

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Twynsta 40 mg/5 mg δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνης και 5 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 168,64 mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Μπλε και λευκά, οβάλ σχήματος, διπλής επικάλυψης δισκία μήκους περίπου 14 mm, χαραγμένα με τον κωδικό του προϊόντος A1 και το λογότυπο της εταιρείας στη λευκή επικάλυψη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες:

Επιπρόσθετη θεραπεία

Το Twynsta 40 mg/5 mg ενδείκνυται σε ενήλικες των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με μονοθεραπεία αμλοδιπίνης 5 mg.

Θεραπεία αντικατάστασης

Ενήλικοι ασθενείς που λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν εναλλακτικά να λάβουν δισκία Twynsta που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικών.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος είναι ένα δισκίο ανά ημέρα.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο τελμισαρτάνης 80 mg/αμλοδιπίνης 10 mg ανά ημέρα. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδείκνυται για μακροχρόνια θεραπεία.

Η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ δε συνιστάται καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς με αποτέλεσμα αυξημένη δράση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιπρόσθετη θεραπεία

Το Twynsta 40 mg/5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με μονοθεραπεία αμλοδιπίνης 5 mg.

Συνιστάται εξατομικευμένη τιτλοδότηση της δόσης με τα συστατικά (δηλαδή αμλοδιπίνη και τελμισαρτάνη) πριν την αλλαγή στο σταθερό συνδυασμό δόσεων. Όταν κρίνεται κλινικά αναγκαίο, άμεση αντικατάσταση της μονοθεραπείας με το σταθερό συνδυασμό δόσεων μπορεί να λαμβάνεται υπόψη.

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν 10 mg αμλοδιπίνης και εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω δόσης όπως οίδημα, μπορεί να αλλάξουν σε Twynsta 40 mg/5 mg μια φορά ημερησίως, μειώνοντας τη δόση της αμλοδιπίνης χωρίς να μειώνουν τη συνολική αναμενόμενη αντιυπερτασική απόκριση.

#### Θεραπεία αντικατάστασης

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν αντ' αυτού να λάβουν δισκία Twynsta που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικού σε ένα δισκίο μια φορά ημερησίως.

#### Ηλικιωμένοι (ηλικίας > 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τους πολύ ηλικιωμένους ασθενείς.

Κανονικά δοσολογικά σχήματα αμλοδιπίνης συνιστώνται στους ηλικιωμένους, αλλά η αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένη εμπειρία είναι διαθέσιμη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή αιμοδιαπίδυση. Προσοχή συνιστάται όταν χορηγείται ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε τέτοιους ασθενείς καθώς η αμλοδιπίνη και η τελμισαρτάνη δεν υφίστανται αιμοδιαπίδυση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το Twynsta αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Για την τελμισαρτάνη η δοσολογία δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Twynsta μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Συνιστάται όπως το Twynsta λαμβάνεται με λίγο υγρό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες, στα παράγωγα της διυδροπυριδίνης, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης καρδιογενούς καταπληξίας)
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλού βαθμού στένωση αορτής)
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η ταυτόχρονη χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλσικιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία

(GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Κύηση

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε θα πρέπει να δίνονται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και αν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν θεωρείται απαραίτητο θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται κυρίως από τη χολή. Ασθενείς με αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων ή ηπατική ανεπάρκεια αναμένεται να έχουν μειωμένη κάθαρση.

Ο χρόνος ημιζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται και οι τιμές AUC είναι υψηλότερες σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία· δεν έχουν καθιερωθεί συστάσεις ως προς τη δόση. Η αμλοδιπίνη θα πρέπει επομένως να ξεκινήσει στο κατώτερο δοσολογικό εύρος και απαιτείται προσοχή, τόσο κατά την αρχική θεραπεία όσο και κατά την αύξηση της δόσης.

Ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

##### Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας με μονήρη λειτουργικό νεφρό υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS).

##### Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Όταν ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν υφίστανται αιμοδιαπίδυση.

##### Ενδαγγειακή υποογκαιμία

Συμπτωματική υπόταση, ιδιαίτερα μετά την πρώτη δόση, μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή νατριοπενία, που οφείλεται π.χ. σε έντονη διουρητική θεραπεία, διαιτητικό περιορισμό του άλατος, διάρροια ή έμετο. Τέτοιες καταστάσεις πρέπει να διορθωθούν πριν τη χορήγηση της τελμισαρτάνης. Εάν εμφανισθεί υπόταση με το συνδυασμό τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση και, εάν είναι απαραίτητο, να του χορηγείται ενδοφλεβίως φυσιολογικός ορός. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μόλις σταθεροποιηθεί η αρτηριακή πίεση.

##### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να

χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

#### Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετισθεί με οξεία υπόταση, υπεραζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπάνια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Ως εκ τούτου, η χρήση της τελμισαρτάνης δε συνιστάται.

#### Αορτική και μιτροειδής βαλβιδική στένωση, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αορτική ή μιτροειδική βαλβιδική στένωση, ή αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

#### Ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε ασταθή στηθάγχη και κατά τη διάρκεια ή εντός ενός μήνα από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

#### Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μια μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (τάξης III και IV κατά NYHA), η αναφερόμενη επίπτωση πνευμονικού οιδήματος ήταν υψηλότερη στη ομάδα που έλαβε θεραπεία με αμλοδιπίνη από εκείνη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1). Συνεπώς, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων και θνησιμότητας.

#### Διαβητικοί ασθενείς σε αγωγή με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά

Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν υπογλυκαιμία κατά τη θεραπεία με τελμισαρτάνη. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται κατάλληλη παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών όταν ενδείκνυται.

#### Υπερκαλιαιμία

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να είναι θανατηφόρος στους ηλικιωμένους, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σε διαβητικούς ασθενείς, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου, και/ή σε ασθενείς με διαμεσολαβούντα γεγονότα.

Πριν ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η σχέση οφέλους/κινδύνου θα πρέπει να εκτιμηθεί.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την υπερκαλιαιμία που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι:

- Σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία (>70 έτη)
- Συνδυασμός με ένα ή περισσότερα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και/ή με συμπληρώματα καλίου. Φαρμακευτικά προϊόντα ή θεραπευτικές κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία είναι υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και τριμεθοπρίμη.
- Συνυπάρχοντα συμβάντα, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ξαφνική επιδείνωση της νεφρικής κατάστασης (π.χ. λοιμώδεις νόσοι), κυτταρική λύση (π.χ. οξεία ισχαιμία άκρου, ραβδομυόλυση, εκτεταμένο τραύμα).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου ορού σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η αύξηση της δόσης αμλοδιπίνης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2).

#### Σορβιτόλη

Κάθε δισκίο περιέχει 168,64 mg σορβιτόλης (E420).

#### Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### Άλλα

Όπως με οποιοδήποτε αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο συστατικών αυτών των συνδυασμών σταθερής δόσης σε κλινικές μελέτες.

#### Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με τον συνδυασμό

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων.

#### Να ληφθεί υπόψη με ταυτόχρονη χορήγηση

##### *Άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Η επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης μπορεί να αυξηθεί με ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

##### *Φαρμακευτικά προϊόντα με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης*

Με βάση τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να ενισχύσουν τις υποτασικές δράσεις όλων των αντιυπερτασικών συμπεριλαμβανομένων αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά.

Επιπρόσθετα, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί από τα οινοπνευματώδη.

*Κορτικοστεροειδή (συστηματική οδός)*  
Μείωση της αντιυπερτασικής δράσης.

#### Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την τελμισαρτάνη

##### Η συγχορήγηση δε συνιστάται

##### *Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου*

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II όπως η τελμισαρτάνη, εξασθενούν την επαγόμενη από τα διουρητικά απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά π.χ. σπιρονολακτόνη, επλερενόνη, τριαμετέρενη ή αμιλορίδη, συμπληρώματα καλίου, ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε μια σημαντική αύξηση στο κάλιο ορού. Εάν ενδείκνυται η συγχορήγηση λόγω καταγεγραμμένης υποκαλιαιμίας, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου ορού.

##### *Λίθιο*

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου ορού και τοξικότητα κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης και με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένης της τελμισαρτάνης. Εάν η χρήση του συνδυασμού είναι απαραίτητη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου ορού.

##### *Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)*

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

##### Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

##### *Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα*

ΜΣΑΦ (δηλ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δοσολογικά σχήματα ως αντιφλεγμονώδες, αναστολείς της COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να ελαττώσουν την αντιυπερτασική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Σε κάποιους ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συγχορηγούμενης αγωγής και στη συνέχεια κατά περιόδους.

##### *Ραμιπρίλη*

Σε μία μελέτη η συγχορήγηση τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης οδήγησε σε μια αύξηση έως 2,5 φορές στην AUC<sub>0-24</sub> και C<sub>max</sub> της ραμιπρίλης και της ραμιπριλάτης. Η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

### Συγχορήγηση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

#### *Διγοξίνη*

Όταν η τελμισαρτάνη συγχορηγήθηκε με διγοξίνη, παρατηρήθηκαν διάμεσες αυξήσεις στη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της διγοξίνης (49%) και στην κατώτερη συγκέντρωση (20%). Κατά την έναρξη, προσαρμογή και διακοπή της τελμισαρτάνης, συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης, προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα εντός του θεραπευτικού εύρους.

### Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την αμλοδιπίνη

#### Ταυτόχρονη χρήση που απαιτεί προσοχή

##### *Αναστολείς CYP3A4*

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά αζόλης, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να προκαλέσει σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο υπότασης. Η κλινική μεταφορά αυτών των ΦΚ διακυμάνσεων μπορεί να είναι πιο έντονη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, ενδέχεται να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης.

##### *Επαγωγείς CYP3A4*

Με τη συγχορήγηση γνωστών επαγωγών του CYP3A4, η συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα μπορεί να ποικίλλει. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την ταυτόχρονη φαρμακευτική χορήγηση, ιδιαιτέρως με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, St. John's wort (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο)].

##### *Δαντρολένιο (έγχυση)*

Στα ζώα, παρατηρείται θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιαγγειακή κατέρρευση σε συνδυασμό με υπερκαλιαιμία μετά τη χορήγηση βεραπαμίλης και ενδοφλέβιου δαντρολενίου. Λόγω του κινδύνου υπερκαλιαιμίας, συνιστάται να αποφεύγεται η συγχορήγηση αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου όπως η αμλοδιπίνη σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς σε κακοήγη υπερθερμία και στη διαχείριση της κακοήθους υπερθερμίας.

##### *Γκρέπηφρουτ και χυμός γκρέπηφρουτ*

Η χορήγηση του Twynsta με γκρέπηφρουτ ή χυμό γκρέπηφρουτ δεν συνιστάται, καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να είναι αυξημένη σε ορισμένους ασθενείς οδηγώντας σε αυξημένες επιδράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης.

### Ταυτόχρονη χρήση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

##### *Τακρόλιμους*

Υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα όταν συγχορηγείται με αμλοδιπίνη, αλλά ο φαρμακοκινητικός μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα από το τακρόλιμους, η χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενή υπό αγωγή με τακρόλιμους απαιτεί παρακολούθηση των επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους όταν κρίνεται απαραίτητο.

##### *Κυκλοσπορίνη*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με την κυκλοσπορίνη και την αμλοδιπίνη σε υγιείς εθελοντές ή άλλους πληθυσμούς με την εξαίρεση ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, όπου παρατηρήθηκαν μεταβλητές αυξήσεις στις κατώτατες συγκεντρώσεις (μέσος όρος 0%-40%) της κυκλοσπορίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς υπό αγωγή με αμλοδιπίνη που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, και θα πρέπει να γίνονται μειώσεις στη δόση της κυκλοσπορίνης κατά περίπτωση.



#### *Μηχανιστικός στόχος της ραπαμυκίνης (mTOR)*

Οι αναστολείς mTOR όπως σιρόλιμους, τεμσιρόλιμους και εβερόλιμους είναι υποστρώματα του CYP3A. Η αμλοδιπίνη είναι ασθενής αναστολέας του CYP3A. Με την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων mTOR, η αμλοδιπίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση των αναστολέων mTOR.

#### *Σιμβαστατίνη*

Συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 10 mg αμλοδιπίνης με σιμβαστατίνη 80 mg είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση στην έκθεση στη σιμβαστατίνη έως και 77% σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο σιμβαστατίνης. Ως εκ τούτου, η δόση της σιμβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη θα πρέπει να περιορίζεται σε 20 mg ημερησίως.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε έγκυο γυναίκα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε ζώα με το συνδυασμό τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης.

#### *Τελμισαρτάνη*

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Μελέτες με τελμισαρτάνη σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν ήταν καταληκτικά. Παρόλ' αυτά, μια μικρή αύξηση στον κίνδυνο δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία για τον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για αυτήν την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρηθεί απαραίτητη, η θεραπεία ασθενών που επιδιώκουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζει σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν ένα καθιερωμένο ως προς την ασφάλεια προφίλ για χρήση στην εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωσθεί η εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, και εάν είναι απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει.

Έκθεση σε θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επάγει την ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, υπέρηχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου συνιστάται.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

#### *Αμλοδιπίνη*

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Σε μελέτες σε ζώα, τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα παρατηρήθηκε σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

### Θηλασμός

Η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το ποσοστό της μητρικής δόσης που λαμβάνεται από το βρέφος έχει εκτιμηθεί με διάστημα μεταξύ 1<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> τεταρτημορίου 3–7%, με μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη είναι άγνωστη.

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τελμισαρτάνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης δε συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένα προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια του θηλασμού είναι προτιμητέες, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρα γεννημένου βρέφους.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το σταθερό συνδυασμό δόσεων ή με τα μεμονωμένα συστατικά.

Δεν έχουν διεξαχθεί ξεχωριστές μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή με το συνδυασμό τελμισαρτάνης και αμπλιδιπίνης.

Σε προκλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της τελμισαρτάνης στη γονιμότητα του άρρενος ή του θήλεος.

Σε ορισμένους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με την δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους, εντοπίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα των αρσενικών (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Twynsta έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή, υπνηλία, ζάλη, ή ίλιγγος κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανημάτων. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ζάλη και περιφερικό οίδημα. Σοβαρή συγκοπή μπορεί να συμβεί σπάνια (λιγότερη από 1 περίπτωση στους 1.000 ασθενείς).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά (τελμισαρτάνη ή αμλοδιπίνη) μπορεί να αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με το Twynsta επίσης, έστω και εάν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία του.

### Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του Twynsta έχει αξιολογηθεί σε πέντε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με περισσότερους από 3.500 ασθενείς, πάνω από 2.500 των οποίων έλαβαν τελμισαρτάνη σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες συχνότητας βάσει των ακόλουθων κανόνων: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά

φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Twynsta	Τελμισαρτάνη	Αμλοδιπίνη
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>			
Όχι συχνές		λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού συμπεριλαμβανομένης φαρυγγίτιδας και παραρρινοκολπίτιδας, ουρολοίμωξη συμπεριλαμβανομένης κυστίτιδας	
Σπάνιες	κυστίτιδα	σηψαιμία συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας έκβασης <sup>1</sup>	
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
Όχι συχνές		αναιμία	
Σπάνιες		θρομβοπενία, ηωσινοφιλία	
Πολύ σπάνιες			λευκοπενία, θρομβοπενία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
Σπάνιες		υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση	
Πολύ σπάνιες			υπερευαισθησία
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>			
Όχι συχνές		υπερκαλιαιμία	
Σπάνιες		υπογλυκαιμία (σε διαβητικούς ασθενείς)	
Πολύ σπάνιες			υπεργλυκαιμία
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>			
Όχι συχνές			μεταβολή διάθεσης
Σπάνιες	κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία		σύγχυση
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Συχνές	ζάλη		
Όχι συχνές	υπνηλία, ημικρανία, κεφαλαλγία, παραισθησία		

Σπάνιες	συγκοπή, περιφερική νευροπάθεια, υπαισθησία, δυσγευσία, τρόμος		
Πολύ σπάνιες			εξωπυραμιδικό σύνδρομο, υπέρταση
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>			
Συχνές			οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης διπλωπίας)
Όχι συχνές			οπτική δυσλειτουργία
Σπάνιες		οπτική διαταραχή	
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>			
Όχι συχνές	ίλιγγος		εμβοές
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
Όχι συχνές	βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών		
Σπάνιες		ταχυκαρδία	
Πολύ σπάνιες			έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία, κοιλιακή ταχυκαρδία, κολλική μαρμαρυγή
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Όχι συχνές	υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη		
Πολύ σπάνιες			αγγειίτιδα
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>			
Όχι συχνές	βήχας	δύσπνοια	δύσπνοια, ρινίτιδα
Πολύ σπάνιες	διάμεση πνευμονοπάθεια <sup>3</sup>		
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>			
Συχνές			αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης διάρροιας και δυσκοιλιότητας)
Όχι συχνές	κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία	μετεωρισμός	
Σπάνιες	έμετος, υπέρτροφια	δυσφορία του	

	των ούλων, δυσπεψία, ξηροστομία	στομάχου	
Πολύ σπάνιες			παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			
Σπάνιες		μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, διαταραχή ήπατος <sup>2</sup>	
Πολύ σπάνιες			ηπατίτιδα, ίκτερος, αυξήσεις ηπατικών ενζύμων (κυρίως συμβατές με χολόσταση)
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Όχι συχνές	κνησμός	υπεριδρωσία	αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, υπεριδρωσία
Σπάνιες	έκζεμα, ερύθημα, εξάνθημα	αγγειοίδημα (με θανατηφόρο έκβαση), φαρμακευτικό εξάνθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα, κνίδωση	
Πολύ σπάνιες			αγγειοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, φωτοευαισθησία
Μη γνωστές			τοξική επιδερμική νεκρόλυση
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Συχνές			οίδημα του αστραγάλου
Όχι συχνές	αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί (κράμπες στα κάτω άκρα), μυαλγία		
Σπάνιες	οσφυαλγία, πόνος στα άκρα (πόνος των κάτω άκρων)	πόνος τένοντα (συμπτώματα παρόμοια με τενοντίτιδα)	
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
Όχι συχνές		νεφρική δυσλειτουργία	διαταραχή ούρησης,

		συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας	πολλακιουρία
Σπάνιες	νυκτουρία		
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>			
Όχι συχνές	στυτική δυσλειτουργία		γυναικομαστία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Συχνές	περιφερικό οίδημα		
Όχι συχνές	εξασθένιση, θωρακικό άλγος, κόπωση, οίδημα		άλγος
Σπάνιες	αίσθημα κακουχίας	γριπώδης συνδρομή	
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			
Όχι συχνές	αυξημένα ηπατικά ένζυμα	αυξημένη κρεατινίνη αίματος	αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένο σωματικό βάρος
Σπάνιες	αυξημένο ουρικό οξύ αίματος	αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, μειωμένη αιμοσφαιρίνη	

<sup>1</sup>: το συμβάν μπορεί να είναι ένα τυχαίο εύρημα ή να σχετίζεται με ένα μηχανισμό που επί του παρόντος δεν είναι γνωστός.

<sup>2</sup>: οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος / διαταραχής ήπατος από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

<sup>3</sup>: έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (κυρίως διάμεσης πνευμονίας και ηωσινοφιλικής πνευμονίας) από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Συμπτώματα

Σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι σύμφωνα με αυξημένες φαρμακολογικές επιδράσεις. Τα πιο εμφανή συμπτώματα της υπερδοσολογίας με τελμισαρτάνη αναμένονται να είναι υπόταση και ταχυκαρδία: βραδυκαρδία, ζάλη, αύξηση της κρεατινίνης ορού και οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχουν επίσης αναφερθεί.

Η υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανώς αντανάκλαστική ταχυκαρδία. Σοβαρή και παρατεταμένη συστηματική υπόταση έως και συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας με θανατηφόρα έκβαση έχουν αναφερθεί.

### Θεραπεία

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Ο χειρισμός εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την κατάποση

και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Τα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν την επαγωγή έμεσης και/ή την πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στη θεραπεία της υπερδοσολογίας και της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης.

Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση με ανύψωση των άκρων, με γρήγορη χορήγηση υποκατάστασης άλατος και όγκου. Η υποστηρικτική θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει. Ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να είναι ωφέλιμο στην αναστροφή των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου.

Πλύση στομάχου μπορεί να είναι σκόπιμη σε ορισμένες περιπτώσεις. Σε υγιείς εθελοντές, η χρήση άνθρακα έως και 2 ώρες μετά τη χορήγηση αμλοδιπίνης 10 mg έχει καταδειχθεί ότι μειώνει τον ρυθμό απορρόφησης της αμλοδιπίνης.

Η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνονται με αιμοδιαπίδυση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αποκλειστές των υποδοχών της Αγγειοτενσίνης II (ARBs) και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, κωδικός ATC: C09DB04

Το Twynsta συνδυάζει δύο αντιπερτασικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για να ελέγξουν την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II, την τελμισαρτάνη, και ένα διυδροπυριδινικό αναστολέα των διαύλων ασβεστίου, την αμλοδιπίνη.

Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μια πρόσθετη αντιπερτασική δράση, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το κάθε συστατικό χωριστά.

Το Twynsta χορηγούμενο μία φορά την ημέρα προκαλεί αποτελεσματικές και ομαλές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε όλο το θεραπευτικό εύρος κατά τη διάρκεια του 24ώρου.

#### Τελμισαρτάνη

Η τελμισαρτάνη είναι ένας από του στόματος δραστικός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχών (τύπου AT<sub>1</sub>) της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη εκτοπίζει την αγγειοτενσίνη II με πολύ ισχυρή χημική συγγένεια από τη θέση συνδέσεώς της στον υπότυπο AT<sub>1</sub> του υποδοχέα, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη δεν επιδεικνύει καμία δραστηριότητα μερικού αγωνιστή στον υποδοχέα AT<sub>1</sub>. Η τελμισαρτάνη συνδέεται εκλεκτικά με τον AT<sub>1</sub> υποδοχέα. Η σύνδεση αυτή διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η τελμισαρτάνη δεν παρουσιάζει χημική συγγένεια για άλλους υποδοχείς, συμπεριλαμβάνοντας τους AT<sub>2</sub> και άλλους λιγότερο χαρακτηρισμένους AT υποδοχείς. Ο λειτουργικός ρόλος αυτών των υποδοχών δεν είναι γνωστός, ούτε και το αποτέλεσμα πιθανής υπερδιέγερσής τους από την αγγειοτενσίνη II, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται από την τελμισαρτάνη. Τα επίπεδα αλδοστερόνης του πλάσματος μειώνονται από την τελμισαρτάνη. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει την ανθρώπινη ρενίνη πλάσματος ή αποκλείει τους διαύλους ιόντων. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά επίσης τη βραδυκινίνη. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται να επαυξήσει τις ανεπιθύμητες επιδράσεις επαγόμενες από τη βραδυκινίνη.

Σε ανθρώπους, μια δόση 80 mg τελμισαρτάνης αναστέλλει σχεδόν εξ' ολοκλήρου την αύξηση της πίεσης που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II. Η ανασταλτική δράση διατηρείται για 24 ώρες και είναι υπολογίσιμη μέχρι 48 ώρες.

Μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης της τελμισαρτάνης, η αντιπερτασική δράση αρχίζει σταδιακά να εμφανίζεται εντός 3 ωρών. Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται γενικά 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας.

Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται σταθερή πέρα των 24 ωρών μετά τη λήψη και περιλαμβάνει τις τελευταίες 4 ώρες πριν την επόμενη χορήγηση όπως φάνηκε από συνεχείς μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης περιπατητικών ασθενών. Αυτό επιβεβαιώνεται από το λόγο βάσεως προς κορυφή ο οποίος ήταν διαρκώς άνω του 80% μετά από χορήγηση δόσεων 40 και 80 mg τελμισαρτάνης σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Υπάρχει μια φαινόμενη τάση στη σχέση δόσης με το χρονικό διάστημα αποκατάστασης της τιμής αναφοράς της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Σε σχέση με αυτό, τα στοιχεία που αφορούν στη διαστολική αρτηριακή πίεση δεν είναι σταθερά.

Στους ασθενείς με υπέρταση η τελμισαρτάνη μειώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση χωρίς να επηρεάζει τη συχνότητα παλμών. Η συμβολή της διουρητικής και νατριουρητικής δράσης του φαρμακευτικού προϊόντος στην υποτασική του δράση μένει ακόμα να καθορισθεί. Η αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης είναι συγκρίσιμη με την αποτελεσματικότητα αντιπροσωπευτικών ουσιών από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (αυτό αποδείχθηκε σε κλινικές δοκιμές που συνέκριναν την τελμισαρτάνη με αμλοδιπίνη, ατενολόλη, εναλαπρίλη, υδροχλωροθειαζίδη και λισινοπρίλη).

