervallet på 24 timer.

### Telmisartan

Telmisartan er en oralt aktiv og specifik angiotensin II-receptor (type AT<sub>1</sub>)-antagonist. Telmisartan flytter angiotensin II med meget høj affinitet fra dets proteinbindingssted på AT<sub>1</sub>-receptorundertypen, som er ansvarlig for de kendte virkninger af angiotensin II. Telmisartan udviser ikke nogen delvis agonistaktivitet på AT<sub>1</sub>-receptoren. Telmisartan binder AT<sub>1</sub>-receptoren selektivt. Bindingen opretholdes i lang tid. Telmisartan udviser ikke affinitet til andre receptorer, herunder AT<sub>2</sub> og andre mindre karakteriserede AT-receptorer. Funktionen af disse receptorer er ikke kendt, dette gælder også effekten af deres mulige overstimulering af angiotensin II, hvis niveau øges af telmisartan. Plasma-aldosteron-niveauerne sænkes af telmisartan. Telmisartan hæmmer ikke humant plasmarenin og blokerer heller ikke ionkanaler. Telmisartan hæmmer ikke angiotensin-konverterende enzym (kininase II), som også nedbryder bradykinin. Det forventes derfor ikke, at bradykinin-medierede bivirkninger potenseres.

En dosis på 80 mg telmisartan hæmmer næsten fuldstændigt en angiotensin II-fremkaldt blodtryksstigning. Den hæmmende virkning vedvarer i mere end 24 timer og er stadig målbar i op til 48 timer.

Efter den første dosis telmisartan indtræder den antihypertensive aktivitet gradvist inden for 3 timer. Den maksimale reduktion i blodtryk opnås generelt 4 til 8 uger efter behandlingsstart og fastholdes gennem langtidsbehandling.

Den antihypertensive virkning holder sig konstant i 24 timer efter dosering, hvilket også gælder de sidste 4 timer forud for næste dosis som vist ved døgnblodtryksmåling. Dette er bekræftet i placebokontrollerede kliniske studier, der blev foretaget på tidspunktet for maksimal effekt og umiddelbart forud for den næste dosis, hvor trough/peak ratio var over 80 % efter doser på 40 og 80 mg telmisartan. Tilsyneladende er der en tendens mod dosisafhængighed i forholdt til tid til tilbagevenden til baseline for det systoliske blodtryk. Data for diastolisk blodtryk er her inkonsistente.

Hos patienter med hypertension reducerer telmisartan både det systoliske og det diastoliske blodtryk uden at påvirke pulsen. Den nøjagtige virkningsmekanisme ved hvordan lægemidlets diuretiske og natriuretiske effekt medvirker til dets hypotensive aktivitet, er stadig ikke fuldstændig klarlagt. Telmisartans antihypertensive virkning er sammenlignelig med effekten af andre klasser af antihypertensiva (påvist i kliniske studier ved sammenligning af telmisartan med amlodipin, atenolol, enalapril, hydrochlorthiazid og lisinopril).

Ved pludseligt ophør af behandling med telmisartan vil blodtrykket over en periode på flere dage gradvist vende tilbage til værdierne fra før behandling uden der ses tegn på "rebound"-hypertension.

Forekomsten af tør hoste var signifikant lavere hos patienter, der blev behandlet med telmisartan, end hos patienter, der fik angiotensin-konverterende enzymhæmmere i kliniske studier med direkte sammenligning af de to antihypertensive behandlinger.

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebo-gruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebo-gruppen.

### Amlodipin

Amlodipin er en calciuminfluxhæmmer af dihydropyridin-gruppen (langsom kanalblokker eller calciumionantagonist), der hæmmer den transmembranale calciuminflux i hjerte og vaskulær glat muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskulatur, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Eksperimentielle data antyder, at amlodipin binder til både dihydropyridin- og ikke-dihydropyridin-bindingssteder. Amlodipin er relativt kar-selektiv og har en større virkning på vaskulære glatte muskelceller end på hjertemuskelceller.

Hos hypertensive patienter reduceres blodtrykket klinisk signifikant i alle døgnets 24 timer både i liggende og stående stilling efter 1 daglig dosis. På grund af den langsomt indsættende virkning er akut hypotension ikke et problem ved behandling med amlodipin.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske amlodipin-doser i en nedsat renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Amlodipin har ikke forårsaget metaboliske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider og er egnet til patienter med astma, diabetes og urinsyreigt.

Patienter med hjerteinsufficiens

Hæmodynamiske undersøgelser og trænings-baserede kontrollerede kliniske studier med hjerteinsufficiente patienter i NYHA-klasse II-IV har vist, at amlodipin ikke fremkalder klinisk forværring som målt ved træningstolerance, venstre ventrikels uddrivningsfraktion og klinisk symptomatologi.

Et placebokontrolleret studie (PRAISE) designet til at evaluere patienter i NYHA-klasse III-IV hjerteinsufficiens, som fik digoxin, diuretika og ACE-hæmmere, har vist, at amlodipin ikke medførte en forøget risiko for mortalitet eller kombineret mortalitet og morbiditet hos patienter med hjerteinsufficiens.

I et langtids, follow-up, placebokontrolleret studie (PRAISE-2) med amlodipin hos hjerteinsufficiente patienter i NYHA-klasse III og IV uden kliniske symptomer eller objektive fund, der tydede på underliggende iskæmisk sygdom, som fik stabile doser af ACE-hæmmere, digitalis og diuretika, havde amlodipin ingen virkning på den totale kardiovaskulære mortalitet. I den samme population blev amlodipin associeret med et øget antal indberetninger af lungeødem.

#### Telmisartan/amlodipin

I et 8-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, faktisk, parallelgruppe-, multicenterstudie med 1.461 patienter med let til svær hypertension (gennemsnitligt DBP siddende  $\geq 95$  og  $\leq 119$  mmHg) resulterede behandling med enhver Twynsta kombination i signifikant større reduktion af diastolisk og systolisk blodtryk og bedre blodtrykskontrol sammenlignet med monoterapi med de to aktive stoffer.

Twynsta viste dosisrelateret reduktion i systolisk/diastolisk blodtryk i de terapeutiske dosisintervaller -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) og -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reduktion af det diastoliske blodtryk til  $< 90$  mmHg sås hos henholdsvis 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % 85,3 % af patienterne. Værdierne er justeret for baseline og ophavsland.

Størst antihypertensiv virkning sås inden for 2 uger efter behandlingsstart.

32,7 - 51,8 % patienter i en delgruppe med 1.050 moderat til svært hypertensive patienter (DBP  $\geq 100$  mmHg), responderede i tilstrækkelig grad på monoterapi med enten telmisartan eller amlodipin. De observerede gennemsnitlige ændringer i systolisk/diastolisk blodtryk set ved kombinationsbehandling indeholdende amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg med 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg med 80 mg/5 mg) var lig med eller større end de reduktioner set med amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg), og var forbundet med signifikant lavere frekvens af ødem (1,4 % med 40 mg/5 mg; 0,5 % med 80 mg/5 mg; 17,6 % med amlodipin 10 mg).

Automatiseret døgnblodtryksmåling (ABPM) hos en delgruppe på 562 patienter bekræftede de resultater, der blev set for reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk på klinikken som konsistente over hele dosisintervallet på 24 timer.

I et yderligere randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret, parallelgruppe, multicenterstudie fik 1.097 let til svær hypertensive patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 5 mg, Twynsta (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller amlodipin alene (5 mg eller 10 mg). Efter 8 ugers behandling var hver af kombinationsbehandlingerne statistisk signifikant overlegen amlodipin som monoterapi, for så vidt angik reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg over for -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg og 10 mg). Der blev tillige set en bedre blodtrykskontrol af diastolisk blodtryk sammenlignet med monoterapi (56,7 %, 63,8 % med henholdsvis 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg over for 42 %, 56,7 % med amlodipin henholdsvis 5 mg og 10 mg). Frekvensen af forekomst af ødem var signifikant lavere med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg end med amlodipin 10 mg (4,4 % versus 24,9 %).

I et andet randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret, parallelgruppe, multicenterstudie fik i alt 947 let til svært hypertensive patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 10 mg,

Twynsta (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller amlodipin alene (10 mg). Efter 8 ugers behandling var hver af kombinationerne statistisk signifikant overlegen amlodipin som monoterapi, for så vidt angik reduktion af diastolisk og systolisk blodtryk (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg over for -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg). Der blev tillige set højere normaliseringsrater for diastolisk blodtryk sammenlignet med monoterapi (63,7 %, 66,5 % med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg over for 51,1 % med amlodipin 10 mg).

I to tilsvarende åbne, langtids, follow-up studier gennemført over yderligere 6 måneder, blev virkningen af Twynsta fastholdt i hele studieperioden. Yderligere blev det påvist, at hos nogle patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med Twynsta 40 mg/10 mg, blev blodtrykket yderligere reduceret ved optitrering til Twynsta 80 mg/10 mg.

Den samlede incidens af bivirkninger ved Twynsta i det kliniske studieprogram var lav, idet kun 12,7 % af de behandlede patienter oplevede bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger var perifert ødem og svimmelhed, se også pkt. 4.8. De rapporterede bivirkninger var i overensstemmelse med de forventede bivirkninger fra sikkerhedsprofilen for komponenterne telmisartan og amlodipin. Ingen nye eller sværere bivirkninger blev observeret. De ødemrelaterede hændelser (perifert ødem, udbredt ødem og ødem) var konsistent lavere hos patienter, der fik Twynsta, end hos patienter, der modtog amlodipin 10 mg. I studiet med faktisk design var ødemfrekvensen 1,3 % med Twynsta 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8 % med Twynsta 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4 % med amlodipin 10 mg. Hos patienter, der fik amlodipin 5 mg, og som ikke var kontrollerede, var ødemfrekvensen 4,4 % for 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9 % for amlodipin 10 mg.

Den antihypertensive virkning af Twynsta var den samme uanset alder og køn, og den var ens hos patienter med og uden diabetes.