Σε απότομη διακοπή της θεραπείας με τελμισαρτάνη, η αρτηριακή πίεση επιστρέφει σταδιακά στις προ-θεραπείας τιμές σε χρονικό διάστημα μερικών ημερών χωρίς ενδείξεις αντιδραστικής υπέρτασης.

Η επίπτωση ξηρού βήχα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που χορηγήθηκε τελμισαρτάνη σε σύγκριση με αυτούς που χορηγήθηκαν αναστολείς ΜΕΑ σε κλινικές δοκιμές απευθείας σύγκρισης των δύο αντιυπερτασικών θεραπειών.

Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

#### Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αναστολέας εισροής ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης (βραδύς αναστολέας διαύλου ή ανταγωνιστής ιόντος ασβεστίου) και αναστέλλει τη διαμεμβρανική εισροή ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής



δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται σε μια άμεση μυοχαλαρωτική δράση στον αγγειακό λείο μυ, που οδηγεί σε μειώσεις στην περιφερική αγγειακή αντίσταση και στην αρτηριακή πίεση. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται στις θέσεις σύνδεσης τόσο διυδροπυριδίνης όσο και μη-διυδροπυριδίνης. Η αμλοδιπίνη είναι σχετικά αγγειο-εκλεκτική, με μια μεγαλύτερη επίδραση στα κύτταρα του αγγειακού λείου μυός σε σχέση με τα κύτταρα του καρδιακού μυός.

Σε ασθενείς με υπέρταση, η εφάπαξ ημερήσια χορήγηση παρέχει κλινικά σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης τόσο στην ύπτια όσο και στην όρθια θέση κατά τη διάρκεια του 24ώρου διαστήματος. Εξαιτίας της βραχείας έναρξης της δράσης, η οξεία υπόταση δεν είναι χαρακτηριστικό της χορήγησης αμλοδιπίνης.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση στη νεφρική αγγειακή αντίσταση και μια αύξηση στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και στην αποτελεσματική ροή του πλάσματος νεφρού, χωρίς αλλαγή στο κλάσμα διήθησης ή πρωτεϊνουρίας.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετισθεί με οποιοσδήποτε δυσμενείς μεταβολικές δράσεις ή μεταβολές στα λιπίδια πλάσματος και είναι κατάλληλη για χρήση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

**Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια**

Αιμοδυναμικές μελέτες και ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές βασισμένες σε άσκηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης II-IV κατά NYHA έδειξαν ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε κλινική επιδείνωση όπως μετρήθηκε από την ανοχή στην άσκηση, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας και κλινική συμπτωματολογία.

Μια ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο (PRAISE) σχεδιασμένη για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA που λαμβάνουν διγοξίνη, διουρητικά και αναστολείς ΜΕΑ έδειξε ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε αύξηση στον κίνδυνο θνησιμότητας ή συνδυασμένης θνησιμότητας και νοσηρότητας με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μια επακόλουθη, μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PRAISE-2) της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA III και IV χωρίς κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα υποδηλωτικής υποκείμενης ισχαιμικής νόσου, σε σταθερές δόσεις αναστολέων ΜΕΑ, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στη συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Σε αυτόν τον ίδιο πληθυσμό η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος.

### Τελμισαρτάνη/Αμλοδιπίνη

Σε μια 8 εβδομάδων πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, παραγοντική μελέτη σε 1.461 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση (μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση  $\geq 95$  και  $< 119$  mmHg), θεραπεία με κάθε συνδυασμό δόσης του Twynsta είχε σαν αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις διαστολικής και συστολικής αρτηριακής πίεσης και υψηλότερα ποσοστά ελέγχου σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δραστικές ουσίες της μονοθεραπείας.

Το Twynsta έδειξε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος των  $-21,8/-16,5$  mmHg (40 mg/5 mg),  $-22,1/-18,2$  mmHg (80 mg/5 mg),  $-24,7/-20,2$  mmHg (40 mg/10 mg) και  $-26,4/-20,1$  mmHg (80 mg/10 mg). Η μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης  $< 90$  mmHg επιτεύχθηκε στο 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% των ασθενών αντίστοιχα. Οι τιμές προσαρμόζονται για την τιμή βάσης και χώρα.

Η πλειοψηφία της αντιυπερτασικής δράσης επιτεύχθηκε μέσα σε 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε ένα υποσύνολο 1.050 ασθενών με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση ( $\Delta$ ΑΠ  $\geq 100$  mmHg) το 32,7-51,8% ανταποκρίθηκαν επαρκώς σε μονοθεραπεία είτε με τελμισαρτάνη είτε με αμλοδιπίνη. Οι παρατηρούμενες μέσες μεταβολές στη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση με μια θεραπεία συνδυασμού που περιέχει αμλοδιπίνη 5 mg ( $-22,2/-17,2$  mmHg με 40 mg/5 mg·  $-22,5/-19,1$  mmHg

με 80 mg/5 mg) ήταν συγκρίσιμες με ή μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται με αμλοδιπίνη 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) και συσχετίστηκαν με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά οιδήματος (1,4% με 40 mg/5 mg·0,5% με 80 mg/5 mg 17,6% με αμλοδιπίνη 10 mg).

Αυτόματη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης που πραγματοποιήθηκε σε ένα υποσύνολο των 562 ασθενών επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα που εμφανίσθηκαν με τις μειώσεις της εντός-κλινικής συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σταθερά καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου των 24 ωρών.

Σε μια επακόλουθη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 1.097 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 5 mg έλαβαν Twynsta (40 mg/5 mg ή 80 mg/5 mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (5 mg ή 10 mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερος και από τις δύο δόσεις μονοθεραπείας με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg με 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg έναντι -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg) και επιτεύχθηκαν υψηλότερα ποσοστά ελέγχου διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες (56,7%, 63,8% με 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg έναντι 42%, 56,7% με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg). Τα ποσοστά οιδήματος ήταν σημαντικά χαμηλότερα με 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg σε σύγκριση με αμλοδιπίνη 10 mg (4,4% έναντι 24,9%, αντίστοιχα).

Σε μια άλλη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 947 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 10 mg έλαβαν Twynsta (40 mg/10 mg ή 80 mg/10 mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (10 mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερος από τη μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg με 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg έναντι -7,4/-6,5 mmHg με αμλοδιπίνη 10 mg) και επιτεύχθηκαν υψηλότερα ποσοστά φυσιολογικής διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία (63,7%, 66,5% με 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg έναντι 51,1% με αμλοδιπίνη 10 mg).

Σε δύο αντίστοιχες ανοικτές μακροχρόνιες επακόλουθες μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν για επιπλέον 6 μήνες η δράση του Twynsta διατηρήθηκε κατά την περίοδο της δοκιμής. Επιπρόσθετα φάνηκε ότι ορισμένοι ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί επαρκώς με Twynsta 40 mg/10 mg είχαν πρόσθετη μείωση αρτηριακής πίεσης με τιτλοποίηση σε Twynsta 80 mg/10 mg.

Η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με Twynsta στο κλινικό πρόγραμμα μελετών ήταν χαμηλή με μόνο το 12,7% των ασθενών σε θεραπεία να εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν περιφερικό οίδημα και ζάλη, βλέπε επίσης παράγραφο 4.8. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν σε συμφωνία με αυτές που αναμένονταν από τα προφίλ ασφαλείας των συστατικών τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη. Δεν παρατηρήθηκαν νέες ή πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα συμβάντα που σχετίζονται με οίδημα (περιφερικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα και οίδημα) ήταν σταθερά χαμηλότερα σε ασθενείς που έλαβαν Twynsta σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν αμλοδιπίνη 10 mg. Στη δοκιμή του παραγοντικού σχεδιασμού τα ποσοστά του οιδήματος ήταν 1,3% με Twynsta 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg, 8,8% με Twynsta 40 mg/10 mg και 80 mg/10 mg και 18,4% με αμλοδιπίνη 10 mg. Σε ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί με αμλοδιπίνη 5 mg τα ποσοστά οιδήματος ήταν 4,4% για το 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg και 24,9% για την αμλοδιπίνη 10 mg.

Η αντιυπερτασική δράση του Twynsta ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο και ήταν παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.

Το Twynsta δεν έχει μελετηθεί σε άλλον πληθυσμό ασθενών πέραν της υπέρτασης. Η τελμισαρτάνη έχει μελετηθεί σε μια μεγάλη μελέτη εκβάσεων σε 25.620 ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (ONTARGET). Η αμλοδιπίνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη,

αγγειοσπαστική στηθάγχη και καταγεγραμμένη με αγγειογραφία στεφανιαία νόσο.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Twynsta σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Φαρμακοκινητική του σταθερού συνδυασμού δόσεων

Το ποσοστό και η έκταση της απορρόφησης του Twynsta είναι ισοδύναμα με τη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης όταν χορηγούνται ως μεμονωμένα δισκία.

### Απορρόφηση

Η απορρόφηση της τελμισαρτάνης είναι ταχεία παρόλο που η ποσότητα που απορροφάται ποικίλλει. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για την τελμισαρτάνη είναι περίπου 50%. Όταν η τελμισαρτάνη λαμβάνεται με τροφή, η μείωση της περιοχής κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου ( $AUC_{0-\infty}$ ) της τελμισαρτάνης ποικίλλει από περίπου 6%, (δόση 40 mg) έως 19% (δόση 160 mg). 3 ώρες μετά τη χορήγηση, οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι παρόμοιες είτε το telmisartan λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας είτε με τροφή.

Μετά από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλά με μέγιστα επίπεδα στο αίμα 6-12 ώρες μετά τη χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έχει υπολογισθεί ότι είναι μεταξύ 64 και 80%. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής.

### Κατανομή

Η τελμισαρτάνη δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό βαθμό (>99,5%), κυρίως με τη λευκωματίνη και την άλφα-1όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ( $V_{dss}$ ) είναι περίπου 500 λίτρα.

Ο όγκος κατανομής της αμλοδιπίνης είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι περίπου το 97,5% της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υπερτασικούς ασθενείς.

### Βιομετασχηματισμός

Η τελμισαρτάνη μεταβολίζεται μέσω σύζευξης στο γλυκουρονίδιο της μητρικής ουσίας. Δεν έχει εμφανισθεί φαρμακολογική δραστηριότητα του προϊόντος της σύζευξης.

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς (περίπου 90%) από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες.

### Αποβολή

Η τελμισαρτάνη χαρακτηρίζεται από διεκθετική φαρμακοκινητική πτώση με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή >20 ώρες. Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος ( $C_{max}$ ) και, σε μικρότερη έκταση, η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC), αυξάνονται δυσανάλογα με τη δόση. Δεν υπάρχει απόδειξη κλινικά σχετικής συσσώρευσης τελμισαρτάνης λαμβανόμενης στη συνιστώμενη δόση. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος ήταν υψηλότερες στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, χωρίς ανάλογη επίδραση στην αποτελεσματικότητα.

Μετά από του στόματος (και ενδοφλέβια) χορήγηση, η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά με τα κόπρανα, κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η αθροιστική νεφρική απέκκριση είναι <1% της δόσης. Η συνολική κάθαρση του πλάσματος ( $Cl_{tot}$ ) είναι υψηλή (περίπου 1.000 ml/min) σε σύγκριση με τη ροή του αίματος του ήπατος (περίπου 1.500 ml/min).

Η αποβολή της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή περίπου 30 έως 50 ώρες σε συνάρτηση με χορήγηση μία φορά την ημέρα. Τα επίπεδα

πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για 7-8 ημέρες. Το δέκα τοις εκατό της αρχικής αμλοδιπίνης και 60% των μεταβολιτών της αμλοδιπίνης απεκκρίνονται στα ούρα.

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η μικρή μείωση στην AUC για την τελμισαρτάνη δεν αναμένεται να προκαλέσει μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Δεν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ των δόσεων και των επιπέδων πλάσματος. Η  $C_{max}$  και σε μικρότερο βαθμό η AUC αυξάνονται δυσανάλογα σε δόσεις άνω των 40 mg.

Η αμλοδιπίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικία κάτω των 18 ετών)

Δεν είναι διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

#### Φύλο

Παρατηρήθηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις πλάσματος της τελμισαρτάνης, με  $C_{max}$  και AUC να είναι περίπου 3 και 2 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, σε γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

#### Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της τελμισαρτάνης δε διαφέρει σε νεαρούς και ηλικιωμένους ασθενείς. Ο χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων πλάσματος της αμλοδιπίνης είναι παρόμοιος σε ηλικιωμένα και νεότερα άτομα. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η κάθαρση αμλοδιπίνης έχει τάση να φθίνει με επακόλουθες αυξήσεις στην AUC και στο χρόνο ημίσειας ζωής για αποβολή.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, παρατηρήθηκε διπλασιασμός των συγκεντρώσεων πλάσματος της τελμισαρτάνης. Παρ'όλα αυτά, παρατηρήθηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υφίστανται αιμοκάθαρση. Η τελμισαρτάνη συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια και δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιαπίδυση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία έδειξαν μια αύξηση στην απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης έως σχεδόν 100%. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της τελμισαρτάνης δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια έχουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης με επακόλουθη αύξηση περίπου 40-60% στην AUC.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Καθώς τα μη κλινικά προφίλ τοξικότητας της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης δεν αλληλεπικαλύπτονται, δεν αναμενόταν επιδείνωση της τοξικότητας για το συνδυασμό. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε μια υποχρόνια (13 εβδομάδων) μελέτη τοξικολογίας σε αρουραίους, στους οποίους τα επίπεδα των δόσεων 3,2/0,8, 10/2,5 και 40/10 mg/kg της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης εξετάστηκαν.

Παρακάτω αναφέρονται προκλινικά δεδομένα για τα συστατικά του σταθερού συνδυασμού δόσεων.

#### Τελμισαρτάνη

Σε προκλινικές μελέτες ασφαλείας, δόσεις που προκαλούν έκθεση συγκρίσιμη με αυτή του κλινικού θεραπευτικού εύρους προκάλεσαν μείωση στις παραμέτρους της σειράς των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), μεταβολές στην αιμοδυναμική των νεφρών (αύξηση της ουρίας αζώτου αίματος και της κρεατινίνης), καθώς και αυξημένο κάλιο ορού σε νορμοτασικά

ζώα. Σε σκύλους, παρατηρήθηκαν διάταση και ατροφία των νεφρικών σωληναρίων. Επίσης διαπιστώθηκε σε αρουραίους και σκύλους βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου (διάβρωση, έλκη ή φλεγμονή). Αυτές οι φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, γνωστές από προκλινικές μελέτες με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, προλήφθηκαν με από του στόματος αλατούχα συμπληρώματα. Σε αμφοτέρωτα είδη, παρατηρήθηκαν αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και υπερτροφία/υπερπλασία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων. Αυτές οι μεταβολές, επίσης φαινόμενο «κλάσης» των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και άλλων ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία. Δεν παρατηρήθηκε ξεκάθαρη ένδειξη τερατογόνου επιδράσεως, ωστόσο σε τοξικά επίπεδα δόσης της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκε επίδραση στη μεταγενετική ανάπτυξη του απόγονου όπως χαμηλό βάρος σώματος και καθυστερημένο άνοιγμα οφθαλμών. Δεν υπήρχαν στοιχεία μεταλλαξιογένεσης και σχετική κλαστογόνος δραστηριότητα σε *in vitro* μελέτες και δεν υπήρχαν στοιχεία καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια.

### Αμλοδιπίνη

#### *Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα*

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και ποντικούς έχουν καταδείξει καθυστερημένη ημερομηνία τοκετού, παρατεταμένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση των νεογνών σε δόσεις περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση με βάση mg/kg.

#### *Μείωση της γονιμότητας*

Δεν υπήρχε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν από του στόματος μηλεϊνική αμλοδιπίνη (οι αρσενικοί για 64 ημέρες και οι θηλυκοί για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις έως 10 mg αμλοδιπίνης/kg/ημέρα (περίπου 8 φορές\* τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 10 mg/ημέρα σε μια βάση των mg/m<sup>2</sup>).

Σε μια άλλη μελέτη σε αρουραίους στην οποία αρσενικοί αρουραίοι έλαβαν βεσιλική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση με βάση mg/kg, εντοπίστηκε μειωμένη ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη και τεστοστερόνη στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό των ώριμων σπερματίδων και κυττάρων Sertoli.

#### *Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση*

Αρουραίοι και ποντικοί που έλαβαν αμλοδιπίνη στη διατροφή για δύο χρόνια, σε συγκεντρώσεις υπολογισμένες να παρέχουν επίπεδα ημερήσιας δόσης 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg/ημέρα δεν έδειξαν στοιχεία καρκινογένεσης. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς, παρόμοια με, και για τους αρουραίους, διπλάσια από,\* τη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση των 10 mg σε μια βάση των mg/m<sup>2</sup>) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους ποντικούς, αλλά όχι για τους αρουραίους. Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης δεν αποκάλυψαν σχετιζόμενες με το φάρμακο ενέργειες σε επίπεδο γονιδίου ή χρωμοσώματος.

\*Με βάση βάρος ασθενούς 50 kg

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ανυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου  
Κυανό (E133)  
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Στεατικό μαγνήσιο  
Άμυλο αραβοσίτου  
Μεγλουμίνη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Ποβιδόνη K25  
Προζελατινοποιημένο άμυλο (παρασκευασμένο από άμυλο αραβοσίτου)  
Υδροξείδιο του νατρίου  
Σορβιτόλη (E420)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Αφαιρέστε τα δισκία από την κυψέλη μόνο αμέσως πριν τη λήψη.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (PA/Al/PVC/Al) σε μια συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56, 98 δισκία ή διάτρητες μιας μονάδας δόσης κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (PA/Al/PVC/Al) σε μια συσκευασία που περιέχει 30 x 1, 90 x 1 δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 07 Οκτωβρίου 2010  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Αυγούστου 2015

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Twynsta 40 mg/10 mg δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνης και 10 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 168,64 mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Μπλε και λευκά, οβάλ σχήματος, διπλής επικάλυψης δισκία μήκους περίπου 14 mm, χαραγμένα με τον κωδικό του προϊόντος A2 και το λογότυπο της εταιρείας στη λευκή επικάλυψη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες:

Επιπρόσθετη θεραπεία

Το Twynsta 40 mg/10 mg ενδείκνυται σε ενήλικες των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με μονοθεραπεία αμλοδιπίνης 10 mg.

Θεραπεία αντικατάστασης

Ενήλικοι ασθενείς που λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν εναλλακτικά να λάβουν δισκία Twynsta που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικών.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος είναι ένα δισκίο ανά ημέρα.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο τελμισαρτάνης 80 mg/αμλοδιπίνης 10 mg ανά ημέρα. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδείκνυται για μακροχρόνια θεραπεία.

Η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ δε συνιστάται καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς με αποτέλεσμα αυξημένη δράση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιπρόσθετη θεραπεία

Το Twynsta 40 mg/10 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με μονοθεραπεία αμλοδιπίνης 10 mg.



Συνιστάται εξατομικευμένη τιτλοδότηση της δόσης με τα συστατικά (δηλαδή αμλοδιπίνη και τελμισαρτάνη) πριν την αλλαγή στο σταθερό συνδυασμό δόσεων. Όταν κρίνεται κλινικά αναγκαίο, άμεση αντικατάσταση της μονοθεραπείας με το σταθερό συνδυασμό δόσεων μπορεί να λαμβάνεται υπόψη.

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν 10 mg αμλοδιπίνης και εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω δόσης όπως οίδημα, μπορεί να αλλάξουν σε Twynsta 40 mg/5 mg μια φορά ημερησίως, μειώνοντας τη δόση της αμλοδιπίνης χωρίς να μειώνουν τη συνολική αναμενόμενη αντιυπερτασική απόκριση.

#### Θεραπεία αντικατάστασης

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν αντ' αυτού να λάβουν δισκία Twynsta που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικού σε ένα δισκίο μια φορά ημερησίως.

#### Ηλικιωμένοι (ηλικίας > 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τους πολύ ηλικιωμένους ασθενείς.

Κανονικά δοσολογικά σχήματα αμλοδιπίνης συνιστώνται στους ηλικιωμένους, αλλά η αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένη εμπειρία είναι διαθέσιμη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή αιμοδιαπίδυση. Προσοχή συνιστάται όταν χορηγείται ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε τέτοιους ασθενείς καθώς η αμλοδιπίνη και η τελμισαρτάνη δεν υφίστανται αιμοδιαπίδυση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το Twynsta αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Για την τελμισαρτάνη η δοσολογία δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Twynsta μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Συνιστήνεται όπως το Twynsta λαμβάνεται με λίγο υγρό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες, στα παράγωγα της διυδροπυριδίνης, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης καρδιογενούς καταπληξίας)
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλού βαθμού στένωση αορτής)
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η ταυτόχρονη χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλσκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία

(GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Κύηση

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε θα πρέπει να δίνονται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και αν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν θεωρείται απαραίτητο θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται κυρίως από τη χολή. Ασθενείς με αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων ή ηπατική ανεπάρκεια αναμένεται να έχουν μειωμένη κάθαρση.

Ο χρόνος ημιζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται και οι τιμές AUC είναι υψηλότερες σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία· δεν έχουν καθιερωθεί συστάσεις ως προς τη δόση. Η αμλοδιπίνη θα πρέπει επομένως να ξεκινήσει στο κατώτερο δοσολογικό εύρος και απαιτείται προσοχή, τόσο κατά την αρχική θεραπεία όσο και κατά την αύξηση της δόσης.

Ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

##### Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας με μονήρη λειτουργικό νεφρό υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS).

##### Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Όταν ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν υφίστανται αιμοδιαπίδυση.

##### Ενδαγγειακή υποογκαιμία

Συμπτωματική υπόταση, ιδιαίτερα μετά την πρώτη δόση, μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή νατριοπενία, που οφείλεται π.χ. σε έντονη διουρητική θεραπεία, διαιτητικό περιορισμό του άλατος, διάρροια ή έμετο. Τέτοιες καταστάσεις πρέπει να διορθωθούν πριν τη χορήγηση της τελμισαρτάνης. Εάν εμφανισθεί υπόταση με το συνδυασμό τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση και, εάν είναι απαραίτητο, να του χορηγείται ενδοφλεβίως φυσιολογικός ορός. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μόλις σταθεροποιηθεί η αρτηριακή πίεση.

##### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να

χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

#### Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετισθεί με οξεία υπόταση, υπεραζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπάνια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Ως εκ τούτου, η χρήση της τελμισαρτάνης δε συνιστάται.

#### Αορτική και μιτροειδής βαλβιδική στένωση, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αορτική ή μιτροειδική βαλβιδική στένωση, ή αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

#### Ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε ασταθή στηθάγχη και κατά τη διάρκεια ή εντός ενός μήνα από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

#### Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μια μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (τάξης III και IV κατά NYHA), η αναφερόμενη επίπτωση πνευμονικού οιδήματος ήταν υψηλότερη στη ομάδα που έλαβε θεραπεία με αμλοδιπίνη από εκείνη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1). Συνεπώς, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων και θνησιμότητας.

#### Διαβητικοί ασθενείς σε αγωγή με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά

Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν υπογλυκαιμία κατά τη θεραπεία με τελμισαρτάνη. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται κατάλληλη παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών όταν ενδείκνυται.

#### Υπερκαλιαιμία

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να είναι θανατηφόρος στους ηλικιωμένους, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σε διαβητικούς ασθενείς, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου, και/ή σε ασθενείς με διαμεσολαβούντα γεγονότα.

Πριν ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η σχέση οφέλους/κινδύνου θα πρέπει να εκτιμηθεί.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την υπερκαλιαιμία που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι:

- Σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία (>70 έτη)
- Συνδυασμός με ένα ή περισσότερα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και/ή με συμπληρώματα καλίου. Φαρμακευτικά προϊόντα ή θεραπευτικές κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία είναι υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και τριμεθοπρίμη.
- Συνυπάρχοντα συμβάντα, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ξαφνική επιδείνωση της νεφρικής κατάστασης (π.χ. λοιμώδεις νόσοι), κυτταρική λύση (π.χ. οξεία ισχαιμία άκρου, ραβδομυόλυση, εκτεταμένο τραύμα).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου ορού σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η αύξηση της δόσης αμλοδιπίνης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2).

#### Σορβιτόλη

Κάθε δισκίο περιέχει 168,64 mg σορβιτόλης (E420).

#### Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### Άλλα

Όπως με οποιοδήποτε αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο συστατικών αυτών των συνδυασμών σταθερής δόσης σε κλινικές μελέτες.

#### Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με τον συνδυασμό

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων.

#### Να ληφθεί υπόψη με ταυτόχρονη χορήγηση

##### *Άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Η επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης μπορεί να αυξηθεί με ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

##### *Φαρμακευτικά προϊόντα με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης*

Με βάση τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να ενισχύσουν τις υποτασικές δράσεις όλων των αντιυπερτασικών συμπεριλαμβανομένων αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά.

Επιπρόσθετα, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί από τα οινοπνευματώδη.

*Κορτικοστεροειδή (συστηματική οδός)*  
Μείωση της αντιυπερτασικής δράσης.

#### Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την τελμισαρτάνη

##### Η συγχορήγηση δε συνιστάται

##### *Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου*

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II όπως η τελμισαρτάνη, εξασθενούν την επαγόμενη από τα διουρητικά απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά π.χ. σπιρονολακτόνη, επλερενόνη, τριαμετέρενη ή αμιλορίδη, συμπληρώματα καλίου, ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε μια σημαντική αύξηση στο κάλιο ορού. Εάν ενδείκνυται η συγχορήγηση λόγω καταγεγραμμένης υποκαλιαιμίας, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου ορού.

##### *Λίθιο*

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου ορού και τοξικότητα κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης και με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένης της τελμισαρτάνης. Εάν η χρήση του συνδυασμού είναι απαραίτητη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου ορού.

##### *Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)*

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

##### Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

##### *Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα*

ΜΣΑΦ (δηλ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δοσολογικά σχήματα ως αντιφλεγμονώδες, αναστολείς της COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να ελαττώσουν την αντιυπερτασική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Σε κάποιους ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συγχορηγούμενης αγωγής και στη συνέχεια κατά περιόδους.

##### *Ραμιπρίλη*

Σε μία μελέτη η συγχορήγηση τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης οδήγησε σε μια αύξηση έως 2,5 φορές στην AUC<sub>0-24</sub> και C<sub>max</sub> της ραμιπρίλης και της ραμιπριλάτης. Η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

### Συγχορήγηση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

#### *Διγοξίνη*

Όταν η τελμισαρτάνη συγχορηγήθηκε με διγοξίνη, παρατηρήθηκαν διάμεσες αυξήσεις στη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της διγοξίνης (49%) και στην κατώτερη συγκέντρωση (20%). Κατά την έναρξη, προσαρμογή και διακοπή της τελμισαρτάνης, συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης, προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα εντός του θεραπευτικού εύρους.

### Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την αμλοδιπίνη

#### Ταυτόχρονη χρήση που απαιτεί προσοχή

##### *Αναστολείς CYP3A4*

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά αζόλης, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να προκαλέσει σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο υπότασης. Η κλινική μεταφορά αυτών των ΦΚ διακυμάνσεων μπορεί να είναι πιο έντονη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, ενδέχεται να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης.

##### *Επαγωγείς CYP3A4*

Με τη συγχορήγηση γνωστών επαγωγών του CYP3A4, η συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα μπορεί να ποικίλλει. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την ταυτόχρονη φαρμακευτική χορήγηση, ιδιαίτερα με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, St. John's wort (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο)].

##### *Δαντρολένιο (έγχυση)*

Στα ζώα, παρατηρείται θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιαγγειακή κατέρρευση σε συνδυασμό με υπερκαλιαιμία μετά τη χορήγηση βεραπαμίλης και ενδοφλέβιου δαντρολενίου. Λόγω του κινδύνου υπερκαλιαιμίας, συνιστάται να αποφεύγεται η συγχορήγηση αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου όπως η αμλοδιπίνη σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς σε κακοήθη υπερθερμία και στη διαχείριση της κακοήθους υπερθερμίας.

##### *Γκρέηπφρουτ και χυμός γκρέηπφρουτ*

Η χορήγηση του Twynsta με γκρέηπφρουτ ή χυμό γκρέηπφρουτ δεν συνιστάται, καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να είναι αυξημένη σε ορισμένους ασθενείς οδηγώντας σε αυξημένες επιδράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης.

### Ταυτόχρονη χρήση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

##### *Τακρόλιμους*

Υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα όταν συγχορηγείται με αμλοδιπίνη, αλλά ο φαρμακοκινητικός μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα από το τακρόλιμους, η χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενή υπό αγωγή με τακρόλιμους απαιτεί παρακολούθηση των επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους όταν κρίνεται απαραίτητο.

##### *Κυκλοσπορίνη*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με την κυκλοσπορίνη και την αμλοδιπίνη σε υγιείς εθελοντές ή άλλους πληθυσμούς με την εξαίρεση ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, όπου παρατηρήθηκαν μεταβλητές αυξήσεις στις κατώτατες συγκεντρώσεις (μέσος όρος 0%-40%) της κυκλοσπορίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς υπό αγωγή με αμλοδιπίνη που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, και θα πρέπει να γίνονται μειώσεις στη δόση της κυκλοσπορίνης κατά περίπτωση.

#### *Μηχανιστικός στόχος της ραπαμυκίνης (mTOR)*

Οι αναστολείς mTOR όπως σιρόλιμους, τεμσιρόλιμους και εβερόλιμους είναι υποστρώματα του CYP3A. Η αμλοδιπίνη είναι ασθενής αναστολέας του CYP3A. Με την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων mTOR, η αμλοδιπίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση των αναστολέων mTOR.

#### *Σιμβαστατίνη*

Συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 10 mg αμλοδιπίνης με σιμβαστατίνη 80 mg είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση στην έκθεση στη σιμβαστατίνη έως και 77% σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο σιμβαστατίνης. Ως εκ τούτου, η δόση της σιμβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη θα πρέπει να περιορίζεται σε 20 mg ημερησίως.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε έγκυο γυναίκα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε ζώα με το συνδυασμό τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης.

#### *Τελμισαρτάνη*

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Μελέτες με τελμισαρτάνη σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν ήταν καταληκτικά. Παρόλ' αυτά, μια μικρή αύξηση στον κίνδυνο δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία για τον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για αυτήν την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρηθεί απαραίτητη, η θεραπεία ασθενών που επιδιώκουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζει σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν ένα καθιερωμένο ως προς την ασφάλεια προφίλ για χρήση στην εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωσθεί η εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, και εάν είναι απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει.

Έκθεση σε θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επάγει την ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, υπέρηχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου συνιστάται.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

#### *Αμλοδιπίνη*

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Σε μελέτες σε ζώα, τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα παρατηρήθηκε σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

### Θηλασμός

Η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το ποσοστό της μητρικής δόσης που λαμβάνεται από το βρέφος έχει εκτιμηθεί με διάστημα μεταξύ 1<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> τεταρτημορίου 3–7%, με μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη είναι άγνωστη.

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τελμισαρτάνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης δε συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένα προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια του θηλασμού είναι προτιμητέες, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρα γεννημένου βρέφους.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το σταθερό συνδυασμό δόσεων ή με τα μεμονωμένα συστατικά.

Δεν έχουν διεξαχθεί ξεχωριστές μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή με το συνδυασμό τελμισαρτάνης και αμπλιδιπίνης.

Σε προκλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της τελμισαρτάνης στη γονιμότητα του άρρενος ή του θήλεος.

Σε ορισμένους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με την δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους, εντοπίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα των αρσενικών (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Twynsta έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή, υπνηλία, ζάλη, ή ίλιγγος κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανημάτων. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ζάλη και περιφερικό οίδημα. Σοβαρή συγκοπή μπορεί να συμβεί σπάνια (λιγότερη από 1 περίπτωση στους 1.000 ασθενείς).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά (τελμισαρτάνη ή αμλοδιπίνη) μπορεί να αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με το Twynsta επίσης, έστω και εάν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία του.

### Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του Twynsta έχει αξιολογηθεί σε πέντε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με περισσότερους από 3.500 ασθενείς, πάνω από 2.500 των οποίων έλαβαν τελμισαρτάνη σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες συχνότητας βάσει των ακόλουθων κανόνων: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).



Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Τελμισαρτάνη</b>	<b>Αμλοδιπίνη</b>
<b><i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i></b>			
Όχι συχνές		λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού συμπεριλαμβανομένης φαρυγγίτιδας και παραρρινοκολπίτιδας, ουρολοίμωξη συμπεριλαμβανομένης κυστίτιδας	
Σπάνιες	κυστίτιδα	σηψαιμία συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας έκβασης <sup>1</sup>	
<b><i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i></b>			
Όχι συχνές		αναιμία	
Σπάνιες		θρομβοπενία, ηωσινοφιλία	
Πολύ σπάνιες			λευκοπενία, θρομβοπενία
<b><i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i></b>			
Σπάνιες		υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση	
Πολύ σπάνιες			υπερευαισθησία
<b><i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i></b>			
Όχι συχνές		υπερκαλιαιμία	
Σπάνιες		υπογλυκαιμία (σε διαβητικούς ασθενείς)	
Πολύ σπάνιες			υπεργλυκαιμία
<b><i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i></b>			
Όχι συχνές			μεταβολή διάθεσης
Σπάνιες	κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία		σύγχυση
<b><i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i></b>			
Συχνές	ζάλη		
Όχι συχνές	υπνηλία, ημικρανία, κεφαλαλγία, παραισθησία		

Σπάνιες	συγκοπή, περιφερική νευροπάθεια, υπαισθησία, δυσγευσία, τρόμος		
Πολύ σπάνιες			εξωπυραμιδικό σύνδρομο, υπερτονία
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>			
Συχνές			οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης διπλωπίας)
Όχι συχνές			οπτική δυσλειτουργία
Σπάνιες		οπτική διαταραχή	
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>			
Όχι συχνές	ίλιγγος		εμβοές
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
Όχι συχνές	βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών		
Σπάνιες		ταχυκαρδία	
Πολύ σπάνιες			έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία, κοιλιακή ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Όχι συχνές	υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη		
Πολύ σπάνιες			αγγειίτιδα
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>			
Όχι συχνές	βήχας	δύσπνοια	δύσπνοια, ρινίτιδα
Πολύ σπάνιες	διάμεση πνευμονοπάθεια <sup>3</sup>		
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>			
Συχνές			αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης διάρροιας και δυσκοιλιότητας)
Όχι συχνές	κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία	μετεωρισμός	

Σπάνιες	έμετος, υπερτροφία των ούλων, δυσπεψία, ξηροστομία	δυσφορία του στομάχου	
Πολύ σπάνιες			παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			
Σπάνιες		μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, διαταραχή ήπατος <sup>2</sup>	
Πολύ σπάνιες			ηπατίτιδα, ίκτερος, αυξήσεις ηπατικών ενζύμων (κυρίως συμβατές με χολόσταση)
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Όχι συχνές	κνησμός	υπεριδρωσία	αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, υπεριδρωσία
Σπάνιες	έκζεμα, ερύθημα, εξάνθημα	αγγειοοίδημα (με θανατηφόρο έκβαση), φαρμακευτικό εξάνθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα, κνίδωση	
Πολύ σπάνιες			αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, φωτοευαισθησία
Μη γνωστές			τοξική επιδερμική νεκρόλυση
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Συχνές			οίδημα του αστραγάλου
Όχι συχνές	αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί (κράμπες στα κάτω άκρα), μυαλγία		
Σπάνιες	οσφυαλγία, πόνος στα άκρα (πόνος των κάτω άκρων)	πόνος τένοντα (συμπτώματα παρόμοια με τενοντίτιδα)	
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			

Όχι συχνές		νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας	διαταραχή σύρσης, πολλακιουρία
Σπάνιες	νυκτουρία		
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>			
Όχι συχνές	στυτική δυσλειτουργία		γυναικομαστία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Συχνές	περιφερικό οίδημα		
Όχι συχνές	εξασθένιση, θωρακικό άλγος, κόπωση, οίδημα		άλγος
Σπάνιες	αίσθημα κακουχίας	γριπώδης συνδρομή	
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			
Όχι συχνές	αυξημένα ηπατικά ένζυμα	αυξημένη κρεατινίνη αίματος	αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένο σωματικό βάρος
Σπάνιες	αυξημένο ουρικό οξύ αίματος	αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, μειωμένη αιμοσφαιρίνη	

<sup>1</sup>: το συμβάν μπορεί να είναι ένα τυχαίο εύρημα ή να σχετίζεται με ένα μηχανισμό που επί του παρόντος δεν είναι γνωστός.

<sup>2</sup>: οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος / διαταραχής ήπατος από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

<sup>3</sup>: έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (κυρίως διάμεσης πνευμονίας και ηωσινοφιλικής πνευμονίας) από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Συμπτώματα

Σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι σύμφωνα με αυξημένες φαρμακολογικές επιδράσεις. Τα πιο εμφανή συμπτώματα της υπερδοσολογίας με τελμισαρτάνη αναμένονται να είναι υπόταση και ταχυκαρδία· βραδυκαρδία, ζάλη, αύξηση της κρεατινίνης ορού και οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχουν επίσης αναφερθεί.

Η υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανώς αντανάκλαστική ταχυκαρδία. Σοβαρή και παρατεταμένη συστηματική υπόταση έως και συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας με θανατηφόρα έκβαση έχουν αναφερθεί.

### Θεραπεία

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και

υποστηρικτική. Ο χειρισμός εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την κατάποση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Τα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν την επαγωγή έμεσης και/ή την πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στη θεραπεία της υπερδοσολογίας και της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης.

Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση με ανύψωση των άκρων, με γρήγορη χορήγηση υποκατάστασης άλατος και όγκου. Η υποστηρικτική θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει.

Ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να είναι ωφέλιμο στην αναστροφή των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου.

Πλύση στομάχου μπορεί να είναι σκόπιμη σε ορισμένες περιπτώσεις. Σε υγιείς εθελοντές, η χρήση άνθρακα έως και 2 ώρες μετά τη χορήγηση αμλοδιπίνης 10 mg έχει καταδειχθεί ότι μειώνει τον ρυθμό απορρόφησης της αμλοδιπίνης.

Η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνονται με αιμοδιαπίδυση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αποκλειστές των υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (ARBs) και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, κωδικός ATC: C09DB04

Το Twynsta συνδυάζει δύο αντιπερτασικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για να ελέγξουν την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II, την τελμισαρτάνη, και ένα διυδροπυριδινικό αναστολέα των διαύλων ασβεστίου, την αμλοδιπίνη.

Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μια πρόσθετη αντιπερτασική δράση, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το κάθε συστατικό χωριστά.

Το Twynsta χορηγούμενο μία φορά την ημέρα προκαλεί αποτελεσματικές και ομαλές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε όλο το θεραπευτικό εύρος κατά τη διάρκεια του 24ώρου.

#### Τελμισαρτάνη

Η τελμισαρτάνη είναι ένας από του στόματος δραστικός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων (τύπου AT<sub>1</sub>) της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη εκτοπίζει την αγγειοτενσίνη II με πολύ ισχυρή χημική συγγένεια από τη θέση συνδέσεώς της στον υπότυπο AT<sub>1</sub> του υποδοχέα, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη δεν επιδεικνύει καμία δραστηριότητα μερικού αγωνιστή στον υποδοχέα AT<sub>1</sub>. Η τελμισαρτάνη συνδέεται εκλεκτικά με τον AT<sub>1</sub> υποδοχέα. Η σύνδεση αυτή διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η τελμισαρτάνη δεν παρουσιάζει χημική συγγένεια για άλλους υποδοχείς, συμπεριλαμβάνοντας τους AT<sub>2</sub> και άλλους λιγότερο χαρακτηρισμένους AT υποδοχείς. Ο λειτουργικός ρόλος αυτών των υποδοχέων δεν είναι γνωστός, ούτε και το αποτέλεσμα πιθανής υπερδιέγερσής τους από την αγγειοτενσίνη II, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται από την τελμισαρτάνη. Τα επίπεδα αλδοστερόνης του πλάσματος μειώνονται από την τελμισαρτάνη. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει την ανθρώπινη ρενίνη πλάσματος ή αποκλείει τους διαύλους ιόντων. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά επίσης τη βραδυκίνη. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται να επαυξήσει τις ανεπιθύμητες επιδράσεις επαγόμενες από τη βραδυκίνη.

Σε ανθρώπους, μια δόση 80 mg τελμισαρτάνης αναστέλλει σχεδόν εξ' ολοκλήρου την αύξηση της πίεσης που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II. Η ανασταλτική δράση διατηρείται για 24 ώρες και είναι υπολογίσιμη μέχρι 48 ώρες.

Μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης της τελμισαρτάνης, η αντιυπερτασική δράση αρχίζει σταδιακά να εμφανίζεται εντός 3 ωρών. Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται γενικά 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας.

Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται σταθερή πέρα των 24 ωρών μετά τη λήψη και περιλαμβάνει τις τελευταίες 4 ώρες πριν την επόμενη χορήγηση όπως φάνηκε από συνεχείς μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης περιπατητικών ασθενών. Αυτό επιβεβαιώνεται από το λόγο βάσεως προς κορυφή ο οποίος ήταν διαρκώς άνω του 80% μετά από χορήγηση δόσεων 40 και 80 mg τελμισαρτάνης σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Υπάρχει μια φαινόμενη τάση στη σχέση δόσης με το χρονικό διάστημα αποκατάστασης της τιμής αναφοράς της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Σε σχέση με αυτό, τα στοιχεία που αφορούν στη διαστολική αρτηριακή πίεση δεν είναι σταθερά.

Στους ασθενείς με υπέρταση η τελμισαρτάνη μειώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση χωρίς να επηρεάζει τη συχνότητα παλμών. Η συμβολή της διουρητικής και νατριουρητικής δράσης του φαρμακευτικού προϊόντος στην υποτασική του δράση μένει ακόμα να καθορισθεί. Η αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης είναι συγκρίσιμη με την αποτελεσματικότητα αντιπροσωπευτικών ουσιών από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (αυτό αποδείχθηκε σε κλινικές δοκιμές που συνέκριναν την τελμισαρτάνη με αμλοδιπίνη, ατενολόλη, εναλαπρίλη, υδροχλωροθειαζίδη και λισινοπρίλη).

Σε απότομη διακοπή της θεραπείας με τελμισαρτάνη, η αρτηριακή πίεση επιστρέφει σταδιακά στις προ - θεραπείας τιμές σε χρονικό διάστημα μερικών ημερών χωρίς ενδείξεις αντιδραστικής υπέρτασης.

Η επίπτωση ξηρού βήχα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που χορηγήθηκε τελμισαρτάνη σε σύγκριση με αυτούς που χορηγήθηκαν αναστολείς MEA σε κλινικές δοκιμές απευθείας σύγκρισης των δύο αντιυπερτασικών θεραπειών.

Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II. Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωφα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

### Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αναστολέας εισροής ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης (βραδύς αναστολέας διαύλου ή ανταγωνιστής ιόντος ασβεστίου) και αναστέλλει τη διαμεμβρανική εισροή ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται σε μια άμεση μυοχαλαρωτική δράση στον αγγειακό λείο μυ, που οδηγεί σε μειώσεις στην περιφερική αγγειακή αντίσταση και στην αρτηριακή πίεση. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται στις θέσεις σύνδεσης τόσο διυδροπυριδίνης όσο και μη-διυδροπυριδίνης. Η αμλοδιπίνη είναι σχετικά αγγείο-εκλεκτική, με μια μεγαλύτερη επίδραση στα κύτταρα του αγγειακού λείου μυός σε σχέση με τα κύτταρα του καρδιακού μυός.

Σε ασθενείς με υπέρταση, η εφάπαξ ημερήσια χορήγηση παρέχει κλινικά σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης τόσο στην ύπτια όσο και στην όρθια θέση κατά τη διάρκεια του 24ώρου διαστήματος. Εξαιτίας της βραχείας έναρξης της δράσης, η οξεία υπόταση δεν είναι χαρακτηριστικό της χορήγησης αμλοδιπίνης.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση στη νεφρική αγγειακή αντίσταση και μια αύξηση στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και στην αποτελεσματική ροή του πλάσματος νεφρού, χωρίς αλλαγή στο κλάσμα διήθησης ή πρωτεϊνουρίας.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετισθεί με οποιεσδήποτε δυσμενείς μεταβολικές δράσεις ή μεταβολές στα λιπίδια πλάσματος και είναι κατάλληλη για χρήση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Αιμοδυναμικές μελέτες και ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές βασισμένες σε άσκηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης II-IV κατά NYHA έδειξαν ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε κλινική επιδείνωση όπως μετρήθηκε από την ανοχή στην άσκηση, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας και κλινική συμπτωματολογία.

Μια ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο (PRAISE) σχεδιασμένη για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA που λαμβάνουν διγοξίνη, διουρητικά και αναστολείς ΜΕΑ έδειξε ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε αύξηση στον κίνδυνο θνησιμότητας ή συνδυασμένης θνησιμότητας και νοσηρότητας με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μια επακόλουθη, μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PRAISE-2) της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA III και IV χωρίς κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα υποδηλωτικής υποκείμενης ισχαιμικής νόσου, σε σταθερές δόσεις αναστολέων ΜΕΑ, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στη συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Σε αυτόν τον ίδιο πληθυσμό η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος.

### Τελμισαρτάνη/Αμλοδιπίνη

Σε μια 8 εβδομάδων πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, παραγοντική μελέτη σε 1.461 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση (μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση  $\geq 95$  και  $< 119$  mmHg), θεραπεία με κάθε συνδυασμό δόσης του Twynsta είχε σαν αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις διαστολικής και συστολικής αρτηριακής πίεσης και υψηλότερα ποσοστά ελέγχου σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δραστικές ουσίες της μονοθεραπείας.

Το Twynsta έδειξε δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος των  $-21,8/-16,5$  mmHg (40 mg/5 mg),  $-22,1/-18,2$  mmHg (80 mg/5 mg),  $-24,7/-20,2$  mmHg (40 mg/10 mg) και  $-26,4/-20,1$  mmHg (80 mg/10 mg). Η μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης  $< 90$  mmHg επιτεύχθηκε στο 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% των ασθενών αντίστοιχα. Οι τιμές προσαρμόζονται για την τιμή βάσης και χώρα.

Η πλειοψηφία της αντιυπερτασικής δράσης επιτεύχθηκε μέσα σε 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της

θεραπείας. Σε ένα υποσύνολο 1.050 ασθενών με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση ( $\Delta\text{ΑΠ} \geq 100 \text{ mmHg}$ ) το 32,7-51,8% ανταποκρίθηκαν επαρκώς σε μονοθεραπεία είτε με τελμισαρτάνη είτε με αμλοδιπίνη. Οι παρατηρούμενες μέσες μεταβολές στη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση με μια θεραπεία συνδυασμού που περιέχει αμλοδιπίνη 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg με 40 mg/5 mg· -22,5/-19,1 mmHg με 80 mg/5 mg) ήταν συγκρίσιμες με ή μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται με αμλοδιπίνη 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) και συσχετίστηκαν με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά οιδήματος (1,4% με 40 mg/5 mg· 0,5% με 80 mg/5 mg 17,6% με αμλοδιπίνη 10 mg).

Αυτόματη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης που πραγματοποιήθηκε σε ένα υποσύνολο των 562 ασθενών επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα που εμφανίστηκαν με τις μειώσεις της εντός-κλινικής συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σταθερά καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου των 24 ωρών.

Σε μια επακόλουθη πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 1.097 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 5 mg έλαβαν Twynsta (40 mg/5 mg ή 80 mg/5 mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (5 mg ή 10 mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερος και από τις δύο δόσεις μονοθεραπείας με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg με 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg έναντι -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg) και επιτεύχθηκαν υψηλότερα ποσοστά ελέγχου διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες (56,7%, 63,8% με 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg έναντι 42%, 56,7% με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg). Τα ποσοστά οιδήματος ήταν σημαντικά χαμηλότερα με 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg σε σύγκριση με αμλοδιπίνη 10 mg (4,4% έναντι 24,9%, αντίστοιχα).

Σε μια άλλη πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 947 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 10 mg έλαβαν Twynsta (40 mg/10 mg ή 80 mg/10 mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (10 mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερος από τη μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg με 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg έναντι -7,4/-6,5 mmHg με αμλοδιπίνη 10 mg) και επιτεύχθηκαν υψηλότερα ποσοστά φυσιολογικής διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία (63,7%, 66,5% με 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg έναντι 51,1% με αμλοδιπίνη 10 mg).

Σε δύο αντίστοιχες ανοικτές μακροχρόνιες επακόλουθες μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν για επιπλέον 6 μήνες η δράση του Twynsta διατηρήθηκε κατά την περίοδο της δοκιμής. Επιπρόσθετα φάνηκε ότι ορισμένοι ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί επαρκώς με Twynsta 40 mg/10 mg είχαν πρόσθετη μείωση αρτηριακής πίεσης με τιτλοποίηση σε Twynsta 80 mg/10 mg.