Twynsta er ikke undersøgt i andre patientgrupper end med hypertension. Telmisartan er blevet undersøgt i et stort resultatstudie hos 25.620 patienter med høj risiko for hjerte-kar-sygdom (ONTARGET). Amlodipin er undersøgt hos patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararteriesygdom.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Twynsta i alle undergrupper af den pædiatriske population med hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

#### Farmakokinetik for fastdosiskombination

Absorptionshastighed og -grad for Twynsta er ækvivalent med telmisartans og amlodipins biotilgængelighed, når de gives som individuelle tabletter.

#### Absorption

Telmisartan absorberes hurtigt, selvom den absorberede mængde varierer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed for telmisartan er ca. 50 %. Når telmisartan tages sammen med mad, varierer reduktion i arealet under plasmakonzentrationskurven ( $AUC_{0-\infty}$ ) fra ca. 6 % (40 mg-dosis) til ca. 19 % (160 mg-dosis). 3 timer efter administration er plasmakonzentrationserne ens, uanset om telmisartan tages fastende eller sammen med føde.

Amlodipin absorberes godt efter oral indgift af terapeutiske doser, og der opnås maksimale blodkoncentrationer 6-12 timer efter indgift. Den absolutte biotilgængelighed er estimeret til at være mellem 64 % og 80 %. Biotilgængeligheden af amlodipin er upåvirket af fødeindtagelse.

#### Fordeling

Telmisartan er i høj grad bundet til plasmaprotein (>99,5 %), hovedsagelig albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Det tilsyneladende steady state-fordelingsvolumen ( $V_{dss}$ ) er ca. 500 l.

Fordelingsvolumen for amlodipin er ca. 21 l/kg. *In vitro*-undersøgelser har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner hos hypertensive patienter.

#### Biotransformation

Telmisartan metaboliseres ved konjugation til glucuronidet af modersubstansen. Der er ikke set nogen farmakologisk aktivitet fra konjugatet.

Amlodipin metaboliseres i vid udstrækning til inaktive metabolitter (ca. 90 %) i leveren.

#### Elimination

Telmisartan er karakteriseret ved en biekspontiel faldende farmakokinetik med en terminal eliminationshalveringstid på >20 timer. Den maksimale plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) og i mindre grad arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) stiger disproportionalt med dosis. Der er ingen tegn på klinisk relevant akkumulering af telmisartan, når det tages i den anbefalede dosis. Plasmakoncentrationerne var højere hos kvinder end hos mænd uden relevant påvirkning af effekten.

Telmisartan udskilles efter oral (og intravenøs) administration næsten udelukkende med fæces, hovedsageligt som uomdannet stof. Kumulativ urinudskillelse er <1 % af dosis. Total plasma-clearance ( $Cl_{tot}$ ) er høj (ca. 1.000 ml/min) sammenlignet med hepatiske blodgennemstrømning (omkring 1.500 ml/min).

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma med en terminal eliminationshalveringstid på ca. 30 til 50 timer konsistent med dosering én gang dagligt. Steady-state koncentration nås efter kontinuerlig administration i 7-8 dage. 10 % uomdannet amlodipin og 60 % af amlodipin-metabolitterne udskilles i urinen.

#### Linearitet/non-linearitet

Den lille reduktion i AUC for telmisartan forventes ikke at påvirke den terapeutiske virkning. Der er ikke noget lineært forhold mellem doser og plasmaniveauer.  $C_{max}$  og i mindre grad AUC stiger disproportionalt ved doser over 40 mg.

Amlodipin udviser lineær farmakokinetik.

#### Pædiatrisk population (under 18 år)

Der er ingen farmakokinetiske data for den pædiatriske population.

#### Køn

For telmisartan blev set forskelle i plasmakoncentrationer, idet  $C_{max}$  og AUC for kvinder var henholdsvis ca. 3 og 2 gange højere end for mænd.

#### Ældre

For telmisartan er der ingen forskel i farmakokinetik hos unge og ældre patienter.

For amlodipin var tiden, der går før den maksimale plasmakoncentration er opnået, ens hos ældre og yngre patienter. Amlodipins clearance har tendens til at falde hos ældre patienter, hvilket resulterer i øget AUC og øget eliminationshalveringstid.

#### Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let til moderat og svært nedsat nyrefunktion, blev der observeret fordobling af plasmakoncentrationen af telmisartan. For patienter med nyreinsufficiens og som var i dialyse, blev der dog observeret lavere plasmakoncentrationer. Hos patienter med nyreinsufficiens er telmisartan i høj grad bundet til plasmaprotein og det kan ikke fjernes ved dialyse. Eliminationshalveringstiden ændres ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion har ikke nogen signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik.

#### Nedsat leverfunktion

I farmakokinetiske studier var den absolutte biotilgængelighed af telmisartan hos patienter med nedsat leverfunktion øget med op til næsten 100 %. Eliminationshalveringstiden ændres ikke hos patienter med

nedsat nyrefunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin hvilket medfører en stigning i AUC på ca. 40-60 %.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Da de non-kliniske toksicitetsprofiler for telmisartan og amlodipin ikke er overlappende, forventedes ingen forværring i toksiciteten ved kombinationsbehandling. Dette er bekræftet i et subkronisk (13-ugers) toksikologisk studie i rotter, hvor dosisniveauer på 3,2/0,8, 10/2,5 og 40/10 mg/kg telmisartan og amlodipin blev testet.

Non-kliniske data for komponenterne i denne fastdosiskombination er angivet nedenfor.

#### Telmisartan

I non-kliniske sikkerhedsstudier medførte doser, hvor eksponeringen var sammenlignelig med den i det kliniske terapeutiske område, fandt man reduktion af røde blodcelleparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), ændringer i den renale hæmodynamik (forhøjet carbamid-niveau og kreatinin) såvel som forhøjet serumkalium hos normotensive dyr. Hos hunde sås tubulær dilatation af nyrerne og atrofi. Skader på ventrikelslimhinder (erosion, ulcus eller inflammation) sås hos rotter og hunde. Disse farmakologisk-medierede uønskede virkninger, som er kendt fra non-kliniske studier med både ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister, blev forebygget ved oralt saltvandstilskud. Hos begge arter sås øget plasma-reninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi af de renale juxtaglomerulære celler. Disse forandringer, som også udgør en klassevirkning af ACE-hæmmere og andre angiotensin II-receptorantagonister, synes ikke at have klinisk betydning.

Der er ikke blevet observeret nogen tydelige tegn på teratogenicitet. Ved toksiske doser af telmisartan blev der imidlertid observeret en virkning på den postnatale udvikling af afkommet, såsom lavere legemsvægt og forsinket åbning af øjnene.

Der var ingen tegn på mutagenicitet og relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og heller ingen tegn på karcinogenicitet hos rotter og mus.

#### Amlodipin

##### *Reproduktionstoksikologi*

Reproduktionsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødselsvarighed og nedsat overlevelse af unger ved doser, som er ca. 50 gange større end den maksimalt anbefalede dosis til mennesker, baseret på mg/kg.

##### *Fertilitetshæmning*

Der var ingen effekt på fertiliteten hos rotter, der blev behandlet peroralt med amlodipinmaleat (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) i doser på op til 10 mg amlodipin/kg/dag (ca. 8 gange\* den maksimalt anbefalede humane dosis på 10 mg/dag udtrykt i mg/m<sup>2</sup>).

I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage ved en dosis, der var sammenlignelig med den humane dosis baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma, samt en reduktion i spermdensitet og i antallet af modne spermatismer og Sertoli-celler.

##### *Karcinogenese, mutagenese*

Rotter og mus, der blev behandlet med amlodipin i kosten i 2 år ved koncentrationer, der blev beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen evidens for karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus svarende til, og for rotter 2 gange den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg udtrykt i mg/m<sup>2</sup>) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter. Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger, hverken på gen- eller kromosomniveau.

\*Baseret på en patientvægt på 50 kg

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Kolloid vandfri silica  
Brilliant blue FCF (E133)  
Sort jernoxid (E172)  
Gul jernoxid (E172)  
Magnesiumstearat  
Majsstivelse  
Meglumin  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Povidon K25  
Prægelatineret stivelse (fremstillet af majsstivelse)  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.  
Tag tabletterne ud af blisteren kort før administration.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/aluminium-blister (PA/Al/PVC/Al) i æske indeholdende 14, 28, 56, 98 tabletter, eller perforerede enkelt-dosis-aluminium/aluminium-blister (PA/Al/PVC/Al) i æske indeholdende 30 x 1, 90 x 1 tabletter, og multipakninger indeholdende 360 (4 pakninger med 90 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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



## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 07. oktober 2010

Dato for seneste fornyelse: 20. august 2015

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE – 40 mg/5 mg

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sorbitol (E420).  
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Ydre etiket til bundtet multipakning med 360 tabletter (4 pakninger af 90 x 1 tabletter) - med Blue Box – 40 mg/5 mg

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sorbitol (E420).  
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 360 (4 pakninger af 90 x 1) tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/648/007 (360 (4 pakninger af 90 x 1) tabletter)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Indre æske til multipakning med 360 tabletter (4 pakninger af 90 x 1 tabletter) – uden Blue Box – 40 mg/5 mg

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sorbitol (E420).  
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 tabletter  
Del af multipakning, må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/648/007 (360 (4 pakninger af 90 x 1) tabletter)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**Blister med 7 tabletter – 40 mg/5 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**Enkeldosisblister med 10 tabletter – 40 mg/5 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE – 40 mg/10 mg

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sorbitol (E420).  
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Ydre etiket til bundtet multipakning med 360 tabletter (4 pakninger af 90 x 1 tabletter) – med Blue Box – 40 mg/10 mg

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sorbitol (E420).  
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 360 (4 pakninger af 90 x 1) tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/648/014 (360 (4 pakninger af 90 x 1) tabletter)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Indre æske til multipakning med 360 tabletter (4 pakninger af 90 x 1 tabletter) – uden Blue Box – 40 mg/10 mg

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sorbitol (E420).  
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 tabletter  
Del af multipakning, må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/648/014 (360 (4 pakninger af 90 x 1) tabletter)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**Blister med 7 tabletter – 40 mg/10 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**Enkeldosisblister med 10 tabletter – 40 mg/10 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE – 80 mg/5 mg