Η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με Twynsta στο κλινικό πρόγραμμα μελετών ήταν χαμηλή με μόνο το 12,7% των ασθενών σε θεραπεία να εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν περιφερικό οίδημα και ζάλη, βλέπε επίσης παράγραφο 4.8. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν σε συμφωνία με αυτές που αναμένονταν από τα προφίλ ασφαλείας των συστατικών τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη. Δεν παρατηρήθηκαν νέες ή πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα συμβάντα που σχετίζονται με οίδημα (περιφερικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα και οίδημα) ήταν σταθερά χαμηλότερα σε ασθενείς που έλαβαν Twynsta σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν αμλοδιπίνη 10 mg. Στη δοκιμή του παραγοντικού σχεδιασμού τα ποσοστά του οιδήματος ήταν 1,3% με Twynsta 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg, 8,8% με Twynsta 40 mg/10 mg και 80 mg/10 mg και 18,4% με αμλοδιπίνη 10 mg. Σε ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί με αμλοδιπίνη 5 mg τα ποσοστά οιδήματος ήταν 4,4% για το 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg και 24,9% για την αμλοδιπίνη 10 mg.

Η αντιυπερτασική δράση του Twynsta ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο και ήταν παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.



Το Twynsta δεν έχει μελετηθεί σε άλλον πληθυσμό ασθενών πέραν της υπέρτασης. Η τελμισαρτάνη έχει μελετηθεί σε μια μεγάλη μελέτη εκβάσεων σε 25.620 ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (ONTARGET). Η αμλοδιπίνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσπαστική στηθάγχη και καταγεγραμμένη με αγγειογραφία στεφανιαία νόσο.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Twynsta σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Φαρμακοκινητική του σταθερού συνδυασμού δόσεων

Το ποσοστό και η έκταση της απορρόφησης του Twynsta είναι ισοδύναμα με τη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης όταν χορηγούνται ως μεμονωμένα δισκία.

#### Απορρόφηση

Η απορρόφηση της τελμισαρτάνης είναι ταχεία παρόλο που η ποσότητα που απορροφάται ποικίλλει. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για την τελμισαρτάνη είναι περίπου 50%. Όταν η τελμισαρτάνη λαμβάνεται με τροφή, η μείωση της περιοχής κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου ( $AUC_{0-\infty}$ ) της τελμισαρτάνης ποικίλλει από περίπου 6%, (δόση 40 mg) έως 19% (δόση 160 mg). 3 ώρες μετά τη χορήγηση, οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι παρόμοιες είτε το telmisartan λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας είτε με τροφή.

Μετά από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλά με μέγιστα επίπεδα στο αίμα 6-12 ώρες μετά τη χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έχει υπολογισθεί ότι είναι μεταξύ 64 και 80%. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής.

#### Κατανομή

Η τελμισαρτάνη δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό βαθμό (>99,5%), κυρίως με τη λευκωματίνη και την άλφα-1όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ( $V_{dss}$ ) είναι περίπου 500 λίτρα.

Ο όγκος κατανομής της αμλοδιπίνης είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι περίπου το 97,5% της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υπερτασικούς ασθενείς.

#### Βιομετασχηματισμός

Η τελμισαρτάνη μεταβολίζεται μέσω σύζευξης στο γλυκουρονίδιο της μητρικής ουσίας. Δεν έχει εμφανισθεί φαρμακολογική δραστηριότητα του προϊόντος της σύζευξης.

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς (περίπου 90%) από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες.

#### Αποβολή

Η τελμισαρτάνη χαρακτηρίζεται από διεκθετική φαρμακοκινητική πτώση με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή >20 ώρες. Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος ( $C_{max}$ ) και, σε μικρότερη έκταση, η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC), αυξάνονται δυσανάλογα με τη δόση. Δεν υπάρχει απόδειξη κλινικά σχετικής συσσώρευσης τελμισαρτάνης λαμβανόμενης στη συνιστώμενη δόση. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος ήταν υψηλότερες στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, χωρίς ανάλογη επίδραση στην αποτελεσματικότητα.

Μετά από του στόματος (και ενδοφλέβια) χορήγηση, η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά με τα κόπρανα, κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η αθροιστική νεφρική απέκκριση είναι <1% της δόσης. Η συνολική κάθαρση του πλάσματος ( $Cl_{tot}$ ) είναι υψηλή (περίπου 1.000 ml/min) σε

σύγκριση με τη ροή του αίματος του ήπατος (περίπου 1.500 ml/min).

Η αποβολή της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή περίπου 30 έως 50 ώρες σε συνάρτηση με χορήγηση μία φορά την ημέρα. Τα επίπεδα πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για 7-8 ημέρες. Το δέκα τοις εκατό της αρχικής αμλοδιπίνης και 60% των μεταβολιτών της αμλοδιπίνης απεκκρίνονται στα ούρα.

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η μικρή μείωση στην AUC για την τελμισαρτάνη δεν αναμένεται να προκαλέσει μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Δεν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ των δόσεων και των επιπέδων πλάσματος. Η  $C_{max}$  και σε μικρότερο βαθμό η AUC αυξάνονται δυσανάλογα σε δόσεις άνω των 40 mg.

Η αμλοδιπίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικία κάτω των 18 ετών)

Δεν είναι διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

#### Φύλο

Παρατηρήθηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις πλάσματος της τελμισαρτάνης, με  $C_{max}$  και AUC να είναι περίπου 3 και 2 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, σε γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

#### Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της τελμισαρτάνης δε διαφέρει σε νεαρούς και ηλικιωμένους ασθενείς. Ο χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων πλάσματος της αμλοδιπίνης είναι παρόμοιος σε ηλικιωμένα και νεότερα άτομα. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η κάθαρση αμλοδιπίνης έχει τάση να φθίνει με επακόλουθες αυξήσεις στην AUC και στο χρόνο ημίσειας ζωής για αποβολή.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, παρατηρήθηκε διπλασιασμός των συγκεντρώσεων πλάσματος της τελμισαρτάνης. Παρ'όλα αυτά, παρατηρήθηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υφίστανται αιμοκάθαρση. Η τελμισαρτάνη συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια και δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιαπίδυση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία έδειξαν μια αύξηση στην απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης έως σχεδόν 100%. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της τελμισαρτάνης δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια έχουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης με επακόλουθη αύξηση περίπου 40-60% στην AUC.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Καθώς τα μη κλινικά προφίλ τοξικότητας της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης δεν αλληλεπικαλύπτονται, δεν αναμενόταν επιδείνωση της τοξικότητας για το συνδυασμό. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε μια υποχρόνια (13 εβδομάδων) μελέτη τοξικολογίας σε αρουραίους, στους οποίους τα επίπεδα των δόσεων 3,2/0,8, 10/2,5 και 40/10 mg/kg της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης εξετάστηκαν.

Παρακάτω αναφέρονται προκλινικά δεδομένα για τα συστατικά του σταθερού συνδυασμού δόσεων.

### Τελμισαρτάνη

Σε προκλινικές μελέτες ασφάλειας, δόσεις που προκαλούν έκθεση συγκρίσιμη με αυτή του κλινικού θεραπευτικού εύρους προκάλεσαν μείωση στις παραμέτρους της σειράς των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), μεταβολές στην αιμοδυναμική των νεφρών (αύξηση της ουρίας αζώτου αίματος και της κρεατινίνης), καθώς και αυξημένο κάλιο ορού σε νορμοτασικά ζώα. Σε σκύλους, παρατηρήθηκαν διάταση και ατροφία των νεφρικών σωληναρίων. Επίσης διαπιστώθηκε σε αρουραίους και σκύλους βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου (διάβρωση, έλκη ή φλεγμονή). Αυτές οι φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, γνωστές από προκλινικές μελέτες με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, προλήφθηκαν με από του στόματος αλατούχα συμπληρώματα. Σε αμφότερα τα είδη, παρατηρήθηκαν αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και υπερτροφία/υπερπλασία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων. Αυτές οι μεταβολές, επίσης φαινόμενο «κλάσης» των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και άλλων ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία. Δεν παρατηρήθηκε ξεκάθαρη ένδειξη τερατογόνου επιδράσεως, ωστόσο σε τοξικά επίπεδα δόσης της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκε επίδραση στη μεταγενετική ανάπτυξη του απόγονου όπως χαμηλό βάρος σώματος και καθυστερημένο άνοιγμα οφθαλμών. Δεν υπήρχαν στοιχεία μεταλλαξιογένεσης και σχετική κλαστογόνος δραστηριότητα σε *in vitro* μελέτες και δεν υπήρχαν στοιχεία καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια.

### Αμλοδιπίνη

#### *Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα*

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και ποντικούς έχουν καταδείξει καθυστερημένη ημερομηνία τοκετού, παρατεταμένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση των νεογνών σε δόσεις περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση με βάση mg/kg.

#### *Μείωση της γονιμότητας*

Δεν υπήρχε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν από του στόματος μηλεϊνική αμλοδιπίνη (οι αρσενικοί για 64 ημέρες και οι θηλυκοί για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις έως 10 mg αμλοδιπίνης/kg/ημέρα (περίπου 8 φορές\* τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 10 mg/ημέρα σε μια βάση των mg/m<sup>2</sup>).

Σε μια άλλη μελέτη σε αρουραίους στην οποία αρσενικοί αρουραίοι έλαβαν βεσιλική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση με βάση mg/kg, εντοπίστηκε μειωμένη ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη και τεστοστερόνη στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος κα στον αριθμό των ώριμων σπερματιδίων και κυττάρων Sertoli.

#### *Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση*

Αρουραίοι και ποντικοί που έλαβαν αμλοδιπίνη στη διατροφή για δύο χρόνια, σε συγκεντρώσεις υπολογισμένες να παρέχουν επίπεδα ημερήσιας δόσης 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg/ημέρα δεν έδειξαν στοιχεία καρκινογένεσης. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς, παρόμοια με, και για τους αρουραίους, διπλάσια από,\* τη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση των 10 mg σε μια βάση των mg/m<sup>2</sup>) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους ποντικούς, αλλά όχι για τους αρουραίους. Μελέτες μεταλλαξιγόνου δράσης δεν αποκάλυψαν σχετιζόμενες με το φάρμακο ενέργειες σε επίπεδο γονιδίου ή χρωμοσώματος.

\*Με βάση βάρος ασθενούς 50 kg

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ανυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου  
Κυανό (E133)  
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Στεατικό μαγνήσιο  
Άμυλο αραβοσίτου  
Μεγλουμίνη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Ποβιδόνη K25  
Προζελατινοποιημένο άμυλο (παρασκευασμένο από άμυλο αραβοσίτου)  
Υδροξείδιο του νατρίου  
Σορβιτόλη (E420)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Αφαιρέστε τα δισκία από την κυψέλη μόνο αμέσως πριν τη λήψη.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (PA/Al/PVC/Al) σε μια συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56, 98 δισκία ή διάτρητες μιας μονάδας δόσης κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (PA/Al/PVC/Al) σε μια συσκευασία που περιέχει 30 x 1, 90 x 1 δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 07 Οκτωβρίου 2010  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Αυγούστου 2015

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Twynsta 80 mg/5 mg δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνης και 5 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 337,28 mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Μπλε και λευκά, οβάλ σχήματος, διπλής επικάλυψης δισκία μήκους περίπου 16 mm, χαραγμένα με τον κωδικό του προϊόντος A3 και το λογότυπο της εταιρείας στη λευκή επικάλυψη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες:

Επιπρόσθετη θεραπεία

Το Twynsta 80 mg/5 mg ενδείκνυται σε ενήλικες των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με Twynsta 40 mg/5 mg.

Θεραπεία αντικατάστασης

Ενήλικοι ασθενείς που λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν εναλλακτικά να λάβουν δισκία Twynsta που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικών.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος είναι ένα δισκίο ανά ημέρα.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο τελμισαρτάνης 80 mg/αμλοδιπίνης 10 mg ανά ημέρα. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδείκνυται για μακροχρόνια θεραπεία.

Η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ δε συνιστάται καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς με αποτέλεσμα αυξημένη δράση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιπρόσθετη θεραπεία

Το Twynsta 80 mg/5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με Twynsta 40 mg/5 mg.

Συνιστάται εξατομικευμένη τιτλοδότηση της δόσης με τα συστατικά (δηλαδή αμλοδιπίνη και τελμισαρτάνη) πριν την αλλαγή στο σταθερό συνδυασμό δόσεων. Όταν κρίνεται κλινικά αναγκαίο, άμεση αντικατάσταση της μονοθεραπείας με το σταθερό συνδυασμό δόσεων μπορεί να λαμβάνεται υπόψη.

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν 10 mg αμλοδιπίνης και εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω δόσης όπως οίδημα, μπορεί να αλλάξουν σε Twynsta 40 mg/5 mg μια φορά ημερησίως, μειώνοντας τη δόση της αμλοδιπίνης χωρίς να μειώνουν τη συνολική αναμενόμενη αντιυπερτασική απόκριση.

#### Θεραπεία αντικατάστασης

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν αντ' αυτού να λάβουν δισκία Twynsta που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικού σε ένα δισκίο μια φορά ημερησίως.

#### Ηλικιωμένοι (ηλικίας > 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τους πολύ ηλικιωμένους ασθενείς.

Κανονικά δοσολογικά σχήματα αμλοδιπίνης συνιστώνται στους ηλικιωμένους, αλλά η αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένη εμπειρία είναι διαθέσιμη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή αιμοδιαπίδυση. Προσοχή συνιστάται όταν χορηγείται ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε τέτοιους ασθενείς καθώς η αμλοδιπίνη και η τελμισαρτάνη δεν υφίστανται αιμοδιαπίδυση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το Twynsta αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Για την τελμισαρτάνη η δοσολογία δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Twynsta μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Συνιστάται όπως το Twynsta λαμβάνεται με λίγο υγρό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες, στα παράγωγα της διυδροπυριδίνης, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης καρδιογενούς καταπληξίας)
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλού βαθμού στένωση αορτής)
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η ταυτόχρονη χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλσικιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία

(GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Κύηση

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε θα πρέπει να δίνονται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και αν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν θεωρείται απαραίτητο θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται κυρίως από τη χολή. Ασθενείς με αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων ή ηπατική ανεπάρκεια αναμένεται να έχουν μειωμένη κάθαρση.

Ο χρόνος ημιζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται και οι τιμές AUC είναι υψηλότερες σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία· δεν έχουν καθιερωθεί συστάσεις ως προς τη δόση. Η αμλοδιπίνη θα πρέπει επομένως να ξεκινήσει στο κατώτερο δοσολογικό εύρος και απαιτείται προσοχή, τόσο κατά την αρχική θεραπεία όσο και κατά την αύξηση της δόσης.

Ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

##### Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας με μονήρη λειτουργικό νεφρό υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS).

##### Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Όταν ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν υφίστανται αιμοδιαπίδυση.

##### Ενδαγγειακή υποογκαιμία

Συμπτωματική υπόταση, ιδιαίτερα μετά την πρώτη δόση, μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή νατριοπενία, που οφείλεται π.χ. σε έντονη διουρητική θεραπεία, διαιτητικό περιορισμό του άλατος, διάρροια ή έμετο. Τέτοιες καταστάσεις πρέπει να διορθωθούν πριν τη χορήγηση της τελμισαρτάνης. Εάν εμφανισθεί υπόταση με το συνδυασμό τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση και, εάν είναι απαραίτητο, να του χορηγείται ενδοφλεβίως φυσιολογικός ορός. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μόλις σταθεροποιηθεί η αρτηριακή πίεση.

##### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να



χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

#### Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετισθεί με οξεία υπόταση, υπεραζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπάνια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Ως εκ τούτου, η χρήση της τελμισαρτάνης δε συνιστάται.

#### Αορτική και μιτροειδής βαλβιδική στένωση, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αορτική ή μιτροειδική βαλβιδική στένωση, ή αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

#### Ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε ασταθή στηθάγχη και κατά τη διάρκεια ή εντός ενός μήνα από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

#### Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μια μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (τάξης III και IV κατά NYHA), η αναφερόμενη επίπτωση πνευμονικού οιδήματος ήταν υψηλότερη στη ομάδα που έλαβε θεραπεία με αμλοδιπίνη από εκείνη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1). Συνεπώς, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων και θνησιμότητας.

#### Διαβητικοί ασθενείς σε αγωγή με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά

Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν υπογλυκαιμία κατά τη θεραπεία με τελμισαρτάνη. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται κατάλληλη παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών όταν ενδείκνυται.

#### Υπερκαλιαιμία

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να είναι θανατηφόρος στους ηλικιωμένους, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σε διαβητικούς ασθενείς, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου, και/ή σε ασθενείς με διαμεσολαβούντα γεγονότα.

Πριν ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η σχέση οφέλους/κινδύνου θα πρέπει να εκτιμηθεί.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την υπερκαλιαιμία που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι:

- Σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία (>70 έτη)
- Συνδυασμός με ένα ή περισσότερα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και/ή με συμπληρώματα καλίου. Φαρμακευτικά προϊόντα ή θεραπευτικές κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία είναι υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, μη-

στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και τριμεθοπρίμη.

- Συνυπάρχοντα συμβάντα, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ξαφνική επιδείνωση της νεφρικής κατάστασης (π.χ. λοιμώδεις νόσοι), κυτταρική λύση (π.χ. οξεία ισχαιμία άκρου, ραβδομύωση, εκτεταμένο τραύμα).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου ορού σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η αύξηση της δόσης αμιλοδιπίνης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2).

#### Σορβιτόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 337,28 mg σορβιτόλης σε κάθε δισκίο.

Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Το Twynsta δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI).

#### Νάτριο

Κάθε δισκίο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### Άλλα

Όπως με οποιοδήποτε αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο συστατικών αυτών των συνδυασμών σταθερής δόσης σε κλινικές μελέτες.

#### Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με τον συνδυασμό

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων.

#### Να ληφθεί υπόψη με ταυτόχρονη χορήγηση

##### *Άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Η επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμιλοδιπίνης μπορεί να αυξηθεί με ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

##### *Φαρμακευτικά προϊόντα με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης*

Με βάση τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να ενισχύσουν τις υποτασικές δράσεις όλων των αντιυπερτασικών συμπεριλαμβανομένων αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά. Επιπρόσθετα, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί από τα οιοπνευματώδη.

##### *Κορτικοστεροειδή (συστηματική οδός)*

Μείωση της αντιυπερτασικής δράσης.

## Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την τελμισαρτάνη

### Η συγχορήγηση δε συνιστάται

#### *Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου*

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II όπως η τελμισαρτάνη, εξασθενούν την επαγόμενη από τα διουρητικά απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά π.χ. σπιρονολακτόνη, επλερερόνη, τριαμερένη ή αμιλορίδη, συμπληρώματα καλίου, ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε μια σημαντική αύξηση στο κάλιο ορού. Εάν ενδείκνυται η συγχορήγηση λόγω καταγεγραμμένης υποκαλιαιμίας, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου ορού.

#### *Λίθιο*

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου ορού και τοξικότητα κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης και με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένης της τελμισαρτάνης. Εάν η χρήση του συνδυασμού είναι απαραίτητη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου ορού.

#### *Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)*

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

### Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

#### *Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα*

ΜΣΑΦ (δηλ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δοσολογικά σχήματα ως αντιφλεγμονώδες, αναστολείς της COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να ελαττώσουν την αντιυπερτασική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Σε κάποιους ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συγχορηγούμενης αγωγής και στη συνέχεια κατά περιόδους.

#### *Ραμιπρίλη*

Σε μία μελέτη η συγχορήγηση τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης οδήγησε σε μια αύξηση έως 2,5 φορές στην AUC<sub>0-24</sub> και C<sub>max</sub> της ραμιπρίλης και της ραμιπριλάτης. Η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

### Συγχορήγηση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

#### *Διγοξίνη*

Όταν η τελμισαρτάνη συγχορηγήθηκε με διγοξίνη, παρατηρήθηκαν διάμεσες αυξήσεις στη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της διγοξίνης (49%) και στην κατώτερη συγκέντρωση (20%). Κατά την έναρξη, προσαρμογή και διακοπή της τελμισαρτάνης, συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων

διγοζίνης, προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα εντός του θεραπευτικού εύρους.

### Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την αμλοδιπίνη

#### Ταυτόχρονη χρήση που απαιτεί προσοχή

##### *Αναστολείς CYP3A4*

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά αζόλης, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να προκαλέσει σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο υπότασης. Η κλινική μεταφορά αυτών των ΦΚ διακυμάνσεων μπορεί να είναι πιο έντονη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, ενδέχεται να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης.

##### *Επαγωγείς CYP3A4*

Με τη συγχορήγηση γνωστών επαγωγών του CYP3A4, η συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα μπορεί να ποικίλλει. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την ταυτόχρονη φαρμακευτική χορήγηση, ιδιαιτέρως με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, St. John's wort (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο)].

##### *Δαντρολένιο (έγχυση)*

Στα ζώα, παρατηρείται θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιαγγειακή κατέρρευση σε συνδυασμό με υπερκαλιαιμία μετά τη χορήγηση βεραπαμίλης και ενδοφλέβιου δαντρολενίου. Λόγω του κινδύνου υπερκαλιαιμίας, συνιστάται να αποφεύγεται η συγχορήγηση αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου όπως η αμλοδιπίνη σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς σε κακοήγη υπερθερμία και στη διαχείριση της κακοήθους υπερθερμίας.

##### *Γκρέηπφρουτ και χυμός γκρέηπφρουτ*

Η χορήγηση του Twynsta με γκρέηπφρουτ ή χυμό γκρέηπφρουτ δεν συνιστάται, καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να είναι αυξημένη σε ορισμένους ασθενείς οδηγώντας σε αυξημένες επιδράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης.

#### Ταυτόχρονη χρήση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

##### *Τακρόλιμους*

Υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα όταν συγχορηγείται με αμλοδιπίνη, αλλά ο φαρμακοκινητικός μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα από το τακρόλιμους, η χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενή υπό αγωγή με τακρόλιμους απαιτεί παρακολούθηση των επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους όταν κρίνεται απαραίτητο.

##### *Κυκλοσπορίνη*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με την κυκλοσπορίνη και την αμλοδιπίνη σε υγιείς εθελοντές ή άλλους πληθυσμούς με την εξαίρεση ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, όπου παρατηρήθηκαν μεταβλητές αυξήσεις στις κατώτατες συγκεντρώσεις (μέσος όρος 0%-40%) της κυκλοσπορίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς υπό αγωγή με αμλοδιπίνη που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, και θα πρέπει να γίνονται μειώσεις στη δόση της κυκλοσπορίνης κατά περίπτωση.

##### *Μηχανιστικός στόχος της ραπαμυκίνης (mTOR)*

Οι αναστολείς mTOR όπως σιρόλιμους, τεμισιρόλιμους και εβερόλιμους είναι υποστρώματα του CYP3A. Η αμλοδιπίνη είναι ασθενής αναστολέας του CYP3A. Με την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων mTOR, η αμλοδιπίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση των αναστολέων mTOR.

### *Σιμβαστατίνη*

Συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 10 mg αμλοδιπίνης με σιμβαστατίνη 80 mg είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση στην έκθεση στη σιμβαστατίνη έως και 77% σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο σιμβαστατίνης. Ως εκ τούτου, η δόση της σιμβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη θα πρέπει να περιορίζεται σε 20 mg ημερησίως.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε έγκυο γυναίκα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε ζώα με το συνδυασμό τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης.

### *Τελμισαρτάνη*

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Μελέτες με τελμισαρτάνη σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν ήταν καταληκτικά. Παρόλ' αυτά, μια μικρή αύξηση στον κίνδυνο δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία για τον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για αυτήν την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρηθεί απαραίτητη, η θεραπεία ασθενών που επιδιώκουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζει σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν ένα καθιερωμένο ως προς την ασφάλεια προφίλ για χρήση στην εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωσθεί η εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, και εάν είναι απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει.

Έκθεση σε θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επάγει την ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, υπέρηχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου συνιστάται.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

### *Αμλοδιπίνη*

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Σε μελέτες σε ζώα, τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα παρατηρήθηκε σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

### Θηλασμός

Η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το ποσοστό της μητρικής δόσης που λαμβάνεται από το βρέφος έχει εκτιμηθεί με διάστημα μεταξύ 1<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> τεταρτημορίου 3–7%, με μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη είναι άγνωστη.

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τελμισαρτάνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης δε συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένα προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια του θηλασμού είναι προτιμητέες,

ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρα γεννημένου βρέφους.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το σταθερό συνδυασμό δόσεων ή με τα μεμονωμένα συστατικά.