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sorbitol (E420).  
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Ydre etiket til bundtet multipakning med 360 tabletter (4 pakninger af 90 x 1 tabletter) – med Blue Box – 80 mg/5 mg

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sorbitol (E420).  
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 360 (4 pakninger af 90 x 1) tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakninger af 90 x 1) tabletter)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Indre æske til multipakning med 360 tabletter (4 pakninger af 90 x 1 tabletter) – uden Blue Box – 80 mg/5 mg

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sorbitol (E420).  
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 tabletter  
Del af multipakning, må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakninger af 90 x 1) tabletter)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**Blister med 7 tabletter – 80 mg/5 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**Enkeldosisblister med 10 tabletter – 80 mg/5 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE – 80 mg/10 mg

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sorbitol (E420).  
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Ydre etiket til bundtet multipakning med 360 tabletter (4 pakninger af 90 x 1 tabletter) - med Blue Box – 80 mg/10 mg

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sorbitol (E420).  
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 360 (4 pakninger af 90 x 1) tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakninger af 90 x 1) tabletter)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Indre æske til multipakning med 360 tabletter (4 pakninger af 90 x 1 tabletter) – uden Blue Box – 80 mg/10 mg

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sorbitol (E420).  
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 tabletter  
Del af multipakning, må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakninger af 90 x 1 tabletter)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**Blister med 7 tabletter – 80 mg/10 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**Enkeldosisblister med 10 tabletter – 80 mg/10 mg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

**Indlægsseddel: Information til brugeren**  
**Twynsta 40 mg/5 mg tabletter**  
telmisartan/amlodipin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Twynsta til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Twynsta
3. Sådan skal du tage Twynsta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

## **1. Virkning og anvendelse**

Twynsta tabletter indeholder to aktive stoffer - telmisartan og amlodipin. Begge disse stoffer hjælper med at kontrollere dit høje blodtryk:

- Telmisartan tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes angiotensin II-receptorantagonister. Angiotensin II er et stof, der produceres i kroppen, og som får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket. Telmisartan virker ved at blokere virkningen af angiotensin II.
- Amlodipin tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes calciumantagonister. Amlodipin forhindrer calcium i at bevæge sig ind i blodkarrenes vægge, hvilket forhindrer blodkarrene i at trække sig sammen.

Begge stoffer arbejder således sammen for at forhindre blodkarrene i at trække sig sammen. Resultatet er, at blodkarrene bliver slappere, og blodtrykket sænkes.

**Twynsta bruges til at behandle højt blodtryk**

- hos voksne patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin alene.
- hos voksne patienter, der allerede får telmisartan og amlodipin fra forskellige tabletter, og som ønsker at gøre behandlingen lettere ved i stedet at tage de samme doser i én tablet.

Ubehandlet højt blodtryk kan medføre skader på blodkarrene i flere organer, hvilket betyder, at der er risiko for alvorlige hændelser hos patienten såsom hjerteanfald, hjerte- eller nyresvigt, slagtilfælde eller blindhed. Sædvanligvis er der ingen symptomer på højt blodtryk, før skader er indtruffet. Derfor er det vigtigt jævnligt at få sit blodtryk målt for at kontrollere, om det ligger inden for normalområdet.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Twynsta**

### **Tag ikke Twynsta**

- hvis du er allergisk over for telmisartan eller amlodipin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Twynsta (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for andre lægemidler af dihydropyridintypen (en type calciumantagonist).
- hvis du er gravid og er mere end 3 måneder henne. (Det foretrækkes også at undgå Twynsta tidligt i graviditeten – se punktet Graviditet.)

- hvis du har svære leverproblemer eller galdevejsobstruktion (problemer med afløb af galde fra leveren eller galdeblæren).
- hvis du har en forsnævring af hjerteklappen i aorta (aortastenose) eller kardiogent shock (en tilstand, hvor hjertet ikke er i stand til at forsyne kroppen med nok blod).
- hvis du lider af hjerteinsufficiens efter et hjerteanfald.
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtryks-sænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren.

Hvis et eller flere af disse punkter gælder for dig, så tal med din læge eller apotekspersonalet, før du tager Twynsta.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Twynsta, hvis du har eller tidligere har haft en af de følgende tilstande eller lidelser:

- Nyresygdom eller nyretransplantation.
- Forsnævring af blodkar, der fører til den ene eller begge nyrer (nyrearteriestenose).
- Leversygdom.
- Hjerteproblemer.
- Forhøjede aldosteronniveauer (som medfører ophobning af vand og salt i kroppen sammen med ubalance af forskellige mineraler i blodet).
- Lavt blodtryk (hypotension), som kan opstå, hvis du er dehydreret (overdrevent væsketab fra kroppen) eller har saltmangel på grund af diuretikabehandling ("vanddrivende tabletter"), saltfattig fødeindtagelse, diarré eller opkastning.
- Forhøjet indhold af kalium i blodet.
- Sukkersyge (diabetes).
- Forsnævring af hjertets kranspulsåre, aorta (aortastenose).
- Hjerte-relaterede smerter i brystet, også i hvile eller ved meget lav aktivitet (ustabil angina pectoris).
- Har haft et hjerteanfald inden for de sidste fire uger.

Kontakt lægen, før du tager Twynsta:

- hvis du tager et af følgende lægemidler til behandling af højt blodtryk:
  - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyreproblemer i forbindelse med sukkersyge.
  - aliskiren.
 Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytniveauet (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum. Se også "Tag ikke Twynsta".
- hvis du er ældre, og din dosis skal forhøjes.

Hvis du skal opereres eller bedøves, skal du fortælle din læge, at du tager Twynsta.

### **Børn og unge**

Behandling af børn og unge under 18 år med Twynsta frarådes.

### **Brug af anden medicin sammen med Twynsta**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget andet medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler. I nogle tilfælde vil det være nødvendigt at stoppe brugen af anden medicin specielt, hvis det er noget af følgende:

- Lithiumholdige lægemidler til behandling af visse typer depression.
- Medicin, der kan øge kaliumniveauet i blodet, såsom salterstatninger indeholdende kalium, kaliumbesparende diuretika (visse vanddrivende tabletter).
- Angiotensin II-receptorantagonister.
- ACE-hæmmere eller aliskiren - se også information under overskrifterne "Tag ikke Twynsta" og "Advarsler og forsigtighedsregler".



- NSAID'er (nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen), heparin, immunsupprimerende lægemidler (f.eks. ciclosporin eller tacrolimus) og det antibiotiske middel trimethoprim.
- Rifampicin, erythromycin, clarithromycin (antibiotika).
- Perikon.
- Dantrolen (infusion for svære afvigelse af kropstemperaturen).
- Lægemidler, der anvendes til at ændre den måde, immunsystemet virker på (f.eks. sirolimus, temsirolimus og everolimus).
- Lægemidler, der bruges til behandling af hiv/aids (f.eks. ritonavir) eller svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol).
- Diltiazem (hjertemedicin).
- Simvastatin til behandling af forhøjet kolesterol.
- Digoxin.

Som ved andre blodtryksnænkende lægemidler kan virkningen af Twynsta være nedsat, hvis du samtidig tager NSAID'er (nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Twynsta kan øge den blodtryksnænkende virkning af andre lægemidler, der bruges til behandling af højt blodtryk, eller af lægemidler, der potentielt kan sænke blodtrykket (f.eks. baklofen, amifostin, antipsykotika eller antidepressiva).

### **Brug af Twynsta sammen med mad og drikke**

Indtagelse af alkohol kan forværre et lavt blodtryk. Det kan opleves som svimmelhed, når du rejser dig op.

Du må ikke indtage grapefrugtjuice og grapefrugt, mens du tager Twynsta. Det skyldes, at grapefrugt og grapefrugtjuice kan medføre øgede blodkoncentrationer af det aktive stof amlodipin hos nogle patienter, hvilket kan øge den blodtryksnænkende virkning af Twynsta.

### **Graviditet og amning**

#### Graviditet

Fortæl det til lægen, hvis du tror, du er gravid eller planlægger at blive gravid. Lægen vil normalt råde dig til at stoppe med at tage Twynsta, før du bliver gravid, eller så snart du ved, du er gravid, og vil råde dig til at tage en anden medicin end Twynsta. Twynsta frarådes tidligt i graviditeten og må ikke tages efter graviditetens tredje måned, da det kan forårsage alvorlig skade på din baby, hvis det anvendes efter graviditetens tredje måned.

#### Amning

Amlodipin har vist sig at udskilles i modermælk i små mængder.

Giv din læge besked, hvis du ammer, eller hvis du skal begynde at amme. Twynsta frarådes til mødre, der ammer. Din læge kan vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme - især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Nogle mennesker kan opleve bivirkninger som besvimelse, søvnighed, svimmelhed eller en fornemmelse af at dreje rundt (vertigo), når de behandles for højt blodtryk. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

### **Twynsta indeholder sorbitol**

Dette lægemiddel indeholder 168,64 mg sorbitol pr. tablet.

### **Twynsta indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### 3. Sådan skal du tage Twynsta

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én tablet dagligt. Forsøg at tage tableten på det samme tidspunkt hver dag. Tryk først Twynsta tableten ud af blisteren, umiddelbart før du skal tage den.

Du kan tage Twynsta med eller uden mad. Tabletterne skal synkes sammen med vand eller andre alkoholfrie drikkevarer.

Hvis din lever ikke fungerer korrekt, bør den sædvanlige dosis ikke overstige én 40 mg/5 mg-tablet eller én 40 mg/10 mg-tablet pr. dag.

#### **Hvis du har taget for meget Twynsta**

Hvis du ved et uheld tager for mange tabletter, skal du med det samme kontakte din læge, apotekspersonalet eller den nærmeste skadestue. Du kan få lavt blodtryk og hurtig hjerterytme. Desuden er der set tilfælde af langsom hjerterytme, svimmelhed, nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt, udtalt og langvarigt lavt blodtryk, herunder shock og død.

#### **Hvis du har glemt at tage Twynsta**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det, og fortsætte behandlingen som hidtil. Hvis du en dag glemmer at tage din tablet, skal du nøjes med at tage den normale dosis den næste dag. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte enkelt doser.