Δεν έχουν διεξαχθεί ξεχωριστές μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή με το συνδυασμό τελμισαρτάνης και αμπλιδιπίνης.

Σε προκλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της τελμισαρτάνης στη γονιμότητα του άρρενος ή του θήλεος.

Σε ορισμένους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με την δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους, εντοπίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα των αρσενικών (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Twynsta έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή, υπνηλία, ζάλη, ή ίλιγγος κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανημάτων. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ζάλη και περιφερικό οίδημα. Σοβαρή συγκοπή μπορεί να συμβεί σπάνια (λιγότερη από 1 περίπτωση στους 1.000 ασθενείς).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά (τελμισαρτάνη ή αμλοδιπίνη) μπορεί να αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με το Twynsta επίσης, έστω και εάν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία του.

##### Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του Twynsta έχει αξιολογηθεί σε πέντε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με περισσότερους από 3.500 ασθενείς, πάνω από 2.500 των οποίων έλαβαν τελμισαρτάνη σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες συχνότητας βάσει των ακόλουθων κανόνων: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Twynsta	Τελμισαρτάνη	Αμλοδιπίνη
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>			
Όχι συχνές		λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού συμπεριλαμβανομένης φαρυγγίτιδας και παραρρινοκολίτιδας, ουρολοίμωξη συμπεριλαμβανομένης κυστίτιδας	
Σπάνιες	κυστίτιδα	σηψαιμία συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας έκβασης <sup>1</sup>	
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
Όχι συχνές		αναιμία	
Σπάνιες		θρομβοπενία, ηωσινοφιλία	
Πολύ σπάνιες			λευκοπενία, θρομβοπενία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
Σπάνιες		υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση	
Πολύ σπάνιες			υπερευαισθησία
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>			
Όχι συχνές		υπερκαλιαιμία	
Σπάνιες		υπογλυκαιμία (σε διαβητικούς ασθενείς)	
Πολύ σπάνιες			υπεργλυκαιμία
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>			
Όχι συχνές			μεταβολή διάθεσης
Σπάνιες	κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία		σύγχυση
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Συχνές	ζάλη		
Όχι συχνές	υπνηλία, ημικρανία, κεφαλαλγία, παραισθησία		

Σπάνιες	συγκοπή, περιφερική νευροπάθεια, υπαισθησία, δυσγευσία, τρόμος		
Πολύ σπάνιες			εξωπυραμιδικό σύνδρομο, υπερτονία
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>			
Συχνές			οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης διπλωπίας)
Όχι συχνές			οπτική δυσλειτουργία
Σπάνιες		οπτική διαταραχή	
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>			
Όχι συχνές	ίλιγγος		εμβοές
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
Όχι συχνές	βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών		
Σπάνιες		ταχυκαρδία	
Πολύ σπάνιες			έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Όχι συχνές	υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη		
Πολύ σπάνιες			αγγειίτιδα
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>			
Όχι συχνές	βήχας	δύσπνοια	δύσπνοια, ρινίτιδα
Πολύ σπάνιες	διάμεση πνευμονοπάθεια <sup>3</sup>		
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>			
Συχνές			αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης διάρροιας και δυσκοιλιότητας)
Όχι συχνές	κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία	μετεωρισμός	



Σπάνιες	έμετος, υπερτροφία των ούλων, δυσπεψία, ξηροστομία	δυσφορία του στομάχου	
Πολύ σπάνιες			παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			
Σπάνιες		μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, διαταραχή ήπατος <sup>2</sup>	
Πολύ σπάνιες			ηπατίτιδα, ίκτερος, αυξήσεις ηπατικών ενζύμων (κυρίως συμβατές με χολόσταση)
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Όχι συχνές	κνησμός	υπεριδρωσία	αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, υπεριδρωσία
Σπάνιες	έκζεμα, ερύθημα, εξάνθημα	αγγειοίδημα (με θανατηφόρο έκβαση), φαρμακευτικό εξάνθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα, κνίδωση	
Πολύ σπάνιες			αγγειοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, φωτοευαισθησία
Μη γνωστές			τοξική επιδερμική νεκρόλυση
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Συχνές			οίδημα του αστραγάλου
Όχι συχνές	αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί (κράμπες στα κάτω άκρα), μυαλγία		
Σπάνιες	οσφυαλγία, πόνος στα άκρα (πόνος των κάτω άκρων)	πόνος τένοντα (συμπτώματα παρόμοια με τενοντίτιδα)	
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			

Όχι συχνές		νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας	διαταραχή σύρσης, πολλακιουρία
Σπάνιες	νυκτουρία		
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>			
Όχι συχνές	στυτική δυσλειτουργία		γυναικομαστία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Συχνές	περιφερικό οίδημα		
Όχι συχνές	εξασθένιση, θωρακικό άλγος, κόπωση, οίδημα		άλγος
Σπάνιες	αίσθημα κακουχίας	γριπώδης συνδρομή	
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			
Όχι συχνές	αυξημένα ηπατικά ένζυμα	αυξημένη κρεατινίνη αίματος	αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένο σωματικό βάρος
Σπάνιες	αυξημένο ουρικό οξύ αίματος	αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, μειωμένη αιμοσφαιρίνη	

<sup>1</sup>: το συμβάν μπορεί να είναι ένα τυχαίο εύρημα ή να σχετίζεται με ένα μηχανισμό που επί του παρόντος δεν είναι γνωστός.

<sup>2</sup>: οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος / διαταραχής ήπατος από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

<sup>3</sup>: έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (κυρίως διάμεσης πνευμονίας και ηωσινοφιλικής πνευμονίας) από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Συμπτώματα

Σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι σύμφωνα με αυξημένες φαρμακολογικές επιδράσεις. Τα πιο εμφανή συμπτώματα της υπερδοσολογίας με τελμισαρτάνη αναμένονται να είναι υπόταση και ταχυκαρδία· βραδυκαρδία, ζάλη, αύξηση της κρεατινίνης ορού και οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχουν επίσης αναφερθεί.

Η υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανώς αντανάκλαστική ταχυκαρδία. Σοβαρή και παρατεταμένη συστηματική υπόταση έως και συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας με θανατηφόρα έκβαση έχουν αναφερθεί.

### Θεραπεία

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και

υποστηρικτική. Ο χειρισμός εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την κατάποση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Τα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν την επαγωγή έμεσης και/ή την πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στη θεραπεία της υπερδοσολογίας και της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης.

Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση με ανύψωση των άκρων, με γρήγορη χορήγηση υποκατάστασης άλατος και όγκου. Η υποστηρικτική θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει.

Ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να είναι ωφέλιμο στην αναστροφή των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου.

Πλύση στομάχου μπορεί να είναι σκόπιμη σε ορισμένες περιπτώσεις. Σε υγιείς εθελοντές, η χρήση άνθρακα έως και 2 ώρες μετά τη χορήγηση αμλοδιπίνης 10 mg έχει καταδειχθεί ότι μειώνει τον ρυθμό απορρόφησης της αμλοδιπίνης.

Η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνονται με αιμοδιαπίδυση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αποκλειστές των υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (ARBs) και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, κωδικός ATC: C09DB04

Το Twynsta συνδυάζει δύο αντιπερτασικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για να ελέγξουν την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II, την τελμισαρτάνη, και ένα διυδροπυριδινικό αναστολέα των διαύλων ασβεστίου, την αμλοδιπίνη.

Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μια πρόσθετη αντιπερτασική δράση, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το κάθε συστατικό χωριστά.

Το Twynsta χορηγούμενο μία φορά την ημέρα προκαλεί αποτελεσματικές και ομαλές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε όλο το θεραπευτικό εύρος κατά τη διάρκεια του 24ώρου.

#### Τελμισαρτάνη

Η τελμισαρτάνη είναι ένας από του στόματος δραστικός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων (τύπου AT<sub>1</sub>) της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη εκτοπίζει την αγγειοτενσίνη II με πολύ ισχυρή χημική συγγένεια από τη θέση συνδέσεώς της στον υπότυπο AT<sub>1</sub> του υποδοχέα, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη δεν επιδεικνύει καμία δραστηριότητα μερικού αγωνιστή στον υποδοχέα AT<sub>1</sub>. Η τελμισαρτάνη συνδέεται εκλεκτικά με τον AT<sub>1</sub> υποδοχέα. Η σύνδεση αυτή διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η τελμισαρτάνη δεν παρουσιάζει χημική συγγένεια για άλλους υποδοχείς, συμπεριλαμβάνοντας τους AT<sub>2</sub> και άλλους λιγότερο χαρακτηρισμένους AT υποδοχείς. Ο λειτουργικός ρόλος αυτών των υποδοχέων δεν είναι γνωστός, ούτε και το αποτέλεσμα πιθανής υπερδιέγερσής τους από την αγγειοτενσίνη II, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται από την τελμισαρτάνη. Τα επίπεδα αλδοστερόνης του πλάσματος μειώνονται από την τελμισαρτάνη. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει την ανθρώπινη ρενίνη πλάσματος ή αποκλείει τους διαύλους ιόντων. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά επίσης τη βραδυκίνη. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται να επαυξήσει τις ανεπιθύμητες επιδράσεις επαγόμενες από τη βραδυκίνη.

Σε ανθρώπους, μια δόση 80 mg τελμισαρτάνης αναστέλλει σχεδόν εξ' ολοκλήρου την αύξηση της πίεσης που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II. Η ανασταλτική δράση διατηρείται για 24 ώρες και είναι υπολογίσιμη μέχρι 48 ώρες.

Μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης της τελμισαρτάνης, η αντιυπερτασική δράση αρχίζει σταδιακά να εμφανίζεται εντός 3 ωρών. Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται γενικά 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας.

Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται σταθερή πέρα των 24 ωρών μετά τη λήψη και περιλαμβάνει τις τελευταίες 4 ώρες πριν την επόμενη χορήγηση όπως φάνηκε από συνεχείς μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης περιπατητικών ασθενών. Αυτό επιβεβαιώνεται από το λόγο βάσεως προς κορυφή ο οποίος ήταν διαρκώς άνω του 80% μετά από χορήγηση δόσεων 40 και 80 mg τελμισαρτάνης σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Υπάρχει μια φαινόμενη τάση στη σχέση δόσης με το χρονικό διάστημα αποκατάστασης της τιμής αναφοράς της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Σε σχέση με αυτό, τα στοιχεία που αφορούν στη διαστολική αρτηριακή πίεση δεν είναι σταθερά.

Στους ασθενείς με υπέρταση η τελμισαρτάνη μειώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση χωρίς να επηρεάζει τη συχνότητα παλμών. Η συμβολή της διουρητικής και νατριουρητικής δράσης του φαρμακευτικού προϊόντος στην υποτασική του δράση μένει ακόμα να καθορισθεί. Η αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης είναι συγκρίσιμη με την αποτελεσματικότητα αντιπροσωπευτικών ουσιών από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (αυτό αποδείχθηκε σε κλινικές δοκιμές που συνέκριναν την τελμισαρτάνη με αμλοδιπίνη, ατενολόλη, εναλαπρίλη, υδροχλωροθειαζίδη και λισινοπρίλη).

Σε απότομη διακοπή της θεραπείας με τελμισαρτάνη, η αρτηριακή πίεση επιστρέφει σταδιακά στις προ - θεραπείας τιμές σε χρονικό διάστημα μερικών ημερών χωρίς ενδείξεις αντιδραστικής υπέρτασης.

Η επίπτωση ξηρού βήχα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που χορηγήθηκε τελμισαρτάνη σε σύγκριση με αυτούς που χορηγήθηκαν αναστολείς ΜΕΑ σε κλινικές δοκιμές απευθείας σύγκρισης των δύο αντιυπερτασικών θεραπειών.

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II. Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωφα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

### Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αναστολέας εισροής ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης (βραδύς αναστολέας διαύλου ή ανταγωνιστής ιόντος ασβεστίου) και αναστέλλει τη διαμεμβρανική εισροή ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται σε μια άμεση μυοχαλαρωτική δράση στον αγγειακό λείο μυ, που οδηγεί σε μειώσεις στην περιφερική αγγειακή αντίσταση και στην αρτηριακή πίεση. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται στις θέσεις σύνδεσης τόσο διυδροπυριδίνης όσο και μη-διυδροπυριδίνης. Η αμλοδιπίνη είναι σχετικά αγγειο-εκλεκτική, με μια μεγαλύτερη επίδραση στα κύτταρα του αγγειακού λείου μυός σε σχέση με τα κύτταρα του καρδιακού μυός.

Σε ασθενείς με υπέρταση, η εφάπαξ ημερήσια χορήγηση παρέχει κλινικά σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης τόσο στην ύπτια όσο και στην όρθια θέση κατά τη διάρκεια του 24ώρου διαστήματος. Εξαιτίας της βραχείας έναρξης της δράσης, η οξεία υπόταση δεν είναι χαρακτηριστικό της χορήγησης αμλοδιπίνης.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση στη νεφρική αγγειακή αντίσταση και μια αύξηση στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και στην αποτελεσματική ροή του πλάσματος νεφρού, χωρίς αλλαγή στο κλάσμα διήθησης ή πρωτεϊνουρίας.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετισθεί με οποιοσδήποτε δυσμενείς μεταβολικές δράσεις ή μεταβολές στα λιπίδια πλάσματος και είναι κατάλληλη για χρήση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Αιμοδυναμικές μελέτες και ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές βασισμένες σε άσκηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης II-IV κατά NYHA έδειξαν ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε κλινική επιδείνωση όπως μετρήθηκε από την ανοχή στην άσκηση, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας και κλινική συμπτωματολογία.

Μια ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο (PRAISE) σχεδιασμένη για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA που λαμβάνουν διγοξίνη, διουρητικά και αναστολείς ΜΕΑ έδειξε ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε αύξηση στον κίνδυνο θνησιμότητας ή συνδυασμένης θνησιμότητας και νοσηρότητας με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μια επακόλουθη, μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PRAISE-2) της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA III και IV χωρίς κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα υποδηλωτικής υποκείμενης ισχαιμικής νόσου, σε σταθερές δόσεις αναστολέων ΜΕΑ, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στη συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Σε αυτόν τον ίδιο πληθυσμό η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος.

### Τελμισαρτάνη/Αμλοδιπίνη

Σε μια 8 εβδομάδων πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, παραγοντική μελέτη σε 1.461 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση (μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση  $\geq 95$  και  $< 119$  mmHg), θεραπεία με κάθε συνδυασμό δόσης του Twynsta είχε σαν αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις διαστολικής και συστολικής αρτηριακής πίεσης και υψηλότερα ποσοστά ελέγχου σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δραστικές ουσίες της μονοθεραπείας.

Το Twynsta έδειξε δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος των  $-21,8/-16,5$  mmHg (40 mg/5 mg),  $-22,1/-18,2$  mmHg (80 mg/5 mg),  $-24,7/-20,2$  mmHg (40 mg/10 mg) και  $-26,4/-20,1$  mmHg (80 mg/10 mg). Η μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης  $< 90$  mmHg επιτεύχθηκε στο 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% των ασθενών αντίστοιχα. Οι τιμές προσαρμόζονται για την τιμή βάσης και χώρα.

Η πλειοψηφία της αντιυπερτασικής δράσης επιτεύχθηκε μέσα σε 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της

θεραπείας. Σε ένα υποσύνολο 1.050 ασθενών με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση (ΔΑΠ  $\geq 100$  mmHg) το 32,7-51,8% ανταποκρίθηκαν επαρκώς σε μονοθεραπεία είτε με τελμισαρτάνη είτε με αμλοδιπίνη. Οι παρατηρούμενες μέσες μεταβολές στη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση με μια θεραπεία συνδυασμού που περιέχει αμλοδιπίνη 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg με 40 mg/5 mg· -22,5/-19,1 mmHg με 80 mg/5 mg) ήταν συγκρίσιμες με ή μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται με αμλοδιπίνη 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) και συσχετίστηκαν με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά οιδήματος (1,4% με 40 mg/5 mg· 0,5% με 80 mg/5 mg 17,6% με αμλοδιπίνη 10 mg).

Αυτόματη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης που πραγματοποιήθηκε σε ένα υποσύνολο των 562 ασθενών επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα που εμφανίστηκαν με τις μειώσεις της εντός-κλινικής συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σταθερά καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου των 24 ωρών.

Σε μια επακόλουθη πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 1.097 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 5 mg έλαβαν Twynsta (40 mg/5 mg ή 80 mg/5 mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (5 mg ή 10 mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερος και από τις δύο δόσεις μονοθεραπείας με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg με 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg έναντι -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg) και επιτεύχθησαν υψηλότερα ποσοστά ελέγχου διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες (56,7%, 63,8% με 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg έναντι 42%, 56,7% με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg). Τα ποσοστά οιδήματος ήταν σημαντικά χαμηλότερα με 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg σε σύγκριση με αμλοδιπίνη 10 mg (4,4% έναντι 24,9%, αντίστοιχα).

Σε μια άλλη πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 947 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 10 mg έλαβαν Twynsta (40 mg/10 mg ή 80 mg/10 mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (10 mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερος από τη μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg με 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg έναντι -7,4/-6,5 mmHg με αμλοδιπίνη 10 mg) και επιτεύχθησαν υψηλότερα ποσοστά φυσιολογικής διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία (63,7%, 66,5% με 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg έναντι 51,1% με αμλοδιπίνη 10 mg).

Σε δύο αντίστοιχες ανοικτές μακροχρόνιες επακόλουθες μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν για επιπλέον 6 μήνες η δράση του Twynsta διατηρήθηκε κατά την περίοδο της δοκιμής. Επιπρόσθετα φάνηκε ότι ορισμένοι ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί επαρκώς με Twynsta 40 mg/10 mg είχαν πρόσθετη μείωση αρτηριακής πίεσης με τιτλοποίηση σε Twynsta 80 mg/10 mg.

Η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με Twynsta στο κλινικό πρόγραμμα μελετών ήταν χαμηλή με μόνο το 12,7% των ασθενών σε θεραπεία να εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν περιφερικό οίδημα και ζάλη, βλέπε επίσης παράγραφο 4.8. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν σε συμφωνία με αυτές που αναμένονταν από τα προφίλ ασφαλείας των συστατικών τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη. Δεν παρατηρήθηκαν νέες ή πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα συμβάντα που σχετίζονται με οίδημα (περιφερικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα και οίδημα) ήταν σταθερά χαμηλότερα σε ασθενείς που έλαβαν Twynsta σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν αμλοδιπίνη 10 mg. Στη δοκιμή του παραγοντικού σχεδιασμού τα ποσοστά του οιδήματος ήταν 1,3% με Twynsta 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg, 8,8% με Twynsta 40 mg/10 mg και 80 mg/10 mg και 18,4% με αμλοδιπίνη 10 mg. Σε ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί με αμλοδιπίνη 5 mg τα ποσοστά οιδήματος ήταν 4,4% για το 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg και 24,9% για την αμλοδιπίνη 10 mg.

Η αντιυπερτασική δράση του Twynsta ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο και ήταν παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.

Το Twynsta δεν έχει μελετηθεί σε άλλον πληθυσμό ασθενών πέραν της υπέρτασης. Η τελμισαρτάνη έχει μελετηθεί σε μια μεγάλη μελέτη εκβάσεων σε 25.620 ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (ONTARGET). Η αμλοδιπίνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσπαστική στηθάγχη και καταγεγραμμένη με αγγειογραφία στεφανιαία νόσο.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Twynsta σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Φαρμακοκινητική του σταθερού συνδυασμού δόσεων

Το ποσοστό και η έκταση της απορρόφησης του Twynsta είναι ισοδύναμα με τη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης όταν χορηγούνται ως μεμονωμένα δισκία.

#### Απορρόφηση

Η απορρόφηση της τελμισαρτάνης είναι ταχεία παρόλο που η ποσότητα που απορροφάται ποικίλλει. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για την τελμισαρτάνη είναι περίπου 50%. Όταν η τελμισαρτάνη λαμβάνεται με τροφή, η μείωση της περιοχής κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου ( $AUC_{0-\infty}$ ) της τελμισαρτάνης ποικίλλει από περίπου 6%, (δόση 40 mg) έως 19% (δόση 160 mg). 3 ώρες μετά τη χορήγηση, οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι παρόμοιες είτε το telmisartan λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας είτε με τροφή.

Μετά από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλά με μέγιστα επίπεδα στο αίμα 6-12 ώρες μετά τη χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έχει υπολογισθεί ότι είναι μεταξύ 64 και 80%. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής.

#### Κατανομή

Η τελμισαρτάνη δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό βαθμό (>99,5%), κυρίως με τη λευκωματίνη και την άλφα-1όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ( $V_{dss}$ ) είναι περίπου 500 λίτρα.

Ο όγκος κατανομής της αμλοδιπίνης είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι περίπου το 97,5% της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υπερτασικούς ασθενείς.

#### Βιομετασχηματισμός

Η τελμισαρτάνη μεταβολίζεται μέσω σύζευξης στο γλυκουρονίδιο της μητρικής ουσίας. Δεν έχει εμφανισθεί φαρμακολογική δραστηριότητα του προϊόντος της σύζευξης.

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς (περίπου 90%) από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες.

#### Αποβολή

Η τελμισαρτάνη χαρακτηρίζεται από διεκθετική φαρμακοκινητική πτώση με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή >20 ώρες. Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος ( $C_{max}$ ) και, σε μικρότερη έκταση, η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC), αυξάνονται δυσανάλογα με τη δόση. Δεν υπάρχει απόδειξη κλινικά σχετικής συσσώρευσης τελμισαρτάνης λαμβανόμενης στη συνιστώμενη δόση. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος ήταν υψηλότερες στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, χωρίς ανάλογη επίδραση στην αποτελεσματικότητα.

Μετά από του στόματος (και ενδοφλέβια) χορήγηση, η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά με τα κόπρανα, κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η αθροιστική νεφρική απέκκριση είναι <1% της δόσης. Η συνολική κάθαρση του πλάσματος ( $Cl_{tot}$ ) είναι υψηλή (περίπου 1.000 ml/min) σε

σύγκριση με τη ροή του αίματος του ήπατος (περίπου 1.500 ml/min).

Η αποβολή της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή περίπου 30 έως 50 ώρες σε συνάρτηση με χορήγηση μία φορά την ημέρα. Τα επίπεδα πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για 7-8 ημέρες. Το δέκα τοις εκατό της αρχικής αμλοδιπίνης και 60% των μεταβολιτών της αμλοδιπίνης απεκκρίνονται στα ούρα.

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η μικρή μείωση στην AUC για την τελμισαρτάνη δεν αναμένεται να προκαλέσει μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Δεν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ των δόσεων και των επιπέδων πλάσματος. Η  $C_{max}$  και σε μικρότερο βαθμό η AUC αυξάνονται δυσανάλογα σε δόσεις άνω των 40 mg.

Η αμλοδιπίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικία κάτω των 18 ετών)

Δεν είναι διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

#### Φύλο

Παρατηρήθηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις πλάσματος της τελμισαρτάνης, με  $C_{max}$  και AUC να είναι περίπου 3 και 2 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, σε γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

#### Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της τελμισαρτάνης δε διαφέρει σε νεαρούς και ηλικιωμένους ασθενείς. Ο χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων πλάσματος της αμλοδιπίνης είναι παρόμοιος σε ηλικιωμένα και νεότερα άτομα. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η κάθαρση αμλοδιπίνης έχει τάση να φθίνει με επακόλουθες αυξήσεις στην AUC και στο χρόνο ημίσειας ζωής για αποβολή.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, παρατηρήθηκε διπλασιασμός των συγκεντρώσεων πλάσματος της τελμισαρτάνης. Παρ'όλα αυτά, παρατηρήθηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υφίστανται αιμοκάθαρση. Η τελμισαρτάνη συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια και δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιαπίδυση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία έδειξαν μια αύξηση στην απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης έως σχεδόν 100%. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της τελμισαρτάνης δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια έχουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης με επακόλουθη αύξηση περίπου 40-60% στην AUC.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Καθώς τα μη κλινικά προφίλ τοξικότητας της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης δεν αλληλεπικαλύπτονται, δεν αναμενόταν επιδείνωση της τοξικότητας για το συνδυασμό. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε μια υποχρόνια (13 εβδομάδων) μελέτη τοξικολογίας σε αρουραίους, στους οποίους τα επίπεδα των δόσεων 3,2/0,8, 10/2,5 και 40/10 mg/kg της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης εξετάστηκαν.

Παρακάτω αναφέρονται προκλινικά δεδομένα για τα συστατικά του σταθερού συνδυασμού δόσεων.