#### **Hvis du holder op med at tage Twynsta**

Det er vigtigt, at du tager Twynsta hver dag, indtil din læge siger noget andet. Hvis du føler, at virkningen af Twynsta er for kraftig eller for svag, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet herom.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### **Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægehjælp**

Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af følgende symptomer:

Sepsis (ofte kaldet "blodforgiftning", en alvorlig infektion i hele kroppen med høj feber og følelsen af at være alvorligt syg) eller hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem). Disse bivirkninger er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere), men er meget alvorlige, og indtagelse af medicinen skal stoppe og læge straks kontaktes. Hvis disse bivirkninger ikke bliver behandlet, kan de være dødelige. Sepsis er kun set efter telmisartan alene, men kan ikke udelukkes for Twynsta.

#### **Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere)**

Svimmelhed, hævede ankler (ødem).

#### **Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)**

Søvnighed, migræne, hovedpine, snurren eller følelsesløshed i hænder eller fødder, følelse af at dreje rundt (vertigo), langsom puls, hjertebanken (bevidsthed om din hjerterytme), lavt blodtryk (hypotension), svimmelhed, når du rejser dig op (ortostatisk hypotension), rødmen, hoste, mavekneb

(mavesmerter), diarré, kvalme, kløe, ledsmerter, muskelsmerter, manglende evne til at få erektion, svaghed, brystmerter, træthed, hævelser (ødemer), forhøjede leverenzymtal.

**Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere)**

Infektion i urinblæren, tristhed (depression), angst, søvnløshed, besvimelse, nerveskader i hænder eller fødder, reduceret følsomhed, smagsforstyrrelser, rysten, opkastning, overvækst af tandkød, ubehag i maven, mundtørhed, eksem (hudsygdom), hudrødme, udslæt, rygsmerte, smerter i benene, natlig trang til at lade vandet, utilpashed, forhøjede urinsyreniveauer i blodet.

**Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere)**

Tiltagende arvævsdannelse i lungerne (interstitiel lungesygdom (hovedsageligt betændelse i lungevævet og forekomst af øget mængde hvide blodlegemer)).

Følgende bivirkninger er observeret med henholdsvis telmisartan og amlodipin taget alene og kan også forekomme med Twynsta:

Telmisartan

Hos patienter, der tager telmisartan alene, er følgende yderligere bivirkninger set:

**Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)**

Urinvejsinfektioner, infektioner i de øvre luftveje (f.eks. ondt i halsen, bihulebetændelse, forkølelse), mangel på røde blodlegemer (anæmi), forhøjede kaliumniveauer i blodet, kortåndethed, oppustethed, øget svedtendens, nyreskade herunder akut nyresvigt, forhøjede kreatininniveauer.

**Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere)**

Øget antal af visse hvide blodlegemer (eosinofili), lavt antal blodplader (trombocytopeni), allergisk reaktion (f.eks. udslæt, kløe, åndedrætsbesvær, hiven efter vejret, hævelse af ansigtet eller lavt blodtryk), lave blodsukkerniveauer (hos sukkersygepatienter), nedsat syn, hurtig hjerterytme, mavebesvær, unormal leverfunktion, nældefeber (urticaria), lægemiddeludslæt, betændelse i sener, influenzalignende sygdom (f.eks. muskelsmerter, generel utilpashed), nedsat hæmoglobin (et blodprotein), forhøjet indhold i blodet af kreatininfosfokinase.

De fleste tilfælde af unormal leverfunktion og leversygdom, som er set, efter telmisartan er blevet markedsført, forekom hos japanske patienter. Japanske patienter har større sandsynlighed for at få denne bivirkning.

Amlodipin

Hos patienter, der tager amlodipin alene, er følgende yderligere bivirkninger blevet rapporteret:

**Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere)**

Ændring i afføringsvaner, diarré, forstoppelse, synsforstyrrelser, dobbeltsyn, ankelhævelse.

**Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)**

Humørsvingninger, nedsat syn, ringen for ørerne, åndenød, nysen/løbende næse, hårtab, usædvanlige blå mærker og blødning (beskadigelse af røde blodlegemer), misfarvning af huden, øget svedtendens, vandladningsbesvær, øget vandladningsbehov især om natten, brystforstørrelse hos mænd, smerter, vægtøgning, vægttab.

**Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere)**

Forvirring.

**Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere)**

Færre hvide blodlegemer (leukopeni), lavt antal blodplader (trombocytopeni), allergisk reaktion (f.eks. udslæt, kløe, åndedrætsbesvær, hiven efter vejret, hævelse af ansigtet eller lavt blodtryk), for højt blodsukker, ukontrollerede spjættende eller rykkende bevægelser, hjerteanfald, uregelmæssig hjerterytme, betændelse i blodkarrene, betændelse i bugspytkirtel, betændelse i mavesækkens slimhinde (gastritis), leverbetændelse, gulfarvning af huden (gulst), forhøjede leverenzymtal med gulst, hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem), alvorlige hudreaktioner, nældefeber (urticaria), alvorlige

overfølsomhedsreaktioner med udvikling af blærer på hud og slimhinder (eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom), øget hudfølsomhed over for sol, øget muskelspænding.

### **Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)**

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner med udvikling af blærer på hud og slimhinder (toksisk epidermal nekrolyse).

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteren efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt. Tryk først Twynsta tabletten ud af blisteren, umiddelbart før du skal tage den.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Twynsta indeholder:**

- Aktive stoffer: telmisartan og amlodipin.  
Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).
- Øvrige indholdsstoffer: kolloid vandfri silica, brilliant blue FCF (E133), sort jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), magnesiumstearat, majsstivelse, meglumin, mikrokrySTALLINSK cellulose, povidon K25, prægelatineret stivelse fremstillet af majsstivelse, natriumhydroxid (se punkt 2), sorbitol (E420) (se punkt 2).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter er blå og hvide ovale tolagstabletter ca. 14 mm lange, præget med produktkoden A1 og firmalogo på den hvide side.

Twynsta fås i en pakning med 14, 28, 56 eller 98 tabletter i alu/alu-blister eller med 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletter i perforerede enkeltdosis-alu/alu-blister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**Indlægsseddel: Information til brugeren**  
**Twynsta 40 mg/10 mg tabletter**  
telmisartan/amlodipin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Twynsta til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
4. Det skal du vide, før du begynder at tage Twynsta
5. Sådan skal du tage Twynsta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

## **1. Virkning og anvendelse**

Twynsta tabletter indeholder to aktive stoffer - telmisartan og amlodipin. Begge disse stoffer hjælper med at kontrollere dit høje blodtryk:

- Telmisartan tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes angiotensin II-receptorantagonister. Angiotensin II er et stof, der produceres i kroppen, og som får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket. Telmisartan virker ved at blokere virkningen af angiotensin II.
- Amlodipin tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes calciumantagonister. Amlodipin forhindrer calcium i at bevæge sig ind i blodkarrenes vægge, hvilket forhindrer blodkarrene i at trække sig sammen.

Begge stoffer arbejder således sammen for at forhindre blodkarrene i at trække sig sammen. Resultatet er, at blodkarrene bliver slappere, og blodtrykket sænkes.

**Twynsta bruges til at behandle højt blodtryk**

- hos voksne patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin alene.
- hos voksne patienter, der allerede får telmisartan og amlodipin fra forskellige tabletter, og som ønsker at gøre behandlingen lettere ved i stedet at tage de samme doser i én tablet.

Ubehandlet højt blodtryk kan medføre skader på blodkarrene i flere organer, hvilket betyder, at der er risiko for alvorlige hændelser hos patienten såsom hjerteanfald, hjerte- eller nyresvigt, slagtilfælde eller blindhed. Sædvanligvis er der ingen symptomer på højt blodtryk, før skader er indtruffet. Derfor er det vigtigt jævnligt at få sit blodtryk målt for at kontrollere, om det ligger inden for normalområdet.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Twynsta**

### **Tag ikke Twynsta**

- hvis du er allergisk over for telmisartan eller amlodipin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Twynsta (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for andre lægemidler af dihydropyridintypen (en type calciumantagonist).
- hvis du er gravid og er mere end 3 måneder henne. (Det foretrækkes også at undgå Twynsta tidligt i graviditeten – se punktet Graviditet.)



- hvis du har svære leverproblemer eller galdevejsobstruktion (problemer med afløb af galde fra leveren eller galdeblæren).
- hvis du har en forsnævring af hjerteklappen i aorta (aortastenose) eller kardiogent shock (en tilstand, hvor hjertet ikke er i stand til at forsyne kroppen med nok blod).
- hvis du lider af hjerteinsufficiens efter et hjerteanfald.
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtryks-sænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren.

Hvis et eller flere af disse punkter gælder for dig, så tal med din læge eller apotekspersonalet, før du tager Twynsta.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Twynsta, hvis du har eller tidligere har haft en af de følgende tilstande eller lidelser:

- Nyresygdom eller nyretransplantation.
- Forsnævring af blodkar, der fører til den ene eller begge nyrer (nyrearteriestenose).
- Leversygdom.
- Hjerteproblemer.
- Forhøjede aldosteronniveauer (som medfører ophobning af vand og salt i kroppen sammen med ubalance af forskellige mineraler i blodet).
- Lavt blodtryk (hypotension), som kan opstå, hvis du er dehydreret (overdrevent væsketab fra kroppen) eller har saltmangel på grund af diuretikabehandling ("vanddrivende tabletter"), saltfattig fødeindtagelse, diarré eller opkastning.
- Forhøjet indhold af kalium i blodet.
- Sukkersyge (diabetes).
- Forsnævring af hjertets kranspulsåre, aorta (aortastenose).
- Hjerte-relaterede smerter i brystet, også i hvile eller ved meget lav aktivitet (ustabil angina pectoris).
- Har haft et hjerteanfald inden for de sidste fire uger.

Kontakt lægen, før du tager Twynsta:

- hvis du tager et af følgende lægemidler til behandling af højt blodtryk:
  - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyreproblemer i forbindelse med sukkersyge.
  - aliskiren.
 Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytniveauet (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum. Se også "Tag ikke Twynsta".
- hvis du er ældre, og din dosis skal forhøjes.

Hvis du skal opereres eller bedøves, skal du fortælle din læge, at du tager Twynsta.