### Τελμισαρτάνη

Σε προκλινικές μελέτες ασφάλειας, δόσεις που προκαλούν έκθεση συγκρίσιμη με αυτή του κλινικού θεραπευτικού εύρους προκάλεσαν μείωση στις παραμέτρους της σειράς των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), μεταβολές στην αιμοδυναμική των νεφρών (αύξηση της ουρίας αζώτου αίματος και της κρεατινίνης), καθώς και αυξημένο κάλιο ορού σε νορμοτασικά ζώα. Σε σκύλους, παρατηρήθηκαν διάταση και ατροφία των νεφρικών σωληναρίων. Επίσης διαπιστώθηκε σε αρουραίους και σκύλους βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου (διάβρωση, έλκη ή φλεγμονή). Αυτές οι φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, γνωστές από προκλινικές μελέτες με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, προλήφθηκαν με από του στόματος αλατούχα συμπληρώματα. Σε αμφότερα τα είδη, παρατηρήθηκαν αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και υπερτροφία/υπερπλασία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων. Αυτές οι μεταβολές, επίσης φαινόμενο «κλάσης» των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και άλλων ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία. Δεν παρατηρήθηκε ξεκάθαρη ένδειξη τερατογόνου επιδράσεως, ωστόσο σε τοξικά επίπεδα δόσης της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκε επίδραση στη μεταγενετική ανάπτυξη του απόγονου όπως χαμηλό βάρος σώματος και καθυστερημένο άνοιγμα οφθαλμών. Δεν υπήρχαν στοιχεία μεταλλαξιογένεσης και σχετική κλαστογόνος δραστηριότητα σε *in vitro* μελέτες και δεν υπήρχαν στοιχεία καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια.

### Αμλοδιπίνη

#### *Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα*

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και ποντικούς έχουν καταδείξει καθυστερημένη ημερομηνία τοκετού, παρατεταμένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση των νεογνών σε δόσεις περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση με βάση mg/kg.

#### *Μείωση της γονιμότητας*

Δεν υπήρχε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν από του στόματος μηλεϊνική αμλοδιπίνη (οι αρσενικοί για 64 ημέρες και οι θηλυκοί για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις έως 10 mg αμλοδιπίνης/kg/ημέρα (περίπου 8 φορές\* τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 10 mg/ημέρα σε μια βάση των mg/m<sup>2</sup>).

Σε μια άλλη μελέτη σε αρουραίους στην οποία αρσενικοί αρουραίοι έλαβαν βεσιλική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση με βάση mg/kg, εντοπίστηκε μειωμένη ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη και τεστοστερόνη στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος κα στον αριθμό των ώριμων σπερματίδων και κυττάρων Sertoli.

#### *Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση*

Αρουραίοι και ποντικοί που έλαβαν αμλοδιπίνη στη διατροφή για δύο χρόνια, σε συγκεντρώσεις υπολογισμένες να παρέχουν επίπεδα ημερήσιας δόσης 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg/ημέρα δεν έδειξαν στοιχεία καρκινογένεσης. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς, παρόμοια με, και για τους αρουραίους, διπλάσια από,\* τη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση των 10 mg σε μια βάση των mg/m<sup>2</sup>) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους ποντικούς, αλλά όχι για τους αρουραίους. Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης δεν αποκάλυψαν σχετιζόμενες με το φάρμακο ενέργειες σε επίπεδο γονιδίου ή χρωμοσώματος.

\*Με βάση βάρος ασθενούς 50 kg

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ανυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου  
Κυανό (E133)  
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Στεατικό μαγνήσιο  
Άμυλο αραβοσίτου  
Μεγλουμίνη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Ποβιδόνη K25  
Προζελατινοποιημένο άμυλο (παρασκευασμένο από άμυλο αραβοσίτου)  
Υδροξείδιο του νατρίου  
Σορβιτόλη (E420)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Αφαιρέστε τα δισκία από την κυψέλη μόνο αμέσως πριν τη λήψη.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (PA/Al/PVC/Al) σε μια συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56, 98 δισκία ή διάτρητες μιας μονάδας δόσης κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (PA/Al/PVC/Al) σε μια συσκευασία που περιέχει 30 x 1, 90 x 1 δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 07 Οκτωβρίου 2010  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Αυγούστου 2015

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Twynsta 80 mg/10 mg δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνης και 10 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 337,28 mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Μπλε και λευκά, οβάλ σχήματος, διπλής επικάλυψης δισκία μήκους περίπου 16 mm, χαραγμένα με τον κωδικό του προϊόντος A4 και το λογότυπο της εταιρείας στη λευκή επικάλυψη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες:

Επιπρόσθετη θεραπεία

Το Twynsta 80 mg/10 mg ενδείκνυται σε ενήλικες των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με Twynsta 40 mg/10 mg ή Twynsta 80 mg/5 mg.

Θεραπεία αντικατάστασης

Ενήλικοι ασθενείς που λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν εναλλακτικά να λάβουν δισκία Twynsta που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικών.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος είναι ένα δισκίο ανά ημέρα.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο τελμισαρτάνης 80 mg/αμλοδιπίνης 10 mg ανά ημέρα. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδείκνυται για μακροχρόνια θεραπεία.

Η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ δε συνιστάται καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς με αποτέλεσμα αυξημένη δράση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιπρόσθετη θεραπεία

Το Twynsta 80 mg/10 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με Twynsta 40 mg/10 mg ή Twynsta 80 mg/5 mg.

Συνιστάται εξατομικευμένη τιτλοδότηση της δόσης με τα συστατικά (δηλαδή αμλοδιπίνη και τελμισαρτάνη) πριν την αλλαγή στο σταθερό συνδυασμό δόσεων. Όταν κρίνεται κλινικά αναγκαίο, άμεση αντικατάσταση της μονοθεραπείας με το σταθερό συνδυασμό δόσεων μπορεί να λαμβάνεται υπόψη.

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν 10 mg αμλοδιπίνης και εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω δόσης όπως οίδημα, μπορεί να αλλάξουν σε Twynsta 40 mg/5 mg μια φορά ημερησίως, μειώνοντας τη δόση της αμλοδιπίνης χωρίς να μειώνουν τη συνολική αναμενόμενη αντιυπερτασική απόκριση.

#### Θεραπεία αντικατάστασης

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν αντ' αυτού να λάβουν δισκία Twynsta που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικού σε ένα δισκίο μια φορά ημερησίως.

#### Ηλικιωμένοι (ηλικίας > 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τους πολύ ηλικιωμένους ασθενείς.

Κανονικά δοσολογικά σχήματα αμλοδιπίνης συνιστώνται στους ηλικιωμένους, αλλά η αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένη εμπειρία είναι διαθέσιμη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή αιμοδιαπίδυση. Προσοχή συνιστάται όταν χορηγείται ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε τέτοιους ασθενείς καθώς η αμλοδιπίνη και η τελμισαρτάνη δεν υφίστανται αιμοδιαπίδυση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το Twynsta αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Για την τελμισαρτάνη η δοσολογία δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Twynsta μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Συνιστήνεται όπως το Twynsta λαμβάνεται με λίγο υγρό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες, στα παράγωγα της διυδροπυριδίνης, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης καρδιογενούς καταπληξίας)
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλού βαθμού στένωση αορτής)
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η ταυτόχρονη χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλσικιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία

(GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Κύηση

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε θα πρέπει να δίνονται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και αν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν θεωρείται απαραίτητο θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται κυρίως από τη χολή. Ασθενείς με αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων ή ηπατική ανεπάρκεια αναμένεται να έχουν μειωμένη κάθαρση.

Ο χρόνος ημιζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται και οι τιμές AUC είναι υψηλότερες σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία· δεν έχουν καθιερωθεί συστάσεις ως προς τη δόση. Η αμλοδιπίνη θα πρέπει επομένως να ξεκινήσει στο κατώτερο δοσολογικό εύρος και απαιτείται προσοχή, τόσο κατά την αρχική θεραπεία όσο και κατά την αύξηση της δόσης.

Ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

##### Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας με μονήρη λειτουργικό νεφρό υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS).

##### Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Όταν ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν υφίστανται αιμοδιαπίδυση.

##### Ενδαγγειακή υποογκαιμία

Συμπτωματική υπόταση, ιδιαίτερα μετά την πρώτη δόση, μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή νατριοπενία, που οφείλεται π.χ. σε έντονη διουρητική θεραπεία, διαιτητικό περιορισμό του άλατος, διάρροια ή έμετο. Τέτοιες καταστάσεις πρέπει να διορθωθούν πριν τη χορήγηση της τελμισαρτάνης. Εάν εμφανισθεί υπόταση με το συνδυασμό τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση και, εάν είναι απαραίτητο, να του χορηγείται ενδοφλεβίως φυσιολογικός ορός. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μόλις σταθεροποιηθεί η αρτηριακή πίεση.

##### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να

χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

#### Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετισθεί με οξεία υπόταση, υπεραζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπάνια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Ως εκ τούτου, η χρήση της τελμισαρτάνης δε συνιστάται.

#### Αορτική και μιτροειδής βαλβιδική στένωση, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αορτική ή μιτροειδική βαλβιδική στένωση, ή αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

#### Ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε ασταθή στηθάγχη και κατά τη διάρκεια ή εντός ενός μήνα από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

#### Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μια μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (τάξης III και IV κατά NYHA), η αναφερόμενη επίπτωση πνευμονικού οιδήματος ήταν υψηλότερη στη ομάδα που έλαβε θεραπεία με αμλοδιπίνη από εκείνη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1). Συνεπώς, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων και θνησιμότητας.

#### Διαβητικοί ασθενείς σε αγωγή με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά

Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν υπογλυκαιμία κατά τη θεραπεία με τελμισαρτάνη. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται κατάλληλη παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών όταν ενδείκνυται.

#### Υπερκαλιαιμία

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να είναι θανατηφόρος στους ηλικιωμένους, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σε διαβητικούς ασθενείς, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου, και/ή σε ασθενείς με διαμεσολαβούντα γεγονότα.

Πριν ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η σχέση οφέλους/κινδύνου θα πρέπει να εκτιμηθεί.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την υπερκαλιαιμία που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι:

- Σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία (>70 έτη)
- Συνδυασμός με ένα ή περισσότερα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και/ή με συμπληρώματα καλίου. Φαρμακευτικά προϊόντα ή θεραπευτικές κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία είναι υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, μη-

στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και τριμεθοπρίμη.

- Συνυπάρχοντα συμβάντα, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ξαφνική επιδείνωση της νεφρικής κατάστασης (π.χ. λοιμώδεις νόσοι), κυτταρική λύση (π.χ. οξεία ισχαιμία άκρου, ραβδομύωση, εκτεταμένο τραύμα).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου ορού σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η αύξηση της δόσης αμιλοδιπίνης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2).

#### Σορβιτόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 337,28 mg σορβιτόλης σε κάθε δισκίο.

Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Το Twynsta δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI).

#### Νάτριο

Κάθε δισκίο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### Άλλα

Όπως με οποιοδήποτε αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο συστατικών αυτών των συνδυασμών σταθερής δόσης σε κλινικές μελέτες.

#### Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με τον συνδυασμό

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων.

#### Να ληφθεί υπόψη με ταυτόχρονη χορήγηση

##### *Άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Η επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμιλοδιπίνης μπορεί να αυξηθεί με ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

##### *Φαρμακευτικά προϊόντα με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης*

Με βάση τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να ενισχύσουν τις υποτασικές δράσεις όλων των αντιυπερτασικών συμπεριλαμβανομένων αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά. Επιπρόσθετα, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί από τα οιοπνευματώδη.

##### *Κορτικοστεροειδή (συστηματική οδός)*

Μείωση της αντιυπερτασικής δράσης.



## Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την τελμισαρτάνη

### Η συγχορήγηση δε συνιστάται

#### *Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου*

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II όπως η τελμισαρτάνη, εξασθενούν την επαγόμενη από τα διουρητικά απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά π.χ. σπιρονολακτόνη, επλερερόνη, τριαμερένη ή αμιλορίδη, συμπληρώματα καλίου, ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε μια σημαντική αύξηση στο κάλιο ορού. Εάν ενδείκνυται η συγχορήγηση λόγω καταγεγραμμένης υποκαλιαιμίας, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου ορού.

#### *Λίθιο*

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου ορού και τοξικότητα κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης και με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένης της τελμισαρτάνης. Εάν η χρήση του συνδυασμού είναι απαραίτητη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου ορού.

#### *Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)*

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

### Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

#### *Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα*

ΜΣΑΦ (δηλ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δοσολογικά σχήματα ως αντιφλεγμονώδες, αναστολείς της COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να ελαττώσουν την αντιυπερτασική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Σε κάποιους ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συγχορηγούμενης αγωγής και στη συνέχεια κατά περιόδους.

#### *Ραμιπρίλη*

Σε μία μελέτη η συγχορήγηση τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης οδήγησε σε μια αύξηση έως 2,5 φορές στην AUC<sub>0-24</sub> και C<sub>max</sub> της ραμιπρίλης και της ραμιπριλάτης. Η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

### Συγχορήγηση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

#### *Διγοξίνη*

Όταν η τελμισαρτάνη συγχορηγήθηκε με διγοξίνη, παρατηρήθηκαν διάμεσες αυξήσεις στη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της διγοξίνης (49%) και στην κατώτερη συγκέντρωση (20%). Κατά την έναρξη, προσαρμογή και διακοπή της τελμισαρτάνης, συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων

διγοζίνης, προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα εντός του θεραπευτικού εύρους.

### Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την αμλοδιπίνη

#### Ταυτόχρονη χρήση που απαιτεί προσοχή

##### *Αναστολείς CYP3A4*

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά αζόλης, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να προκαλέσει σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο υπότασης. Η κλινική μεταφορά αυτών των ΦΚ διακυμάνσεων μπορεί να είναι πιο έντονη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, ενδέχεται να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης.

##### *Επαγωγείς CYP3A4*

Με τη συγχορήγηση γνωστών επαγωγών του CYP3A4, η συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα μπορεί να ποικίλλει. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την ταυτόχρονη φαρμακευτική χορήγηση, ιδιαιτέρως με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, St. John's wort (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο)].

##### *Δαντρολένιο (έγχυση)*

Στα ζώα, παρατηρείται θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιαγγειακή κατέρρευση σε συνδυασμό με υπερκαλιαιμία μετά τη χορήγηση βεραπαμίλης και ενδοφλέβιου δαντρολενίου. Λόγω του κινδύνου υπερκαλιαιμίας, συνιστάται να αποφεύγεται η συγχορήγηση αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου όπως η αμλοδιπίνη σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς σε κακοήγη υπερθερμία και στη διαχείριση της κακοήθους υπερθερμίας.

##### *Γκρέηπφρουτ και χυμός γκρέηπφρουτ*

Η χορήγηση του Twynsta με γκρέηπφρουτ ή χυμό γκρέηπφρουτ δεν συνιστάται, καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να είναι αυξημένη σε ορισμένους ασθενείς οδηγώντας σε αυξημένες επιδράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης.

#### Ταυτόχρονη χρήση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

##### *Τακρόλιμους*

Υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα όταν συγχορηγείται με αμλοδιπίνη, αλλά ο φαρμακοκινητικός μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα από το τακρόλιμους, η χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενή υπό αγωγή με τακρόλιμους απαιτεί παρακολούθηση των επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους όταν κρίνεται απαραίτητο.

##### *Κυκλοσπορίνη*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με την κυκλοσπορίνη και την αμλοδιπίνη σε υγιείς εθελοντές ή άλλους πληθυσμούς με την εξαίρεση ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, όπου παρατηρήθηκαν μεταβλητές αυξήσεις στις κατώτατες συγκεντρώσεις (μέσος όρος 0%-40%) της κυκλοσπορίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς υπό αγωγή με αμλοδιπίνη που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, και θα πρέπει να γίνονται μειώσεις στη δόση της κυκλοσπορίνης κατά περίπτωση.

##### *Μηχανιστικός στόχος της ραπαμυκίνης (mTOR)*

Οι αναστολείς mTOR όπως σιρόλιμους, τεμισιρόλιμους και εβερόλιμους είναι υποστρώματα του CYP3A. Η αμλοδιπίνη είναι ασθενής αναστολέας του CYP3A. Με την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων mTOR, η αμλοδιπίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση των αναστολέων mTOR.

### *Σιμβαστατίνη*

Συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 10 mg αμλοδιπίνης με σιμβαστατίνη 80 mg είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση στην έκθεση στη σιμβαστατίνη έως και 77% σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο σιμβαστατίνης. Ως εκ τούτου, η δόση της σιμβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη θα πρέπει να περιορίζεται σε 20 mg ημερησίως.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε έγκυο γυναίκα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε ζώα με το συνδυασμό τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης.

### *Τελμισαρτάνη*

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Μελέτες με τελμισαρτάνη σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν ήταν καταληκτικά. Παρόλ' αυτά, μια μικρή αύξηση στον κίνδυνο δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία για τον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για αυτήν την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρηθεί απαραίτητη, η θεραπεία ασθενών που επιδιώκουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζει σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν ένα καθιερωμένο ως προς την ασφάλεια προφίλ για χρήση στην εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωσθεί η εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, και εάν είναι απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει.

Έκθεση σε θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επάγει την ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγουδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, υπέρηχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου συνιστάται.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

### *Αμλοδιπίνη*

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Σε μελέτες σε ζώα, τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα παρατηρήθηκε σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

### Θηλασμός

Η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το ποσοστό της μητρικής δόσης που λαμβάνεται από το βρέφος έχει εκτιμηθεί με διάστημα μεταξύ 1<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> τεταρτημορίου 3–7%, με μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη είναι άγνωστη.

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τελμισαρτάνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης δε συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένα προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια του θηλασμού είναι προτιμητέες,

ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρα γεννημένου βρέφους.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το σταθερό συνδυασμό δόσεων ή με τα μεμονωμένα συστατικά.

Δεν έχουν διεξαχθεί ξεχωριστές μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή με το συνδυασμό τελμισαρτάνης και αμπλιδιπίνης.

Σε προκλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της τελμισαρτάνης στη γονιμότητα του άρρενος ή του θήλεος.

Σε ορισμένους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με την δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους, εντοπίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα των αρσενικών (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Twynsta έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή, υπνηλία, ζάλη, ή ίλιγγος κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανημάτων. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ζάλη και περιφερικό οίδημα. Σοβαρή συγκοπή μπορεί να συμβεί σπάνια (λιγότερη από 1 περίπτωση στους 1.000 ασθενείς).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά (τελμισαρτάνη ή αμλοδιπίνη) μπορεί να αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με το Twynsta επίσης, έστω και εάν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία του.

##### Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του Twynsta έχει αξιολογηθεί σε πέντε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με περισσότερους από 3.500 ασθενείς, πάνω από 2.500 των οποίων έλαβαν τελμισαρτάνη σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες συχνότητας βάσει των ακόλουθων κανόνων: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Twynsta	Τελμισαρτάνη	Αμλοδιπίνη
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>			
Όχι συχνές		λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού συμπεριλαμβανομένης φαρυγγίτιδας και παραρρινοκολπίτιδας, ουρολοίμωξη συμπεριλαμβανομένης κυστίτιδας	
Σπάνιες	κυστίτιδα	σηψαιμία συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας έκβασης <sup>1</sup>	
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
Όχι συχνές		αναιμία	
Σπάνιες		θρομβοπενία, ηωσινοφιλία	
Πολύ σπάνιες			λευκοπενία, θρομβοπενία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
Σπάνιες		υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση	
Πολύ σπάνιες			υπερευαισθησία
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>			
Όχι συχνές		υπερκαλιαιμία	
Σπάνιες		υπογλυκαιμία (σε διαβητικούς ασθενείς)	
Πολύ σπάνιες			υπεργλυκαιμία
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>			
Όχι συχνές			μεταβολή διάθεσης
Σπάνιες	κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία		σύγχυση
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Συχνές	ζάλη		
Όχι συχνές	υπνηλία, ημικρανία, κεφαλαλγία, παραισθησία		
Σπάνιες	συγκοπή, περιφερική νευροπάθεια,		

	υπαισθησία, δυσγευσία, τρόμος		
Πολύ σπάνιες			εξωπυραμидικό σύνδρομο, υπερτονία
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>			
Συχνές			οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης διπλωπίας)
Όχι συχνές			οπτική δυσλειτουργία
Σπάνιες		οπτική διαταραχή	
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>			
Όχι συχνές	ίλιγγος		εμβοές
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
Όχι συχνές	βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών		
Σπάνιες		ταχυκαρδία	
Πολύ σπάνιες			έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία, κοιλιακή ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Όχι συχνές	υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη		
Πολύ σπάνιες			αγγειίτιδα
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>			
Όχι συχνές	βήχας	δύσπνοια	δύσπνοια, ρινίτιδα
Πολύ σπάνιες	διάμεση πνευμονοπάθεια <sup>3</sup>		
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>			
Συχνές			αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης διάρροιας και δυσκοιλιότητας)
Όχι συχνές	κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία	μετεωρισμός	
Σπάνιες	έμετος, υπερτροφία των σύλων, δυσπεψία, ξηροστομία	δυσφορία του στομάχου	

Πολύ σπάνιες			παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			
Σπάνιες		μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, διαταραχή ήπατος <sup>2</sup>	
Πολύ σπάνιες			ηπατίτιδα, ίκτερος, αυξήσεις ηπατικών ενζύμων (κυρίως συμβατές με χολόσταση)
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Όχι συχνές	κνησμός	υπεριδρωσία	αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, υπεριδρωσία
Σπάνιες	έκζεμα, ερύθημα, εξάνθημα	αγγειοίδημα (με θανατηφόρο έκβαση), φαρμακευτικό εξάνθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα, κνίδωση	
Πολύ σπάνιες			αγγειοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, φωτοευαισθησία
Μη γνωστές			τοξική επιδερμική νεκρόλυση
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Συχνές			οίδημα του αστραγάλου
Όχι συχνές	αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί (κράμπες στα κάτω άκρα), μυαλγία		
Σπάνιες	οσφυαλγία, πόνος στα άκρα (πόνος των κάτω άκρων)	πόνος τένοντα (συμπτώματα παρόμοια με τενοντίτιδα)	
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
Όχι συχνές		νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής	διαταραχή ούρησης, πολλακιουρία

		ανεπάρκειας	
Σπάνιες	νυκτουρία		
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>			
Όχι συχνές	στυτική δυσλειτουργία		γυναικομαστία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Συχνές	περιφερικό οίδημα		
Όχι συχνές	εξασθένιση, θωρακικό άλγος, κόπωση, οίδημα		άλγος
Σπάνιες	αίσθημα κακουχίας	γριπώδης συνδρομή	
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			
Όχι συχνές	αυξημένα ηπατικά ένζυμα	αυξημένη κρεατινίνη αίματος	αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένο σωματικό βάρος
Σπάνιες	αυξημένο ουρικό οξύ αίματος	αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, μειωμένη αιμοσφαιρίνη	

<sup>1</sup>: το συμβάν μπορεί να είναι ένα τυχαίο εύρημα ή να σχετίζεται με ένα μηχανισμό που επί του παρόντος δεν είναι γνωστός.

<sup>2</sup>: οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος / διαταραχής ήπατος από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

<sup>3</sup>: έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (κυρίως διάμεσης πνευμονίας και ηωσινοφιλικής πνευμονίας) από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Συμπτώματα

Σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι σύμφωνα με αυξημένες φαρμακολογικές επιδράσεις. Τα πιο εμφανή συμπτώματα της υπερδοσολογίας με τελμισαρτάνη αναμένονται να είναι υπόταση και ταχυκαρδία· βραδυκαρδία, ζάλη, αύξηση της κρεατινίνης ορού και οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχουν επίσης αναφερθεί.

Η υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανώς ανταντακλαστική ταχυκαρδία. Σοβαρή και παρατεταμένη συστηματική υπόταση έως και συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας με θανατηφόρα έκβαση έχουν αναφερθεί.

### Θεραπεία

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Ο χειρισμός εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την κατάποση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Τα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν την επαγωγή έμεσης και/ή την πλύση στομάχου. Ενεργός



άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στη θεραπεία της υπερδοσολογίας και της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης.

Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση με ανύψωση των άκρων, με γρήγορη χορήγηση υποκατάστασης άλατος και όγκου. Η υποστηρικτική θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει. Ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να είναι ωφέλιμο στην αναστροφή των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου.

Πλύση στομάχου μπορεί να είναι σκόπιμη σε ορισμένες περιπτώσεις. Σε υγιείς εθελοντές, η χρήση άνθρακα έως και 2 ώρες μετά τη χορήγηση αμλοδιπίνης 10 mg έχει καταδειχθεί ότι μειώνει τον ρυθμό απορρόφησης της αμλοδιπίνης.

Η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνονται με αιμοδιαπίδυση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αποκλειστές των υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (ARBs) και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, κωδικός ATC: C09DB04

Το Twynsta συνδυάζει δύο αντιυπερτασικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για να ελέγξουν την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II, την τελμισαρτάνη, και ένα διυδροπυριδινικό αναστολέα των διαύλων ασβεστίου, την αμλοδιπίνη.

Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μια πρόσθετη αντιυπερτασική δράση, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το κάθε συστατικό χωριστά.

Το Twynsta χορηγούμενο μία φορά την ημέρα προκαλεί αποτελεσματικές και ομαλές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε όλο το θεραπευτικό εύρος κατά τη διάρκεια του 24ώρου.

#### Τελμισαρτάνη

Η τελμισαρτάνη είναι ένας από του στόματος δραστικός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων (τύπου AT<sub>1</sub>) της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη εκτοπίζει την αγγειοτενσίνη II με πολύ ισχυρή χημική συγγένεια από τη θέση συνδέσεώς της στον υπότυπο AT<sub>1</sub> του υποδοχέα, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη δεν επιδεικνύει καμία δραστηριότητα μερικού αγωνιστή στον υποδοχέα AT<sub>1</sub>. Η τελμισαρτάνη συνδέεται εκλεκτικά με τον AT<sub>1</sub> υποδοχέα. Η σύνδεση αυτή διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η τελμισαρτάνη δεν παρουσιάζει χημική συγγένεια για άλλους υποδοχείς, συμπεριλαμβάνοντας τους AT<sub>2</sub> και άλλους λιγότερο χαρακτηρισμένους AT υποδοχείς. Ο λειτουργικός ρόλος αυτών των υποδοχέων δεν είναι γνωστός, ούτε και το αποτέλεσμα πιθανής υπερδιέγερσής τους από την αγγειοτενσίνη II, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται από την τελμισαρτάνη. Τα επίπεδα αλδοστερόνης του πλάσματος μειώνονται από την τελμισαρτάνη. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει την ανθρώπινη ρενίνη πλάσματος ή αποκλείει τους διαύλους ιόντων. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά επίσης τη βραδυκίνη. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται να επαυξήσει τις ανεπιθύμητες επιδράσεις επαγόμενες από τη βραδυκίνη.

Σε ανθρώπους, μια δόση 80 mg τελμισαρτάνης αναστέλλει σχεδόν εξ' ολοκλήρου την αύξηση της πίεσης που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II. Η ανασταλτική δράση διατηρείται για 24 ώρες και είναι υπολογίσιμη μέχρι 48 ώρες.

Μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης της τελμισαρτάνης, η αντιυπερτασική δράση αρχίζει σταδιακά να εμφανίζεται εντός 3 ωρών. Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται γενικά 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας.

Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται σταθερή πέρα των 24 ωρών μετά τη λήψη και περιλαμβάνει τις

τελευταίες 4 ώρες πριν την επόμενη χορήγηση όπως φάνηκε από συνεχείς μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης περιπατητικών ασθενών. Αυτό επιβεβαιώνεται από το λόγο βάσεως προς κορυφή ο οποίος ήταν διαρκώς άνω του 80% μετά από χορήγηση δόσεων 40 και 80 mg τελμισαρτάνης σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Υπάρχει μια φαινόμενη τάση στη σχέση δόσης με το χρονικό διάστημα αποκατάστασης της τιμής αναφοράς της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Σε σχέση με αυτό, τα στοιχεία που αφορούν στη διαστολική αρτηριακή πίεση δεν είναι σταθερά.

Στους ασθενείς με υπέρταση η τελμισαρτάνη μειώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση χωρίς να επηρεάζει τη συχνότητα παλμών. Η συμβολή της διουρητικής και νατριουρητικής δράσης του φαρμακευτικού προϊόντος στην υποτασική του δράση μένει ακόμα να καθορισθεί. Η αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης είναι συγκρίσιμη με την αποτελεσματικότητα αντιπροσωπευτικών ουσιών από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (αυτό αποδείχθηκε σε κλινικές δοκιμές που συνέκριναν την τελμισαρτάνη με αμλοδιπίνη, ατενολόλη, εναλαπρίλη, υδροχλωροθειαζίδη και λισινοπρίλη).

Σε απότομη διακοπή της θεραπείας με τελμισαρτάνη, η αρτηριακή πίεση επιστρέφει σταδιακά στις προ - θεραπείας τιμές σε χρονικό διάστημα μερικών ημερών χωρίς ενδείξεις αντιδραστικής υπέρτασης.

Η επίπτωση ξηρού βήχα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που χορηγήθηκε τελμισαρτάνη σε σύγκριση με αυτούς που χορηγήθηκαν αναστολείς MEA σε κλινικές δοκιμές απευθείας σύγκρισης των δύο αντιυπερτασικών θεραπειών.

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

### Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αναστολέας εισροής ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης (βραδύς αναστολέας διαύλου ή ανταγωνιστής ιόντος ασβεστίου) και αναστέλλει τη διαμεμβρανική εισροή ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται σε μια άμεση μυοχαλαρωτική δράση στον αγγειακό λείο μυ, που οδηγεί σε μειώσεις στην περιφερική αγγειακή αντίσταση και στην αρτηριακή πίεση. Πειραματικά

δεδομένα δείχνουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται στις θέσεις σύνδεσης τόσο διυδροπυριδίνης όσο και μη-διυδροπυριδίνης. Η αμλοδιπίνη είναι σχετικά αγγειο-εκλεκτική, με μια μεγαλύτερη επίδραση στα κύτταρα του αγγειακού λείου μυός σε σχέση με τα κύτταρα του καρδιακού μυός.

Σε ασθενείς με υπέρταση, η εφάπαξ ημερήσια χορήγηση παρέχει κλινικά σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης τόσο στην ύπτια όσο και στην όρθια θέση κατά τη διάρκεια του 24ώρου διαστήματος. Εξαιτίας της βραχείας έναρξης της δράσης, η οξεία υπόταση δεν είναι χαρακτηριστικό της χορήγησης αμλοδιπίνης.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση στη νεφρική αγγειακή αντίσταση και μια αύξηση στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και στην αποτελεσματική ροή του πλάσματος νεφρού, χωρίς αλλαγή στο κλάσμα διήθησης ή πρωτεϊνουρίας.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετισθεί με οποιεσδήποτε δυσμενείς μεταβολικές δράσεις ή μεταβολές στα λιπίδια πλάσματος και είναι κατάλληλη για χρήση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

**Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια**

Αιμοδυναμικές μελέτες και ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές βασισμένες σε άσκηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης II-IV κατά NYHA έδειξαν ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε κλινική επιδείνωση όπως μετρήθηκε από την ανοχή στην άσκηση, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας και κλινική συμπτωματολογία.

Μια ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο (PRAISE) σχεδιασμένη για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA που λαμβάνουν διγοξίνη, διουρητικά και αναστολείς ΜΕΑ έδειξε ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε αύξηση στον κίνδυνο θνησιμότητας ή συνδυασμένης θνησιμότητας και νοσηρότητας με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μια επακόλουθη, μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PRAISE-2) της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA III και IV χωρίς κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα υποδηλωτικής υποκείμενης ισχαιμικής νόσου, σε σταθερές δόσεις αναστολέων ΜΕΑ, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στη συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Σε αυτόν τον ίδιο πληθυσμό η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος.

### Τελμισαρτάνη/Αμλοδιπίνη

Σε μια 8 εβδομάδων πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, παραγοντική μελέτη σε 1.461 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση (μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση  $\geq 95$  και  $< 119$  mmHg), θεραπεία με κάθε συνδυασμό δόσης του Twynsta είχε σαν αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις διαστολικής και συστολικής αρτηριακής πίεσης και υψηλότερα ποσοστά ελέγχου σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δραστικές ουσίες της μονοθεραπείας.

Το Twynsta έδειξε δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος των  $-21,8/-16,5$  mmHg (40 mg/5 mg),  $-22,1/-18,2$  mmHg (80 mg/5 mg),  $-24,7/-20,2$  mmHg (40 mg/10 mg) και  $-26,4/-20,1$  mmHg (80 mg/10 mg). Η μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης  $< 90$  mmHg επιτεύχθηκε στο 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% των ασθενών αντίστοιχα. Οι τιμές προσαρμόζονται για την τιμή βάσης και χώρα.

Η πλειοψηφία της αντιυπερτασικής δράσης επιτεύχθηκε μέσα σε 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε ένα υποσύνολο 1.050 ασθενών με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση ( $\Delta\text{ΑΠ} \geq 100$  mmHg) το 32,7-51,8% ανταποκρίθηκαν επαρκώς σε μονοθεραπεία είτε με τελμισαρτάνη είτε με αμλοδιπίνη. Οι παρατηρούμενες μέσες μεταβολές στη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση με μια θεραπεία συνδυασμού που περιέχει αμλοδιπίνη 5 mg ( $-22,2/-17,2$  mmHg με 40 mg/5 mg·  $-22,5/-19,1$  mmHg με 80 mg/5 mg) ήταν συγκρίσιμες με ή μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται με αμλοδιπίνη

10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) και συσχετίστηκαν με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά οιδήματος (1,4% με 40 mg/5 mg·0,5% με 80 mg/5 mg 17,6% με αμλοδιπίνη 10 mg).

Αυτόματη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης που πραγματοποιήθηκε σε ένα υποσύνολο των 562 ασθενών επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα που εμφανίστηκαν με τις μειώσεις της εντός-κλινικής συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σταθερά καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου των 24 ωρών.

Σε μια επακόλουθη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 1.097 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 5 mg έλαβαν Twynsta (40 mg/5 mg ή 80 mg/5 mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (5 mg ή 10 mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερος και από τις δύο δόσεις μονοθεραπείας με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg με 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg έναντι -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg) και επιτεύχθηκαν υψηλότερα ποσοστά ελέγχου διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες (56,7%, 63,8% με 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg έναντι 42%, 56,7% με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg). Τα ποσοστά οιδήματος ήταν σημαντικά χαμηλότερα με 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg σε σύγκριση με αμλοδιπίνη 10 mg (4,4% έναντι 24,9%, αντίστοιχα).

Σε μια άλλη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 947 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 10 mg έλαβαν Twynsta (40 mg/10 mg ή 80 mg/10 mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (10 mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερος από τη μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg με 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg έναντι -7,4/-6,5 mmHg με αμλοδιπίνη 10 mg) και επιτεύχθηκαν υψηλότερα ποσοστά φυσιολογικής διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία (63,7%, 66,5% με 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg έναντι 51,1% με αμλοδιπίνη 10 mg).

Σε δύο αντίστοιχες ανοικτές μακροχρόνιες επακόλουθες μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν για επιπλέον 6 μήνες η δράση του Twynsta διατηρήθηκε κατά την περίοδο της δοκιμής. Επιπρόσθετα φάνηκε ότι ορισμένοι ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί επαρκώς με Twynsta 40 mg/10 mg είχαν πρόσθετη μείωση αρτηριακής πίεσης με τιτλοποίηση σε Twynsta 80 mg/10 mg.

Η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με Twynsta στο κλινικό πρόγραμμα μελετών ήταν χαμηλή με μόνο το 12,7% των ασθενών σε θεραπεία να εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν περιφερικό οίδημα και ζάλη, βλέπε επίσης παράγραφο 4.8. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν σε συμφωνία με αυτές που αναμένονταν από τα προφίλ ασφαλείας των συστατικών τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη. Δεν παρατηρήθηκαν νέες ή πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα συμβάντα που σχετίζονται με οίδημα (περιφερικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα και οίδημα) ήταν σταθερά χαμηλότερα σε ασθενείς που έλαβαν Twynsta σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν αμλοδιπίνη 10 mg. Στη δοκιμή του παραγοντικού σχεδιασμού τα ποσοστά του οιδήματος ήταν 1,3% με Twynsta 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg, 8,8% με Twynsta 40 mg/10 mg και 80 mg/10 mg και 18,4% με αμλοδιπίνη 10 mg. Σε ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί με αμλοδιπίνη 5 mg τα ποσοστά οιδήματος ήταν 4,4% για το 40 mg/5 mg και 80 mg/5 mg και 24,9% για την αμλοδιπίνη 10 mg.

Η αντιυπερτασική δράση του Twynsta ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο και ήταν παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.

Το Twynsta δεν έχει μελετηθεί σε άλλον πληθυσμό ασθενών πέραν της υπέρτασης. Η τελμισαρτάνη έχει μελετηθεί σε μια μεγάλη μελέτη εκβάσεων σε 25.620 ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (ONTARGET). Η αμλοδιπίνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσπαστική στηθάγχη και καταγεγραμμένη με αγγειογραφία στεφανιαία νόσο.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Twynsta σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Φαρμακοκινητική του σταθερού συνδυασμού δόσεων

Το ποσοστό και η έκταση της απορρόφησης του Twynsta είναι ισοδύναμα με τη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης όταν χορηγούνται ως μεμονωμένα δισκία.

### Απορρόφηση

Η απορρόφηση της τελμισαρτάνης είναι ταχεία παρόλο που η ποσότητα που απορροφάται ποικίλλει. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για την τελμισαρτάνη είναι περίπου 50%. Όταν η τελμισαρτάνη λαμβάνεται με τροφή, η μείωση της περιοχής κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου ( $AUC_{0-\infty}$ ) της τελμισαρτάνης ποικίλλει από περίπου 6%, (δόση 40 mg) έως 19% (δόση 160 mg). 3 ώρες μετά τη χορήγηση, οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι παρόμοιες είτε το telmisartan λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας είτε με τροφή.

Μετά από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλά με μέγιστα επίπεδα στο αίμα 6-12 ώρες μετά τη χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έχει υπολογισθεί ότι είναι μεταξύ 64 και 80%. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής.

### Κατανομή

Η τελμισαρτάνη δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό βαθμό (>99,5%), κυρίως με τη λευκωματίνη και την άλφα-1όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ( $V_{dss}$ ) είναι περίπου 500 λίτρα.

Ο όγκος κατανομής της αμλοδιπίνης είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι περίπου το 97,5% της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υπερτασικούς ασθενείς.

### Βιομετασχηματισμός

Η τελμισαρτάνη μεταβολίζεται μέσω σύζευξης στο γλυκουρονίδιο της μητρικής ουσίας. Δεν έχει εμφανισθεί φαρμακολογική δραστηριότητα του προϊόντος της σύζευξης.

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς (περίπου 90%) από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες.

### Αποβολή

Η τελμισαρτάνη χαρακτηρίζεται από διεκθετική φαρμακοκινητική πτώση με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή >20 ώρες. Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος ( $C_{max}$ ) και, σε μικρότερη έκταση, η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC), αυξάνονται δυσανάλογα με τη δόση. Δεν υπάρχει απόδειξη κλινικά σχετικής συσσώρευσης τελμισαρτάνης λαμβανόμενης στη συνιστώμενη δόση. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος ήταν υψηλότερες στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, χωρίς ανάλογη επίδραση στην αποτελεσματικότητα.

Μετά από του στόματος (και ενδοφλέβια) χορήγηση, η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά με τα κόπρανα, κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η αθροιστική νεφρική απέκκριση είναι <1% της δόσης. Η συνολική κάθαρση του πλάσματος ( $Cl_{tot}$ ) είναι υψηλή (περίπου 1.000 ml/min) σε σύγκριση με τη ροή του αίματος του ήπατος (περίπου 1.500 ml/min).

Η αποβολή της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή περίπου 30 έως 50 ώρες σε συνάρτηση με χορήγηση μία φορά την ημέρα. Τα επίπεδα πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για

7-8 ημέρες. Το δέκα τοις εκατό της αρχικής αμλοδιπίνης και 60% των μεταβολιτών της αμλοδιπίνης απεκκρίνονται στα ούρα.

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η μικρή μείωση στην AUC για την τελμισαρτάνη δεν αναμένεται να προκαλέσει μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Δεν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ των δόσεων και των επιπέδων πλάσματος. Η  $C_{max}$  και σε μικρότερο βαθμό η AUC αυξάνονται δυσανάλογα σε δόσεις άνω των 40 mg.

Η αμλοδιπίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικία κάτω των 18 ετών)

Δεν είναι διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

#### Φύλο

Παρατηρήθηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις πλάσματος της τελμισαρτάνης, με  $C_{max}$  και AUC να είναι περίπου 3 και 2 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, σε γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

#### Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της τελμισαρτάνης δε διαφέρει σε νεαρούς και ηλικιωμένους ασθενείς. Ο χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων πλάσματος της αμλοδιπίνης είναι παρόμοιος σε ηλικιωμένα και νεότερα άτομα. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η κάθαρση αμλοδιπίνης έχει τάση να φθίνει με επακόλουθες αυξήσεις στην AUC και στο χρόνο ημίσειας ζωής για αποβολή.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, παρατηρήθηκε διπλασιασμός των συγκεντρώσεων πλάσματος της τελμισαρτάνης. Παρ'όλα αυτά, παρατηρήθηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υφίστανται αιμοκάθαρση. Η τελμισαρτάνη συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια και δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιαπίδυση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία έδειξαν μια αύξηση στην απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης έως σχεδόν 100%. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της τελμισαρτάνης δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια έχουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης με επακόλουθη αύξηση περίπου 40-60% στην AUC.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Καθώς τα μη κλινικά προφίλ τοξικότητας της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης δεν αλληλεπικαλύπτονται, δεν αναμενόταν επιδείνωση της τοξικότητας για το συνδυασμό. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε μια υποχρόνια (13 εβδομάδων) μελέτη τοξικολογίας σε αρουραίους, στους οποίους τα επίπεδα των δόσεων 3,2/0,8, 10/2,5 και 40/10 mg/kg της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης εξετάστηκαν.

Παρακάτω αναφέρονται προκλινικά δεδομένα για τα συστατικά του σταθερού συνδυασμού δόσεων.

#### Τελμισαρτάνη

Σε προκλινικές μελέτες ασφάλειας, δόσεις που προκαλούν έκθεση συγκρίσιμη με αυτή του κλινικού θεραπευτικού εύρους προκάλεσαν μείωση στις παραμέτρους της σειράς των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), μεταβολές στην αιμοδυναμική των νεφρών (αύξηση της ουρίας αζώτου αίματος και της κρεατινίνης), καθώς και αυξημένο κάλιο ορού σε νορμοτασικά ζώα. Σε σκύλους, παρατηρήθηκαν διάταση και ατροφία των νεφρικών σωληναρίων. Επίσης

διαπιστώθηκε σε αρουραίους και σκύλους βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου (διάβρωση, έλκη ή φλεγμονή). Αυτές οι φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, γνωστές από προκλινικές μελέτες με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, προλήφθηκαν με από του στόματος αλατούχα συμπληρώματα. Σε αμφότερα τα είδη, παρατηρήθηκαν αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και υπερτροφία/υπερπλασία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων. Αυτές οι μεταβολές, επίσης φαινόμενο «κλάσης» των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και άλλων ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία. Δεν παρατηρήθηκε ξεκάθαρη ένδειξη τερατογόνου επιδράσεως, ωστόσο σε τοξικά επίπεδα δόσης της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκε επίδραση στη μεταγενετική ανάπτυξη του απόγονου όπως χαμηλό βάρος σώματος και καθυστερημένο άνοιγμα οφθαλμών. Δεν υπήρχαν στοιχεία μεταλλαξιογένεσης και σχετική κλαστογόνος δραστηριότητα σε *in vitro* μελέτες και δεν υπήρχαν στοιχεία καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια.

### Αμλοδιπίνη

#### *Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα*

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και ποντικούς έχουν καταδείξει καθυστερημένη ημερομηνία τοκετού, παρατεταμένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση των νεογνών σε δόσεις περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση με βάση mg/kg.

#### *Μείωση της γονιμότητας*

Δεν υπήρχε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν από του στόματος μηλεϊνική αμλοδιπίνη (οι αρσενικοί για 64 ημέρες και οι θηλυκοί για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις έως 10 mg αμλοδιπίνης/kg/ημέρα (περίπου 8 φορές\* τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 10 mg/ημέρα σε μια βάση των mg/m<sup>2</sup>).

Σε μια άλλη μελέτη σε αρουραίους στην οποία αρσενικοί αρουραίοι έλαβαν βεσιλική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση με βάση mg/kg, εντοπίστηκε μειωμένη ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη και τεστοστερόνη στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό των ώριμων σπερματιδίων και κυττάρων Sertoli.

#### *Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση*

Αρουραίοι και ποντικοί που έλαβαν αμλοδιπίνη στη διατροφή για δύο χρόνια, σε συγκεντρώσεις υπολογισμένες να παρέχουν επίπεδα ημερήσιας δόσης 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg/ημέρα δεν έδειξαν στοιχεία καρκινογένεσης. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς, παρόμοια με, και για τους αρουραίους, διπλάσια από,\* τη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση των 10 mg σε μια βάση των mg/m<sup>2</sup>) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους ποντικούς, αλλά όχι για τους αρουραίους. Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης δεν αποκάλυψαν σχετιζόμενες με το φάρμακο ενέργειες σε επίπεδο γονιδίου ή χρωμοσώματος.

\*Με βάση βάρος ασθενούς 50 kg

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ανυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου  
Κυανό (E133)  
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Στεατικό μαγνήσιο  
Αμυλο αραβοσίτου  
Μεγλουμίνη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Ποβιδόνη K25

Προζελατινοποιημένο άμυλο (παρασκευασμένο από άμυλο αραβοσίτου)  
Υδροξείδιο του νατρίου  
Σορβιτόλη (E420)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Αφαιρέστε τα δισκία από την κυψέλη μόνο αμέσως πριν τη λήψη.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (PA/Al/PVC/Al) σε μια συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56, 98 δισκία ή διάτρητες μιας μονάδας δόσης κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (PA/Al/PVC/Al) σε μια συσκευασία που περιέχει 30 x 1, 90 x 1 δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 07 Οκτωβρίου 2010  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Αυγούστου 2015



## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ – 40 mg/5 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 40 mg/5 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνης και 5 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει σορβιτόλη (E420).  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΣΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 360 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 90 x 1 ΔΙΣΚΙΩΝ) ΣΕ ΔΕΣΜΗ – ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX - 40 mg/5 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 40 mg/5 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνη και 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει σορβιτόλη (E420).  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσυσκευασία: 360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/648/007 (360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΤΩΝ 360 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 90 x 1 ΔΙΣΚΙΩΝ) – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX – 40 mg/5 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 40 mg/5 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνη και 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει σορβιτόλη (E420).  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

90 δισκία  
Μέρος της πολυσυσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/648/007 (360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**Blister των 7 δισκίων – 40 mg/5 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 40 mg/5 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**Blister μιας μονάδας δόσης των 10 δισκίων – 40 mg/5 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 40 mg/5 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ – 40 mg/10 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 40 mg/10 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνης και 10 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει σορβιτόλη (E420).  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.