### **Børn og unge**

Behandling af børn og unge under 18 år med Twynsta frarådes.

### **Brug af anden medicin sammen med Twynsta**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget andet medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler. I nogle tilfælde vil det være nødvendigt at stoppe brugen af anden medicin specielt, hvis det er noget af følgende:

- Lithiumholdige lægemidler til behandling af visse typer depression.
- Medicin, der kan øge kaliumniveauet i blodet, såsom salterstatninger indeholdende kalium, kaliumbesparende diuretika (visse vanddrivende tabletter).
- Angiotensin II-receptorantagonister.
- ACE-hæmmere eller aliskiren - se også information under overskrifterne "Tag ikke Twynsta" og "Advarsler og forsigtighedsregler".

- NSAID'er (nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen), heparin, immunsupprimerende lægemidler (f.eks. ciclosporin eller tacrolimus) og det antibiotiske middel trimethoprim.
- Rifampicin, erythromycin, clarithromycin (antibiotika).
- Perikon.
- Dantrolen (infusion for svære afvigelse af kropstemperaturen).
- Lægemidler, der anvendes til at ændre den måde, immunsystemet virker på (f.eks. sirolimus, temsirolimus og everolimus).
- Lægemidler, der bruges til behandling af hiv/aids (f.eks. ritonavir) eller svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol).
- Diltiazem (hjertemedicin).
- Simvastatin til behandling af forhøjet kolesterol.
- Digoxin.

Som ved andre blodtryksnedsættende lægemidler kan virkningen af Twynsta være nedsat, hvis du samtidig tager NSAID'er (nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Twynsta kan øge den blodtryksnedsættende virkning af andre lægemidler, der bruges til behandling af højt blodtryk, eller af lægemidler, der potentielt kan sænke blodtrykket (f.eks. baklofen, amifostin, antipsykotika eller antidepressiva).

### **Brug af Twynsta sammen med mad og drikke**

Indtagelse af alkohol kan forværre et lavt blodtryk. Det kan opleves som svimmelhed, når du rejser dig op.

Du må ikke indtage grapefrugtjuice og grapefrugt, mens du tager Twynsta. Det skyldes, at grapefrugt og grapefrugtjuice kan medføre øgede blodkoncentrationer af det aktive stof amlodipin hos nogle patienter, hvilket kan øge den blodtryksnedsættende virkning af Twynsta.

### **Graviditet og amning**

#### Graviditet

Fortæl det til lægen, hvis du tror, du er gravid eller planlægger at blive gravid. Lægen vil normalt råde dig til at stoppe med at tage Twynsta, før du bliver gravid, eller så snart du ved, du er gravid, og vil råde dig til at tage en anden medicin end Twynsta. Twynsta frarådes tidligt i graviditeten og må ikke tages efter graviditetens tredje måned, da det kan forårsage alvorlig skade på din baby, hvis det anvendes efter graviditetens tredje måned.

#### Amning

Amlodipin har vist sig at udskilles i modermælk i små mængder.

Giv din læge besked, hvis du ammer, eller hvis du skal begynde at amme. Twynsta frarådes til mødre, der ammer. Din læge kan vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme - især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Nogle mennesker kan opleve bivirkninger som besvimelse, søvnighed, svimmelhed eller en fornemmelse af at dreje rundt (vertigo), når de behandles for højt blodtryk. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

### **Twynsta indeholder sorbitol**

Dette lægemiddel indeholder 168,64 mg sorbitol pr. tablet.

### **Twynsta indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### 3. Sådan skal du tage Twynsta

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én tablet dagligt. Forsøg at tage tableten på det samme tidspunkt hver dag. Tryk først Twynsta tableten ud af blisteren, umiddelbart før du skal tage den.

Du kan tage Twynsta med eller uden mad. Tabletterne skal synkes sammen med vand eller andre alkoholfrie drikkevarer.

Hvis din lever ikke fungerer korrekt, bør den sædvanlige dosis ikke overstige én 40 mg/5 mg-tablet eller én 40 mg/10 mg-tablet pr. dag.

#### **Hvis du har taget for meget Twynsta**

Hvis du ved et uheld tager for mange tabletter, skal du med det samme kontakte din læge, apotekspersonalet eller den nærmeste skadestue. Du kan få lavt blodtryk og hurtig hjerterytme. Desuden er der set tilfælde af langsom hjerterytme, svimmelhed, nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt, udtalt og langvarigt lavt blodtryk, herunder shock og død.

#### **Hvis du har glemt at tage Twynsta**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det, og fortsætte behandlingen som hidtil. Hvis du en dag glemmer at tage din tablet, skal du nøjes med at tage den normale dosis den næste dag. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte enkelt doser.

#### **Hvis du holder op med at tage Twynsta**

Det er vigtigt, at du tager Twynsta hver dag, indtil din læge siger noget andet. Hvis du føler, at virkningen af Twynsta er for kraftig eller for svag, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet herom.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### **Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægehjælp**

Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af følgende symptomer:

Sepsis (ofte kaldet "blodforgiftning", en alvorlig infektion i hele kroppen med høj feber og følelsen af at være alvorligt syg) eller hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem). Disse bivirkninger er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere), men er meget alvorlige, og indtagelse af medicinen skal stoppe og læge straks kontaktes. Hvis disse bivirkninger ikke bliver behandlet, kan de være dødelige. Sepsis er kun set efter telmisartan alene, men kan ikke udelukkes for Twynsta.

#### **Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere)**

Svimmelhed, hævede ankler (ødem).

#### **Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)**

Søvnighed, migræne, hovedpine, snurren eller følelsesløshed i hænder eller fødder, følelse af at dreje rundt (vertigo), langsom puls, hjertebanken (bevidsthed om din hjerterytme), lavt blodtryk (hypotension), svimmelhed, når du rejser dig op (ortostatisk hypotension), rødmen, hoste, mavekneb

(mavesmerter), diarré, kvalme, kløe, ledsmerter, muskelkramper, muskelsmerter, manglende evne til at få erektion, svaghed, brystmerter, træthed, hævelser (ødemer), forhøjede leverenzymtal.

**Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere)**

Infektion i urinblæren, tristhed (depression), angst, søvnløshed, besvimelse, nerveskader i hænder eller fødder, reduceret følsomhed, smagsforstyrrelser, rysten, opkastning, overvækst af tandkød, ubehag i maven, mundtørhed, eksem (hudsygdom), hudrødme, udslæt, rygsmerte, smerter i benene, natlig trang til at lade vandet, utilpashed, forhøjede urinsyreniveauer i blodet.

**Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere)**

Tiltagende arvævsdannelse i lungerne (interstitiel lungesygdom (hovedsageligt betændelse i lungevævet og forekomst af øget mængde hvide blodlegemer)).

Følgende bivirkninger er observeret med henholdsvis telmisartan og amlodipin taget alene og kan også forekomme med Twynsta:

Telmisartan

Hos patienter, der tager telmisartan alene, er følgende yderligere bivirkninger set:

**Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)**

Urinvejsinfektioner, infektioner i de øvre luftveje (f.eks. ondt i halsen, bihulebetændelse, forkølelse), mangel på røde blodlegemer (anæmi), forhøjede kaliumniveauer i blodet, kortåndethed, oppustethed, øget svedtendens, nyreskade herunder akut nyresvigt, forhøjede kreatininniveauer.

**Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere)**

Øget antal af visse hvide blodlegemer (eosinofili), lavt antal blodplader (trombocytopeni), allergisk reaktion (f.eks. udslæt, kløe, åndedrætsbesvær, hiven efter vejret, hævelse af ansigtet eller lavt blodtryk), lave blodsukkerniveauer (hos sukkersygepatienter), nedsat syn, hurtig hjerterytme, mavebesvær, unormal leverfunktion, nældefeber (urticaria), lægemiddeludslæt, betændelse i sener, influenzalignende sygdom (f.eks. muskelsmerter, generel utilpashed), nedsat hæmoglobin (et blodprotein), forhøjet indhold i blodet af kreatininfosfokinase.

De fleste tilfælde af unormal leverfunktion og leversygdom, som er set, efter telmisartan er blevet markedsført, forekom hos japanske patienter. Japanske patienter har større sandsynlighed for at få denne bivirkning.

Amlodipin

Hos patienter, der tager amlodipin alene, er følgende yderligere bivirkninger blevet rapporteret:

**Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere)**

Ændring i afføringsvaner, diarré, forstoppelse, synsforstyrrelser, dobbeltsyn, ankelhævelse.

**Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)**

Humørsvingninger, nedsat syn, ringen for ørerne, åndenød, nysen/løbende næse, hårtab, usædvanlige blå mærker og blødning (beskadigelse af røde blodlegemer), misfarvning af huden, øget svedtendens, vandladningsbesvær, øget vandladningsbehov især om natten, brystforstørrelse hos mænd, smerter, vægtøgning, vægttab.

**Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere)**

Forvirring.

**Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere)**

Færre hvide blodlegemer (leukopeni), lavt antal blodplader (trombocytopeni), allergisk reaktion (f.eks. udslæt, kløe, åndedrætsbesvær, hiven efter vejret, hævelse af ansigtet eller lavt blodtryk), for højt blodsukker, ukontrollerede spjættende eller rykkende bevægelser, hjerteanfald, uregelmæssig hjerterytme, betændelse i blodkarrene, betændelse i bugspytkirtel, betændelse i mavesækkens slimhinde (gastritis), leverbetændelse, gulfarvning af huden (gulst), forhøjede leverenzymtal med gulst, hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem), alvorlige hudreaktioner, nældefeber (urticaria), alvorlige

overfølsomhedsreaktioner med udvikling af blærer på hud og slimhinder (eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom), øget hudfølsomhed over for sol, øget muskelspænding.

### **Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)**

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner med udvikling af blærer på hud og slimhinder (toksisk epidermal nekrolyse).

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteren efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt. Tryk først Twynsta tabletten ud af blisteren, umiddelbart før du skal tage den.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Twynsta indeholder:**

- Aktive stoffer: telmisartan og amlodipin.  
Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).
- Øvrige indholdsstoffer: kolloid vandfri silica, brilliant blue FCF (E133), sort jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), magnesiumstearat, majsstivelse, meglumin, mikrokrySTALLINSK cellulose, povidon K25, prægelatineret stivelse fremstillet af majsstivelse, natriumhydroxid (se punkt 2), sorbitol (E420) (se punkt 2).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter er blå og hvide ovale tolagstabletter ca. 14 mm lange, præget med produktkoden A2 og firmalogo på den hvide side.

Twynsta fås i en pakning med 14, 28, 56 eller 98 tabletter i alu/alu-blister eller med 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletter i perforerede enkeltdosis-alu/alu-blister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



**Indlægsseddel: Information til brugeren**  
**Twynsta 80 mg/5 mg tabletter**  
telmisartan/amlodipin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Twynsta til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
6. Det skal du vide, før du begynder at tage Twynsta
7. Sådan skal du tage Twynsta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

## **1. Virkning og anvendelse**

Twynsta tabletter indeholder to aktive stoffer - telmisartan og amlodipin. Begge disse stoffer hjælper med at kontrollere dit høje blodtryk:

- Telmisartan tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes angiotensin II-receptorantagonister. Angiotensin II er et stof, der produceres i kroppen, og som får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket. Telmisartan virker ved at blokere virkningen af angiotensin II.
- Amlodipin tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes calciumantagonister. Amlodipin forhindrer calcium i at bevæge sig ind i blodkarrenes vægge, hvilket forhindrer blodkarrene i at trække sig sammen.

Begge stoffer arbejder således sammen for at forhindre blodkarrene i at trække sig sammen. Resultatet er, at blodkarrene bliver slappere, og blodtrykket sænkes.

**Twynsta bruges til at behandle højt blodtryk**

- hos voksne patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin alene.
- hos voksne patienter, der allerede får telmisartan og amlodipin fra forskellige tabletter, og som ønsker at gøre behandlingen lettere ved i stedet at tage de samme doser i én tablet.

Ubehandlet højt blodtryk kan medføre skader på blodkarrene i flere organer, hvilket betyder, at der er risiko for alvorlige hændelser hos patienten såsom hjerteanfald, hjerte- eller nyresvigt, slagtilfælde eller blindhed. Sædvanligvis er der ingen symptomer på højt blodtryk, før skader er indtruffet. Derfor er det vigtigt jævnligt at få sit blodtryk målt for at kontrollere, om det ligger inden for normalområdet.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Twynsta**

### **Tag ikke Twynsta**

- hvis du er allergisk over for telmisartan eller amlodipin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Twynsta (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for andre lægemidler af dihydropyridintypen (en type calciumantagonist).
- hvis du er gravid og er mere end 3 måneder henne. (Det foretrækkes også at undgå Twynsta tidligt i graviditeten – se punktet Graviditet.)

- hvis du har svære leverproblemer eller galdevejsobstruktion (problemer med afløb af galde fra leveren eller galdeblæren).
- hvis du har en forsnævring af hjerteklappen i aorta (aortastenose) eller kardiogent shock (en tilstand, hvor hjertet ikke er i stand til at forsyne kroppen med nok blod).
- hvis du lider af hjerteinsufficiens efter et hjerteanfald.
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtryks-sænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren.

Hvis et eller flere af disse punkter gælder for dig, så tal med din læge eller apotekspersonalet, før du tager Twynsta.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Twynsta, hvis du har eller tidligere har haft en af de følgende tilstande eller lidelser:

- Nyresygdom eller nyretransplantation.
- Forsnævring af blodkar, der fører til den ene eller begge nyrer (nyrearteriestenose).
- Leversygdom.
- Hjerteproblemer.
- Forhøjede aldosteronniveauer (som medfører ophobning af vand og salt i kroppen sammen med ubalance af forskellige mineraler i blodet).
- Lavt blodtryk (hypotension), som kan opstå, hvis du er dehydreret (overdrevent væsketab fra kroppen) eller har saltmangel på grund af diuretikabehandling ("vanddrivende tabletter"), saltfattig fødeindtagelse, diarré eller opkastning.
- Forhøjet indhold af kalium i blodet.
- Sukkersyge (diabetes).
- Forsnævring af hjertets kranspulsåre, aorta (aortastenose).
- Hjerte-relaterede smerter i brystet, også i hvile eller ved meget lav aktivitet (ustabil angina pectoris).
- Har haft et hjerteanfald inden for de sidste fire uger.

Kontakt lægen, før du tager Twynsta:

- hvis du tager et af følgende lægemidler til behandling af højt blodtryk:
  - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyreproblemer i forbindelse med sukkersyge.
  - aliskiren.
 Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytniveauet (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum. Se også "Tag ikke Twynsta".
- hvis du er ældre, og din dosis skal forhøjes.

Hvis du skal opereres eller bedøves, skal du fortælle din læge, at du tager Twynsta.

### **Børn og unge**

Behandling af børn og unge under 18 år med Twynsta frarådes.

### **Brug af anden medicin sammen med Twynsta**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget andet medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler. I nogle tilfælde vil det være nødvendigt at stoppe brugen af anden medicin specielt, hvis det er noget af følgende:

- Lithiumholdige lægemidler til behandling af visse typer depression.
- Medicin, der kan øge kaliumniveauet i blodet, såsom salterstatninger indeholdende kalium, kaliumbesparende diuretika (visse vanddrivende tabletter).
- Angiotensin II-receptorantagonister
- ACE-hæmmere eller aliskiren - se også information under overskrifterne "Tag ikke Twynsta" og "Advarsler og forsigtighedsregler".

- NSAID'er (nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen), heparin, immunsupprimerende lægemidler (f.eks. ciclosporin eller tacrolimus) og det antibiotiske middel trimethoprim.
- Rifampicin, erythromycin, clarithromycin (antibiotika).
- Perikon.
- Dantrolen (infusion for svære afvigelse af kropstemperaturen).
- Lægemidler, der anvendes til at ændre den måde, immunsystemet virker på (f.eks. sirolimus, temsirolimus og everolimus).
- Lægemidler, der bruges til behandling af hiv/aids (f.eks. ritonavir) eller svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol).
- Diltiazem (hjertemedicin).
- Simvastatin til behandling af forhøjet kolesterol.
- Digoxin.

Som ved andre blodtryksnedsættende lægemidler kan virkningen af Twynsta være nedsat, hvis du samtidig tager NSAID'er (nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Twynsta kan øge den blodtryksnedsættende virkning af andre lægemidler, der bruges til behandling af højt blodtryk, eller af lægemidler, der potentielt kan sænke blodtrykket (f.eks. baklofen, amifostin, antipsykotika eller antidepressiva).

### **Brug af Twynsta sammen med mad og drikke**

Indtagelse af alkohol kan forværre et lavt blodtryk. Det kan opleves som svimmelhed, når du rejser dig op.

Du må ikke indtage grapefrugtjuice og grapefrugt, mens du tager Twynsta. Det skyldes, at grapefrugt og grapefrugtjuice kan medføre øgede blodkoncentrationer af det aktive stof amlodipin hos nogle patienter, hvilket kan øge den blodtryksnedsættende virkning af Twynsta.

### **Graviditet og amning**

#### Graviditet

Fortæl det til lægen, hvis du tror, du er gravid eller planlægger at blive gravid. Lægen vil normalt råde dig til at stoppe med at tage Twynsta, før du bliver gravid, eller så snart du ved, du er gravid, og vil råde dig til at tage en anden medicin end Twynsta. Twynsta frarådes tidligt i graviditeten og må ikke tages efter graviditetens tredje måned, da det kan forårsage alvorlig skade på din baby, hvis det anvendes efter graviditetens tredje måned.

#### Amning

Amlodipin har vist sig at udskilles i modermælk i små mængder.

Giv din læge besked, hvis du ammer, eller hvis du skal begynde at amme. Twynsta frarådes til mødre, der ammer. Din læge kan vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme - især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Nogle mennesker kan opleve bivirkninger som besvimelse, søvnighed, svimmelhed eller en fornemmelse af at dreje rundt (vertigo), når de behandles for højt blodtryk. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

### **Twynsta indeholder sorbitol**

Dette lægemiddel indeholder 337,28 mg sorbitol pr. tablet.

Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis din læge har fortalt dig at du har intolerance over for nogle sukkerarter eller hvis du er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden

genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fructose, skal du tale med din læge før du tager eller får dette lægemiddel.

### **Twynsta indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **3. Sådan skal du tage Twynsta**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én tablet dagligt. Forsøg at tage tableten på det samme tidspunkt hver dag. Tryk først Twynsta tableten ud af blisteren, umiddelbart før du skal tage den.

Du kan tage Twynsta med eller uden mad. Tabletterne skal synkes sammen med vand eller andre alkoholfrie drikkevarer.

Hvis din lever ikke fungerer korrekt, bør den sædvanlige dosis ikke overstige én 40 mg/5 mg-tablet eller én 40 mg/10 mg-tablet pr. dag.

#### **Hvis du har taget for meget Twynsta**

Hvis du ved et uheld tager for mange tabletter, skal du med det samme kontakte din læge, apotekspersonalet eller den nærmeste skadestue. Du kan få lavt blodtryk og hurtig hjerterytme. Desuden er der set tilfælde af langsom hjerterytme, svimmelhed, nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt, udtalt og langvarigt lavt blodtryk, herunder shock og død.

#### **Hvis du har glemt at tage Twynsta**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det, og fortsætte behandlingen som hidtil. Hvis du en dag glemmer at tage din tablet, skal du nøjes med at tage den normale dosis den næste dag. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte enkelt doser.

#### **Hvis du holder op med at tage Twynsta**

Det er vigtigt, at du tager Twynsta hver dag, indtil din læge siger noget andet. Hvis du føler, at virkningen af Twynsta er for kraftig eller for svag, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet herom.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### **Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægehjælp**

Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af følgende symptomer:

Sepsis (ofte kaldet "blodforgiftning", en alvorlig infektion i hele kroppen med høj feber og følelsen af at være alvorligt syg) eller hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem). Disse bivirkninger er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere), men er meget alvorlige, og indtagelse af medicinen skal stoppe og læge straks kontaktes. Hvis disse bivirkninger ikke bliver behandlet, kan de være dødelige. Sepsis er kun set efter telmisartan alene, men kan ikke udelukkes for Twynsta.

**Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere)**

Svimmelhed, hævede ankler (ødem).

**Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)**

Søvnighed, migræne, hovedpine, snurren eller følelsesløshed i hænder eller fødder, følelse af at dreje rundt (vertigo), langsom puls, hjertebanken (bevidsthed om din hjerterytme), lavt blodtryk (hypotension), svimmelhed, når du rejser dig op (ortostatisk hypotension), rødmen, hoste, mavekneb (mavesmerter), diarré, kvalme, kløe, ledsmerter, muskeltkræmper, muskelsmerter, manglende evne til at få erektion, svaghed, brystmerter, træthed, hævelser (ødemer), forhøjede leverenzymtal.

**Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere)**

Infektion i urinblæren, tristhed (depression), angst, søvnløshed, besvimelse, nerveskader i hænder eller fødder, reduceret følsomhed, smagsforstyrrelser, rysten, opkastning, overvækst af tandkød, ubehag i maven, mundtørhed, eksem (hudsygdom), hudrødme, udslæt, rygsmerte, smerter i benene, natlig trang til at lade vandet, utilpashed, forhøjede urinsyreniveauer i blodet.

**Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere)**

Tiltagende arvævsdannelse i lungerne (interstitiel lungesygdom (hovedsageligt betændelse i lungevævet og forekomst af øget mængde hvide blodlegemer)).

Følgende bivirkninger er observeret med henholdsvis telmisartan og amlodipin taget alene og kan også forekomme med Twynsta:

Telmisartan

Hos patienter, der tager telmisartan alene, er følgende yderligere bivirkninger set:

**Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)**

Urinvejsinfektioner, infektioner i de øvre luftveje (f.eks. ondt i halsen, bihulebetændelse, forkølelse), mangel på røde blodlegemer (anæmi), forhøjede kaliumniveauer i blodet, kortåndethed, oppustethed, øget svedtendens, nyreskade herunder akut nyresvigt, forhøjede kreatininniveauer.

**Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere)**

Øget antal af visse hvide blodlegemer (eosinofili), lavt antal blodplader (trombocytopeni), allergisk reaktion (f.eks. udslæt, kløe, åndedrætsbesvær, hiven efter vejret, hævelse af ansigtet eller lavt blodtryk), lave blodsukkerniveauer (hos sukkersygepatienter), nedsat syn, hurtig hjerterytme, mavebesvær, unormal leverfunktion, nældefeber (urticaria), lægemiddeludslæt, betændelse i sener, influenzalignende sygdom (f.eks. muskelsmerter, generel utilpashed), nedsat hæmoglobin (et blodprotein), forhøjet indhold i blodet af kreatininfosfokinase.

De fleste tilfælde af unormal leverfunktion og leversygdom, som er set, efter telmisartan er blevet markedsført, forekom hos japanske patienter. Japanske patienter har større sandsynlighed for at få denne bivirkning.

Amlodipin

Hos patienter, der tager amlodipin alene, er følgende yderligere bivirkninger blevet rapporteret:

**Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere)**

Ændring i afføringsvaner, diarré, forstoppelse, synsforstyrrelser, dobbeltsyn, ankelhævelse.

**Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)**

Humørsvingninger, nedsat syn, ringen for ørerne, åndenød, nysen/løbende næse, hårtab, usædvanlige blå mærker og blødning (beskadigelse af røde blodlegemer), misfarvning af huden, øget svedtendens, vandladningsbesvær, øget vandladningsbehov især om natten, brystforstørrelse hos mænd, smerter, vægtøgning, vægttab.

**Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere)**

Forvirring.

### **Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere)**

Færre hvide blodlegemer (leukopeni), lavt antal blodplader (trombocytopeni), allergisk reaktion (f.eks. udslæt, kløe, åndedrætsbesvær, hiven efter vejret, hævelse af ansigtet eller lavt blodtryk), for højt blodsukker, ukontrollerede spjættende eller rykkende bevægelser, hjerteanfald, uregelmæssig hjerterytme, betændelse i blodkarrene, betændelse i bugspytkirtel, betændelse i mavesækkens slimhinde (gastritis), leverbetændelse, gulfarvning af huden (gulsot), forhøjede leverenzymtal med gulsot, hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem), alvorlige hudreaktioner, nældefeber (urticaria), alvorlige overfølsomhedsreaktioner med udvikling af blærer på hud og slimhinder (eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom), øget hudfølsomhed over for sol, øget muskelspænding.

### **Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)**

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner med udvikling af blærer på hud og slimhinder (toksisk epidermal nekrolyse).

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteren efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt. Tryk først Twynsta tabletten ud af blisteren, umiddelbart før du skal tage den.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Twynsta indeholder:**

- Aktive stoffer: telmisartan og amlodipin.  
Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).
- Øvrige indholdsstoffer: kolloid vandfri silica, brilliant blue FCF (E133), sort jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), magnesiumstearat, majsstivelse, meglumin, mikrokrySTALLINSK cellulose, povidon K25, prægelatineret stivelse fremstillet af majsstivelse, natriumhydroxid (se punkt 2), sorbitol (E420) (se punkt 2).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter er blå og hvide ovale tolagstabletter ca. 16 mm lange, præget med produktkoden A3 og firmalogo på den hvide side.

Twynsta fås i en pakning med 14, 28, 56 eller 98 tabletter i alu/alu-blister eller med 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletter i perforerede enkeltdosis-alu/alu-blister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00



**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**Indlægsseddel: Information til brugeren**  
**Twynsta 80 mg/10 mg tabletter**  
telmisartan/amlodipin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Twynsta til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
8. Det skal du vide, før du begynder at tage Twynsta
9. Sådan skal du tage Twynsta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

## **1. Virkning og anvendelse**

Twynsta tabletter indeholder to aktive stoffer - telmisartan og amlodipin. Begge disse stoffer hjælper med at kontrollere dit høje blodtryk:

- Telmisartan tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes angiotensin II-receptorantagonister. Angiotensin II er et stof, der produceres i kroppen, og som får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket. Telmisartan virker ved at blokere virkningen af angiotensin II.
- Amlodipin tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes calciumantagonister. Amlodipin forhindrer calcium i at bevæge sig ind i blodkarrenes vægge, hvilket forhindrer blodkarrene i at trække sig sammen.

Begge stoffer arbejder således sammen for at forhindre blodkarrene i at trække sig sammen. Resultatet er, at blodkarrene bliver slappere, og blodtrykket sænkes.

**Twynsta bruges til at behandle højt blodtryk**

- hos voksne patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin alene.
- hos voksne patienter, der allerede får telmisartan og amlodipin fra forskellige tabletter, og som ønsker at gøre behandlingen lettere ved i stedet at tage de samme doser i én tablet.

Ubehandlet højt blodtryk kan medføre skader på blodkarrene i flere organer, hvilket betyder, at der er risiko for alvorlige hændelser hos patienten såsom hjerteanfald, hjerte- eller nyresvigt, slagtilfælde eller blindhed. Sædvanligvis er der ingen symptomer på højt blodtryk, før skader er indtruffet. Derfor er det vigtigt jævnligt at få sit blodtryk målt for at kontrollere, om det ligger inden for normalområdet.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Twynsta**

### **Tag ikke Twynsta**

- hvis du er allergisk over for telmisartan eller amlodipin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Twynsta (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for andre lægemidler af dihydropyridintypen (en type calciumantagonist).
- hvis du er gravid og er mere end 3 måneder henne. (Det foretrækkes også at undgå Twynsta tidligt i graviditeten – se punktet Graviditet.)

- hvis du har svære leverproblemer eller galdevejsobstruktion (problemer med afløb af galde fra leveren eller galdeblæren).
- hvis du har en forsnævring af hjerteklappen i aorta (aortastenose) eller kardiogent shock (en tilstand, hvor hjertet ikke er i stand til at forsyne kroppen med nok blod).
- hvis du lider af hjerteinsufficiens efter et hjerteanfald.
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtryks-sænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren.

Hvis et eller flere af disse punkter gælder for dig, så tal med din læge eller apotekspersonalet, før du tager Twynsta.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Twynsta, hvis du har eller tidligere har haft en af de følgende tilstande eller lidelser:

- Nyresygdom eller nyretransplantation.
- Forsnævring af blodkar, der fører til den ene eller begge nyrer (nyrearteriestenose).
- Leversygdom.
- Hjerteproblemer.
- Forhøjede aldosteronniveauer (som medfører ophobning af vand og salt i kroppen sammen med ubalance af forskellige mineraler i blodet).
- Lavt blodtryk (hypotension), som kan opstå, hvis du er dehydreret (overdrevent væsketab fra kroppen) eller har saltmangel på grund af diuretikabehandling ("vanddrivende tabletter"), saltfattig fødeindtagelse, diarré eller opkastning.
- Forhøjet indhold af kalium i blodet.
- Sukkersyge (diabetes).
- Forsnævring af hjertets kranspulsåre, aorta (aortastenose).
- Hjerte-relaterede smerter i brystet, også i hvile eller ved meget lav aktivitet (ustabil angina pectoris).
- Har haft et hjerteanfald inden for de sidste fire uger.

Kontakt lægen, før du tager Twynsta:

- hvis du tager et af følgende lægemidler til behandling af højt blodtryk:
  - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyreproblemer i forbindelse med sukkersyge.
  - aliskiren.
 Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytniveauet (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum. Se også "Tag ikke Twynsta".
- hvis du er ældre, og din dosis skal forhøjes.

Hvis du skal opereres eller bedøves, skal du fortælle din læge, at du tager Twynsta.

### **Børn og unge**

Behandling af børn og unge under 18 år med Twynsta frarådes.

### **Brug af anden medicin sammen med Twynsta**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget andet medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler. I nogle tilfælde vil det være nødvendigt at stoppe brugen af anden medicin specielt, hvis det er noget af følgende:

- Lithiumholdige lægemidler til behandling af visse typer depression.
- Medicin, der kan øge kaliumniveauet i blodet, såsom salterstatninger indeholdende kalium, kaliumbesparende diuretika (visse vanddrivende tabletter).
- Angiotensin II-receptorantagonister.
- ACE-hæmmere eller aliskiren - se også information under overskrifterne "Tag ikke Twynsta" og "Advarsler og forsigtighedsregler".

- NSAID'er (nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen), heparin, immunsupprimerende lægemidler (f.eks. ciclosporin eller tacrolimus) og det antibiotiske middel trimethoprim.
- Rifampicin, erythromycin, clarithromycin (antibiotika).
- Perikon.
- Dantrolen (infusion for svære afvigelse af kropstemperaturen).
- Lægemidler, der anvendes til at ændre den måde, immunsystemet virker på (f.eks. sirolimus, temsirolimus og everolimus).
- Lægemidler, der bruges til behandling af hiv/aids (f.eks. ritonavir) eller svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol).
- Diltiazem (hjertemedicin).
- Simvastatin til behandling af forhøjet kolesterol.
- Digoxin.

Som ved andre blodtryksnedsættende lægemidler kan virkningen af Twynsta være nedsat, hvis du samtidig tager NSAID'er (nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Twynsta kan øge den blodtryksnedsættende virkning af andre lægemidler, der bruges til behandling af højt blodtryk, eller af lægemidler, der potentielt kan sænke blodtrykket (f.eks. baklofen, amifostin, antipsykotika eller antidepressiva).

### **Brug af Twynsta sammen med mad og drikke**

Indtagelse af alkohol kan forværre et lavt blodtryk. Det kan opleves som svimmelhed, når du rejser dig op.

Du må ikke indtage grapefrugtjuice og grapefrugt, mens du tager Twynsta. Det skyldes, at grapefrugt og grapefrugtjuice kan medføre øgede blodkoncentrationer af det aktive stof amlodipin hos nogle patienter, hvilket kan øge den blodtryksnedsættende virkning af Twynsta.

### **Graviditet og amning**

#### Graviditet

Fortæl det til lægen, hvis du tror, du er gravid eller planlægger at blive gravid. Lægen vil normalt råde dig til at stoppe med at tage Twynsta, før du bliver gravid, eller så snart du ved, du er gravid, og vil råde dig til at tage en anden medicin end Twynsta. Twynsta frarådes tidligt i graviditeten og må ikke tages efter graviditetens tredje måned, da det kan forårsage alvorlig skade på din baby, hvis det anvendes efter graviditetens tredje måned.

#### Amning

Amlodipin har vist sig at udskilles i modermælk i små mængder.

Giv din læge besked, hvis du ammer, eller hvis du skal begynde at amme. Twynsta frarådes til mødre, der ammer. Din læge kan vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme - især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Nogle mennesker kan opleve bivirkninger som besvimelse, søvnighed, svimmelhed eller en fornemmelse af at dreje rundt (vertigo), når de behandles for højt blodtryk. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

### **Twynsta indeholder sorbitol**

Dette lægemiddel indeholder 337,28 mg sorbitol pr. tablet.

Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis din læge har fortalt dig at du har intolerance over for nogle sukkerarter eller hvis du er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden

genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fructose, skal du tale med din læge før du tager eller får dette lægemiddel.

### **Twynsta indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Twynsta**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én tablet dagligt. Forsøg at tage tableten på det samme tidspunkt hver dag. Tryk først Twynsta tableten ud af blisteren, umiddelbart før du skal tage den.

Du kan tage Twynsta med eller uden mad. Tabletterne skal synkes sammen med vand eller andre alkoholfrie drikkevarer.

Hvis din lever ikke fungerer korrekt, bør den sædvanlige dosis ikke overstige én 40 mg/5 mg-tablet eller én 40 mg/10 mg-tablet pr. dag.

### **Hvis du har taget for meget Twynsta**

Hvis du ved et uheld tager for mange tabletter, skal du med det samme kontakte din læge, apotekspersonalet eller den nærmeste skadestue. Du kan få lavt blodtryk og hurtig hjerterytme. Desuden er der set tilfælde af langsom hjerterytme, svimmelhed, nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt, udtalt og langvarigt lavt blodtryk, herunder shock og død.

### **Hvis du har glemt at tage Twynsta**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det, og fortsætte behandlingen som hidtil. Hvis du en dag glemmer at tage din tablet, skal du nøjes med at tage den normale dosis den næste dag. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte enkelt doser.

### **Hvis du holder op med at tage Twynsta**

Det er vigtigt, at du tager Twynsta hver dag, indtil din læge siger noget andet. Hvis du føler, at virkningen af Twynsta er for kraftig eller for svag, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet herom.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægehjælp**

Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af følgende symptomer:

Sepsis (ofte kaldet "blodforgiftning", en alvorlig infektion i hele kroppen med høj feber og følelsen af at være alvorligt syg) eller hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem). Disse bivirkninger er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere), men er meget alvorlige, og indtagelse af medicinen skal stoppe og læge straks kontaktes. Hvis disse bivirkninger ikke bliver behandlet, kan de være dødelige. Sepsis er kun set efter telmisartan alene, men kan ikke udelukkes for Twynsta.

**Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere)**

Svimmelhed, hævede ankler (ødem).

**Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)**

Søvnighed, migræne, hovedpine, snurren eller følelsesløshed i hænder eller fødder, følelse af at dreje rundt (vertigo), langsom puls, hjertebanken (bevidsthed om din hjerterytme), lavt blodtryk (hypotension), svimmelhed, når du rejser dig op (ortostatisk hypotension), rødmen, hoste, mavekneb (mavesmerter), diarré, kvalme, kløe, ledsmerter, muskeltkræmper, muskelsmerter, manglende evne til at få erektion, svaghed, brystmerter, træthed, hævelser (ødemer), forhøjede leverenzymtal.

**Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere)**

Infektion i urinblæren, tristhed (depression), angst, søvnløshed, besvimelse, nerveskader i hænder eller fødder, reduceret følsomhed, smagsforstyrrelser, rysten, opkastning, overvækst af tandkød, ubehag i maven, mundtørhed, eksem (hudsygdom), hudrødme, udslæt, rygsmerte, smerter i benene, natlig trang til at lade vandet, utilpashed, forhøjede urinsyreniveauer i blodet.

**Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere)**

Tiltagende arvævsdannelse i lungerne (interstitiel lungesygdom (hovedsageligt betændelse i lungevævet og forekomst af øget mængde hvide blodlegemer)).

Følgende bivirkninger er observeret med henholdsvis telmisartan og amlodipin taget alene og kan også forekomme med Twynsta:

Telmisartan

Hos patienter, der tager telmisartan alene, er følgende yderligere bivirkninger set:

**Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)**

Urinvejsinfektioner, infektioner i de øvre luftveje (f.eks. ondt i halsen, bihulebetændelse, forkølelse), mangel på røde blodlegemer (anæmi), forhøjede kaliumniveauer i blodet, kortåndethed, oppustethed, øget svedtendens, nyreskade herunder akut nyresvigt, forhøjede kreatininniveauer.

**Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere)**

Øget antal af visse hvide blodlegemer (eosinofili), lavt antal blodplader (trombocytopeni), allergisk reaktion (f.eks. udslæt, kløe, åndedrætsbesvær, hiven efter vejret, hævelse af ansigtet eller lavt blodtryk), lave blodsukkerniveauer (hos sukkersygepatienter), nedsat syn, hurtig hjerterytme, mavebesvær, unormal leverfunktion, nældefeber (urticaria), lægemiddeludslæt, betændelse i sener, influenzalignende sygdom (f.eks. muskelsmerter, generel utilpashed), nedsat hæmoglobin (et blodprotein), forhøjet indhold i blodet af kreatininfosfokinase.

De fleste tilfælde af unormal leverfunktion og leversygdom, som er set, efter telmisartan er blevet markedsført, forekom hos japanske patienter. Japanske patienter har større sandsynlighed for at få denne bivirkning.

Amlodipin

Hos patienter, der tager amlodipin alene, er følgende yderligere bivirkninger blevet rapporteret:

**Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere)**

Ændring i afføringsvaner, diarré, forstoppelse, synsforstyrrelser, dobbeltsyn, ankelhævelse.

**Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)**

Humørsvingninger, nedsat syn, ringen for ørerne, åndenød, nysen/løbende næse, hårtab, usædvanlige blå mærker og blødning (beskadigelse af røde blodlegemer), misfarvning af huden, øget svedtendens, vandladningsbesvær, øget vandladningsbehov især om natten, brystforstørrelse hos mænd, smerter, vægtøgning, vægttab.

**Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere)**

Forvirring.

### **Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere)**

Færre hvide blodlegemer (leukopeni), lavt antal blodplader (trombocytopeni), allergisk reaktion (f.eks. udslæt, kløe, åndedrætsbesvær, hiven efter vejret, hævelse af ansigtet eller lavt blodtryk), for højt blodsukker, ukontrollerede spjættende eller rykkende bevægelser, hjerteanfald, uregelmæssig hjerterytme, betændelse i blodkarrene, betændelse i bugspytkirtel, betændelse i mavesækkens slimhinde (gastritis), leverbetændelse, gulfarvning af huden (gulst), forhøjede leverenzymtal med gulst, hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem), alvorlige hudreaktioner, nældefeber (urticaria), alvorlige overfølsomhedsreaktioner med udvikling af blærer på hud og slimhinder (eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom), øget hudfølsomhed over for sol, øget muskelspænding.

### **Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)**

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner med udvikling af blærer på hud og slimhinder (toksisk epidermal nekrolyse).

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteren efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt. Tryk først Twynsta tabletten ud af blisteren, umiddelbart før du skal tage den.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Twynsta indeholder:**

- Aktive stoffer: telmisartan og amlodipin.  
Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).
- Øvrige indholdsstoffer: kolloid vandfri silica, brilliant blue FCF (E133), sort jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), magnesiumstearat, majsstivelse, meglumin, mikrokrySTALLINSK cellulose, povidon K25, prægelatineret stivelse fremstillet af majsstivelse, natriumhydroxid (se punkt 2), sorbitol (E420) (se punkt 2).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter er blå og hvide ovale tolagstabletter ca. 16 mm lange, præget med produktkoden A4 og firmalogo på den hvide side.

Twynsta fås i en pakning med 14, 28, 56 eller 98 tabletter i alu/alu-blister eller med 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletter i perforerede enkeltdosis-alu/alu-blister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Tyskland



Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.