**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΣΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 360 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 90 x 1 ΔΙΣΚΙΩΝ) ΣΕ ΔΕΣΜΗ – ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX - 40 mg/10 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 40 mg/10 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνη και 10 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει σορβιτόλη (E420).  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσυσσκευασία: 360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/648/014 (360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΤΩΝ 360 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 90 x 1 ΔΙΣΚΙΩΝ) – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX – 40 mg/10 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 40 mg/10 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνη και 10 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει σορβιτόλη (E420).  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

90 δισκία  
Μέρος της πολυσυσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/648/014 (360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**Blister των 7 δισκίων – 40 mg/10 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 40 mg/10 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**Blister μιας μονάδας δόσης των 10 δισκίων – 40 mg/10 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 40 mg/10 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ – 80 mg/5 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 80 mg/5 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνης και 5 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει σορβιτόλη (E420).  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΣΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 360 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 90 x 1 ΔΙΣΚΙΩΝ) ΣΕ ΔΕΣΜΗ – ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX - 80 mg/5 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 80 mg/5 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνη και 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει σορβιτόλη (E420).  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσυσκευασία: 360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/648/021 (360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΤΩΝ 360 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 90 x 1 ΔΙΣΚΙΩΝ) – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX – 80 mg/5 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 80 mg/5 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνη και 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει σορβιτόλη (E420).  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

90 δισκία  
Μέρος της πολυσυσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/648/021 (360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**Blister των 7 δισκίων – 80 mg/5 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 80 mg/5 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**Blister μιας μονάδας δόσης των 10 δισκίων – 80 mg/5 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 80 mg/5 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ – 80 mg/10 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 80 mg/10 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνης και 10 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει σορβιτόλη (E420).  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΣΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 360 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 90 x 1 ΔΙΣΚΙΩΝ) ΣΕ ΔΕΣΜΗ – ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX - 80 mg/10 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 80 mg/10 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνη και 10 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει σορβιτόλη (E420).  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσυσκευασία: 360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/648/028 (360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΤΩΝ 360 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 90 x 1 ΔΙΣΚΙΩΝ) – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX – 80 mg/10 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 80 mg/10 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνη και 10 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει σορβιτόλη (E420).  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

90 δισκία  
Μέρος της πολυσυσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/648/028 (360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**Blister των 7 δισκίων – 80 mg/10 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 80 mg/10 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**Blister μιας μονάδας δόσης των 10 δισκίων – 80 mg/10 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Twynsta 80 mg/10 mg δισκία  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**  
**Twynsta 40 mg/5 mg δισκία**  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

- 1 Τι είναι το Twynsta και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Twynsta
- 3 Πώς να πάρετε το Twynsta
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσετε το Twynsta
- 6 Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

**1. Τι είναι το Twynsta και ποια είναι η χρήση του**

Τα δισκία Twynsta περιέχουν δύο δραστικές ουσίες που ονομάζονται τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη. Και οι δύο αυτές ουσίες βοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής σας πίεσης:

- Η τελμισαρτάνη ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται «ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II». Η αγγειοτενσίνη II είναι μια ουσία παραγόμενη στο σώμα, η οποία προκαλεί στένωση των αιμοφόρων αγγείων, κατά συνέπεια αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Η τελμισαρτάνη δρα εμποδίζοντας τη δράση της αγγειοτενσίνης II.
- Η αμλοδιπίνη ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται «αναστολείς διαύλων ασβεστίου». Η αμλοδιπίνη εμποδίζει τη μετακίνηση του ασβεστίου στο τοίχωμα του αιμοφόρου αγγείου, πράγμα το οποίο εμποδίζει τη στένωση των αιμοφόρων αγγείων.

Αυτό σημαίνει ότι και οι δύο αυτές δραστικές ουσίες συνεργάζονται με σκοπό να βοηθήσουν τη διακοπή της στένωσης των αιμοφόρων αγγείων. Ως αποτέλεσμα, τα αιμοφόρα αγγεία χαλαρώνουν και η αρτηριακή πίεση μειώνεται.

**Το Twynsta χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης**

- σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς μόνο με την αμλοδιπίνη
- σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ήδη τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία και οι οποίοι επιθυμούν να λαμβάνουν αντ'αυτού τις ίδιες δόσεις σε ένα δισκίο για διευκόλυνση.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση, εάν δε θεραπευθεί, μπορεί να βλάψει τα αιμοφόρα αγγεία σε διάφορα όργανα, πράγμα το οποίο μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς σε κίνδυνο σοβαρών συμβάντων όπως καρδιακή προσβολή, καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο ή τύφλωση. Η υψηλή αρτηριακή πίεση συνήθως δεν έχει συμπτώματα προτού δημιουργηθούν οι βλάβες. Οπότε, είναι σημαντική η τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης προκειμένου να διαπιστώνεται εάν είναι εντός των φυσιολογικών ορίων.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Twynsta

### Μην πάρετε το Twynsta

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τελμισαρτάνη ή την αμιλοδιπίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα φάρμακα του τύπου της διυδροπυριδίνης (ένας τύπος αναστολέα διαύλων ασβεστίου)
- εάν είστε έγκυος πάνω από 3 μήνες. (Είναι επίσης προτιμότερο να αποφεύγεται το Twynsta στην αρχή της κύησης – βλ. παράγραφο «Κύηση»)
- εάν έχετε σοβαρά προβλήματα με το ήπαρ σας ή απόφραξη των χοληφόρων (προβλήματα με τη ροή της χολής από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη)
- εάν έχετε στένωση αορτικής βαλβίδας (αορτική στένωση) ή καρδιογενή καταπληξία (μια κατάσταση όπου η καρδιά σας δεν μπορεί να παρέχει αρκετό αίμα στο σώμα).
- εάν πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια μετά από καρδιακή προσβολή.
- εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλισκιρένη.

Αν κάτι από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, να ειδοποιήσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν να λάβετε το Twynsta.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Twynsta εάν πάσχετε ή εάν είχατε ποτέ εμφανίσει κάποια από τις ακόλουθες καταστάσεις ή νόσους:

- Νεφρική νόσο ή μεταμόσχευση νεφρού
- Στένωση των αιμοφόρων αγγείων σε έναν ή και στους δύο νεφρούς (στένωση νεφρικής αρτηρίας)
- Ηπατική νόσο
- Καρδιακό πρόβλημα
- Υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης (τα οποία οδηγούν σε κατακράτηση ύδατος και άλατος στο σώμα σε συνδυασμό με διαταραχή της ισορροπίας διαφόρων ιχνοστοιχείων του αίματος)
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), πιθανόν να συμβεί εάν έχετε αφυδατωθεί (εκτεταμένη απώλεια υγρών του σώματος) ή έχετε έλλειψη άλατος λόγω διουρητικής αγωγής («φάρμακα που προκαλούν αυξημένη ποσότητα ούρων»), δίαιτα χαμηλή σε άλατα, διάρροια ή έμετος
- Αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα σας
- Διαβήτη
- Στένωση της αορτής
- Θωρακικό άλγος σχετιζόμενο με την καρδιά ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας ή με ελάχιστη προσπάθεια (ασταθή στηθάγχη)
- Καρδιακή προσβολή μέσα στις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Twynsta:

- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
  - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη ), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
  - αλισκιρένηΟ ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα. Βλέπε επίσης «Μην πάρετε το Twynsta».
- εάν είστε ηλικιωμένος(η) και η δόση σας χρειάζεται να αυξηθεί.

Σε περίπτωση χειρουργείου ή αναισθησίας, θα πρέπει να αναφέρετε στον γιατρό σας ότι λαμβάνετε Twynsta.

## Παιδιά και έφηβοι

Το Twynsta δε συνιστάται σε παιδιά και εφήβους έως την ηλικία των 18 ετών.

## Άλλα φάρμακα και Twynsta

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί να διακόψετε τη λήψη ενός από τα φάρμακα. Αυτό αφορά ιδιαίτερα στα φάρμακα που αναφέρονται στον παρακάτω κατάλογο:

- Φάρμακα που περιέχουν λίθιο και χρησιμοποιούνται για την αγωγή κάποιων μορφών κατάθλιψης.
- Φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στο αίμα όπως υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά (συγκεκριμένα «φάρμακα που προκαλούν αυξημένη ποσότητα ούρων»).
- Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.
- Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλυσικρίνη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Twynsta» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις».
- ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ιβουπροφαίνη), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (π.χ. κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και το αντιβιοτικό τριμεθοπρίμη.
- Ριφαμπικίνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικά).
- Υπερικό/βαλσαμόχορτο.
- Δαντρολένιο (έγχυση για σοβαρές διαταραχές της σωματικής θερμοκρασίας).
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να αλλάξουν τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το ανοσοποιητικό σας σύστημα (π.χ. σιρόλιμους, τεμσιρόλιμους και εβερόλιμους).
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον HIV/AIDS (π.χ. ριτοναβίρη) ή για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοκοναζόλη).
- Διλτιαζέμη (φάρμακο για την καρδιά).
- Σιμβαστατίνη για τη θεραπεία των αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης.
- Διγοξίνη.

Όπως και με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, η δράση του Twynsta μπορεί να μειωθεί όταν λαμβάνετε ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ιβουπροφαίνη) ή κορτικοστεροειδή.

Το Twynsta μπορεί να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή φαρμάκων με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης (π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά).

## Το Twynsta με τροφή και ποτό

Η χαμηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να επιδεινωθεί από τα οινοπνευματώδη. Αυτό μπορεί να σας εμφανισθεί με τη μορφή ζάλης κατά την έγερση.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ και το γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να καταναλώνονται όταν παίρνετε Twynsta. Αυτό οφείλεται στο ότι το γκρέιπφρουτ και ο χυμός γκρέιπφρουτ μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα στο αίμα του δραστικού συστατικού αμλοδιπίνη σε ορισμένους ασθενείς και μπορεί να αυξήσουν την αντιυπερτασική δράση του Twynsta.

## Κύηση και θηλασμός

### Κύηση

Θα πρέπει να αναφέρετε στον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Κανονικά, ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει να σταματήσετε να λαμβάνετε το Twynsta προτού μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι κυοφορείτε και θα σας συμβουλεύσει να λάβετε άλλο φάρμακο αντί του Twynsta. Το Twynsta δε συνιστάται στην αρχή της κύησης και δε θα πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε έγκυος πάνω από 3 μήνες, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο

βρέφος σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά τον τρίτο μήνα της κύησης.

### **Θηλασμός**

Η αμλοδιπίνη έχει καταδειχθεί ότι περνάει στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή πρόκειται να ξεκινήσετε το θηλασμό. Το Twynsta δε συνιστάται σε μητέρες οι οποίες θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει εναλλακτική θεραπεία για εσάς εάν επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το βρέφος σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μερικά άτομα μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως απώλεια των αισθήσεων, υπνηλία, ζάλη ή αίσθημα περιδίνησης (ίλιγγος) κατά τη διάρκεια θεραπείας για υπέρταση. Εάν εμφανίσετε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

### **Το Twynsta περιέχει σορβιτόλη**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 168,64 mg σορβιτόλης σε κάθε δισκίο.

### **Το Twynsta περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Twynsta**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο την ημέρα. Προσπαθήστε να λαμβάνετε το δισκίο την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αφαιρέστε το δισκίο Twynsta από τη συσκευασία κυψέλης αμέσως πριν τη λήψη.

Μπορείτε να λαμβάνετε το Twynsta με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται με νερό ή άλλο μη αλκοολούχο ποτό.

Εάν το ήπαρ σας δε λειτουργεί σωστά, η συνήθης δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει ένα δισκίο των 40 mg/5 mg ή ένα δισκίο των 40 mg/10 mg την ημέρα.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Twynsta από την κανονική**

Εάν τυχαία λάβετε μεγάλο αριθμό δισκίων, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό, ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου σε σας. Μπορεί να εμφανίσετε χαμηλή αρτηριακή πίεση και ταχύ καρδιακό ρυθμό. Έχουν επίσης παρατηρηθεί βραδύς καρδιακός ρυθμός, ζάλη, μειωμένη νεφρική λειτουργία συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας, μεγάλης έντασης και διάρκειας χαμηλή αρτηριακή πίεση συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας και θάνατος.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Twynsta**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, λάβετε τη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και κατόπιν συνεχίστε όπως προηγουμένως. Αν δεν πάρετε το δισκίο μία ημέρα, πάρτε την κανονική δόση την επόμενη ημέρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Twynsta**

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το Twynsta κάθε μέρα μέχρι ο γιατρός σας πει διαφορετικά. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Twynsta είναι πολύ δυνατή ή πολύ αδύναμη, μιλήστε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και να χρειάζονται άμεση ιατρική παρακολούθηση**

Θα πρέπει να επισκεφθείτε τον γιατρό σας άμεσα εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα:

Σήψη (συχνά αποκαλούμενη «δηλητηρίαση αίματος», είναι μια σοβαρή μόλυνση ολόκληρου του σώματος με υψηλό πυρετό και αίσθημα σοβαρής αδιαθεσίας), ταχεία διόγκωση του δέρματος και των βλεννογόνων (αγγειοοίδημα)· αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους) αλλά είναι εξαιρετικά σοβαρές και οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη λήψη του φαρμάκου και να επισκεφθούν τον γιατρό τους άμεσα. Εάν αυτές οι επιδράσεις δεν αντιμετωπιστούν, μπορεί να έχουν μοιραία έκβαση. Αυξημένη εμφάνιση σήψης έχει παρατηρηθεί μόνο με την τελμισαρτάνη, παρόλα αυτά δεν μπορεί να αποκλεισθεί για το Twynsta.

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)**

Ζάλη, διόγκωση αστραγάλου (οίδημα).

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)**

Υπνηλία, ημικρανία, πονοκέφαλος, μυρμηγκιασμα ή αιμωδία των χεριών ή των ποδιών, αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος), χαμηλός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών (επίγνωση του καρδιακού ρυθμού σας), χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), ζάλη κατά την έγερση (ορθοστατική υπόταση), έξαψη, βήχας, πόνος στο στομάχι (κοιλιακό άλγος), διάρροια, αίσθημα ασθενείας (ναυτία), κνησμός, αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκός πόνος, ανικανότητα απόκτησης στύσης, αδυναμία, θωρακικός πόνος, κόπωση, οίδημα, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

#### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

Λοίμωξη της ουροδόχου κύστης, αίσθημα θλίψης (κατάθλιψη), αίσθημα ανησυχίας, απύνια, λιποθυμία, βλάβη των νεύρων στα χέρια και τα πόδια, μειωμένη αίσθηση αφής, διαταραχές στη γείση, τρόμος, έμετος, διόγκωση ούλων, κοιλιακή δυσφορία, ξηροστομία, έκζεμα (μια διαταραχή του δέρματος), ερυθρότητα δέρματος, εξάνθημα, οσφυαλγία, πόνος κάτω άκρου, αυξημένη ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της νύχτας, αίσθημα αδιαθεσίας (αίσθημα κακουχίας), αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα.

#### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους)**

Προοδευτική δημιουργία ουλής στον ιστό των πνευμόνων [διάμεση πνευμονοπάθεια (κυρίως πνευμονία του διάμεσου ιστού και πνευμονία με περίσσεια ηωσινοφίλων)]

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με τα συστατικά τελμισαρτάνη ή αμλοδιπίνη και μπορεί να συμβούν επίσης με το Twynsta:

#### Τελμισαρτάνη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο τελμισαρτάνη οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)**

Ουρολοιμώξεις, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. πονόλαιμος, φλεγμονώδεις κόλποι, κοινό κρυολόγημα), ανεπάρκεια σε ερυθροκύτταρα (αναιμία), υψηλά επίπεδα

καλίου στο αίμα, λαχάνιασμα, μετεωρισμός, αυξημένη εφίδρωση, βλάβη νεφρών συμπεριλαμβανομένης ξαφνικής ανικανότητας λειτουργίας των νεφρών, αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης.

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

Αύξηση συγκεκριμένων λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), αλλεργική αντίδραση (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, δυσκολία αναπνοής, συριγμός, οίδημα προσώπου ή χαμηλή αρτηριακή πίεση), χαμηλά επίπεδα σακχάρου του αίματος (σε διαβητικούς ασθενείς), διαταραγμένη όραση, γρήγορος καρδιακός ρυθμός, διαταραχές στομάχου, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, εξάνθημα (κνίδωση), φαρμακευτικό εξάνθημα, φλεγμονή των τενόντων, γριππώδης συνδρομή (για παράδειγμα μυϊκό άλγος, αίσθημα αδιαθεσίας), μειωμένη αιμοσφαιρίνη (μια πρωτεΐνη του αίματος), αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης φωσφοκινάσης στο αίμα.

Οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος και διαταραχής ήπατος από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αμλοδιπίνη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο αμλοδιπίνη οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)**

Αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου, διάρροια, δυσκοιλιότητα, οπτικές διαταραχές, διπλή όραση, οίδημα του αστραγάλου.

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)**

Μεταβολές διάθεσης, διαταραγμένη όραση, κωδωνισμός στα αυτιά, λαχάνιασμα, φτάρνισμα/καταρροή, απώλεια μαλλιών, ασυνήθιστοι μώλωπες και αιμορραγία (βλάβη ερυθροκυττάρων), αποχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, δυσκολία αποβολής ούρων, αυξημένη ανάγκη διούρησης ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας, αύξηση μεγέθους ανδρικών μαστών, πόνος, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους.

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

Σύγχυση.

**Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους)**

Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (λευκοπενία), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), αλλεργική αντίδραση (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, δυσκολία αναπνοής, συριγμός, οίδημα του προσώπου ή χαμηλή αρτηριακή πίεση), περίσσεια σακχάρων στο αίμα, μη ελεγχόμενες καταστάσεις δεσμιδώσεων ή αντανακλαστικών κινήσεων, καρδιακή προσβολή, ανώμαλος καρδιακός ρυθμός, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, φλεγμονώδες πάγκρεας, φλεγμονή του κοιλιακού τοιχώματος (γαστρίτιδα), ηπατική φλεγμονή, κιτρινισμός του δέρματος (ίκτερος), αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων με ίκτερο, ταχύ οίδημα δέρματος και βλεννογόνων (αγγειοοίδημα), σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, εξάνθημα (κνίδωση), σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με φλυκταινώδη εξανθήματα του δέρματος και των βλεννογόνων μεμβρανών (αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson), αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο, αυξημένη μυϊκή ένταση.

**Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):**

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με φλυκταινώδη εξανθήματα του δέρματος και των βλεννογόνων μεμβρανών (τοξική επιδερμική νεκρόλυση).



### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Twynsta**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Αφαιρέστε το δισκίο Twynsta από την κυψέλη μόνο αμέσως πριν τη λήψη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Twynsta**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η τελμισαρτάνη και η αμιλοδιπίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνης και 5 mg αμιλοδιπίνης (ως αμιλοδιπίνη βεσυλική).
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου, κυανό (E133), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), στεατικό μαγνήσιο, άμυλο αραβοσίτου, μεγλουμίνη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη K25, προζελατινοποιημένο άμυλο παρασκευασμένο από άμυλο αραβοσίτου, υδροξείδιο του νατρίου (βλ. παράγραφο 2), σορβιτόλη (E420) (βλ. παράγραφο 2).

### **Εμφάνιση του Twynsta και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα δισκία Twynsta 40 mg/5 mg είναι μπλε και άσπρα, ωοειδούς σχήματος με δύο στρώσεις μήκους περίπου 14 mm, στα οποία είναι χαραγμένος ο κωδικός του προϊόντος A1 και το λογότυπο της εταιρείας στην άσπρη στρώση.

Το Twynsta διατίθεται σε μία συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56, 98 δισκία σε κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου ή που περιέχει 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονής δόσης αλουμινίου/αλουμινίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**  
Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**Παρασκευαστής**  
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**  
**Twynsta 40 mg/10 mg δισκία**  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

- 1 Τι είναι το Twynsta και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Twynsta
- 3 Πώς να πάρετε το Twynsta
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσετε το Twynsta
- 6 Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

**1. Τι είναι το Twynsta και ποια είναι η χρήση του**

Τα δισκία Twynsta περιέχουν δύο δραστικές ουσίες που ονομάζονται τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη. Και οι δύο αυτές ουσίες βοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής σας πίεσης:

- Η τελμισαρτάνη ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται «ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II». Η αγγειοτενσίνη II είναι μια ουσία παραγόμενη στο σώμα, η οποία προκαλεί στένωση των αιμοφόρων αγγείων, κατά συνέπεια αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Η τελμισαρτάνη δρα εμποδίζοντας τη δράση της αγγειοτενσίνης II.
- Η αμλοδιπίνη ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται «αναστολείς διαύλων ασβεστίου». Η αμλοδιπίνη εμποδίζει τη μετακίνηση του ασβεστίου στο τοίχωμα του αιμοφόρου αγγείου, πράγμα το οποίο εμποδίζει τη στένωση των αιμοφόρων αγγείων.

Αυτό σημαίνει ότι και οι δύο αυτές δραστικές ουσίες συνεργάζονται με σκοπό να βοηθήσουν τη διακοπή της στένωσης των αιμοφόρων αγγείων. Ως αποτέλεσμα, τα αιμοφόρα αγγεία χαλαρώνουν και η αρτηριακή πίεση μειώνεται.

**Το Twynsta χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης**

- σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς μόνο με την αμλοδιπίνη
- σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ήδη τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία και οι οποίοι επιθυμούν να λαμβάνουν αντ'αυτού τις ίδιες δόσεις σε ένα δισκίο για διευκόλυνση.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση, εάν δε θεραπευθεί, μπορεί να βλάψει τα αιμοφόρα αγγεία σε διάφορα όργανα, πράγμα το οποίο μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς σε κίνδυνο σοβαρών συμβάντων όπως καρδιακή προσβολή, καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο ή τύφλωση. Η υψηλή αρτηριακή πίεση συνήθως δεν έχει συμπτώματα προτού δημιουργηθούν οι βλάβες. Οπότε, είναι σημαντική η τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης προκειμένου να διαπιστώνεται εάν είναι εντός των φυσιολογικών ορίων.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Twynsta

### Μην πάρετε το Twynsta

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τελμισαρτάνη ή την αμιλοδιπίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα φάρμακα του τύπου της διυδροπυριδίνης (ένας τύπος αναστολέα διαύλων ασβεστίου)
- εάν είστε έγκυος πάνω από 3 μήνες. (Είναι επίσης προτιμότερο να αποφεύγεται το Twynsta στην αρχή της κύησης – βλ. παράγραφο «Κύηση»)
- εάν έχετε σοβαρά προβλήματα με το ήπαρ σας ή απόφραξη των χοληφόρων (προβλήματα με τη ροή της χολής από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη)
- εάν έχετε στένωση αορτικής βαλβίδας (αορτική στένωση) ή καρδιογενή καταπληξία (μια κατάσταση όπου η καρδιά σας δεν μπορεί να παρέχει αρκετό αίμα στο σώμα).
- εάν πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια μετά από καρδιακή προσβολή.
- εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλισκιρένη.

Αν κάτι από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, να ειδοποιήσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν να λάβετε το Twynsta.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Twynsta εάν πάσχετε ή εάν είχατε ποτέ εμφανίσει κάποια από τις ακόλουθες καταστάσεις ή νόσους:

- Νεφρική νόσο ή μεταμόσχευση νεφρού
- Στένωση των αιμοφόρων αγγείων σε έναν ή και στους δύο νεφρούς (στένωση νεφρικής αρτηρίας)
- Ηπατική νόσο
- Καρδιακό πρόβλημα
- Υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης (τα οποία οδηγούν σε κατακράτηση ύδατος και άλατος στο σώμα σε συνδυασμό με διαταραχή της ισορροπίας διαφόρων ιχνοστοιχείων του αίματος)
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), πιθανόν να συμβεί εάν έχετε αφυδατωθεί (εκτεταμένη απώλεια υγρών του σώματος) ή έχετε έλλειψη άλατος λόγω διουρητικής αγωγής («φάρμακα που προκαλούν αυξημένη ποσότητα ούρων»), δίαιτα χαμηλή σε άλατα, διάρροια ή έμετος
- Αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα σας
- Διαβήτη
- Στένωση της αορτής
- Θωρακικό άλγος σχετιζόμενο με την καρδιά ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας ή με ελάχιστη προσπάθεια (ασταθή στηθάγχη)
- Καρδιακή προσβολή μέσα στις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Twynsta:

- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
  - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη ), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
  - αλισκιρένηΟ ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα. Βλέπε επίσης «Μην πάρετε το Twynsta».
- εάν είστε ηλικιωμένος(η) και η δόση σας χρειάζεται να αυξηθεί.

Σε περίπτωση χειρουργείου ή αναισθησίας, θα πρέπει να αναφέρετε στον γιατρό σας ότι λαμβάνετε Twynsta.

## Παιδιά και έφηβοι

Το Twynsta δε συνιστάται σε παιδιά και εφήβους έως την ηλικία των 18 ετών.

## Άλλα φάρμακα και Twynsta

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί να διακόψετε τη λήψη ενός από τα φάρμακα. Αυτό αφορά ιδιαίτερα στα φάρμακα που αναφέρονται στον παρακάτω κατάλογο:

- Φάρμακα που περιέχουν λίθιο και χρησιμοποιούνται για την αγωγή κάποιων μορφών κατάθλιψης.
- Φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στο αίμα όπως υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά (συγκεκριμένα «φάρμακα που προκαλούν αυξημένη ποσότητα ούρων»).
- Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.
- Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλυσικρίνη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Twynsta» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις».
- ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ιβουπροφαίνη), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (π.χ. κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και το αντιβιοτικό τριμεθοπρίμη.
- Ριφαμπικίνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικά).
- Υπερικό/βαλσαμόχορτο.
- Δαντρολένιο (έγχυση για σοβαρές διαταραχές της σωματικής θερμοκρασίας).
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να αλλάξουν τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το ανοσοποιητικό σας σύστημα (π.χ. σιρόλιμους, τεμσιρόλιμους και εβερόλιμους).
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον HIV/AIDS (π.χ. ριτοναβίρη) ή για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοκοναζόλη).
- Διλτιαζέμη (φάρμακο για την καρδιά).
- Σιμβαστατίνη για τη θεραπεία των αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης.
- Διγοξίνη.

Όπως και με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, η δράση του Twynsta μπορεί να μειωθεί όταν λαμβάνετε ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ιβουπροφαίνη) ή κορτικοστεροειδή.

Το Twynsta μπορεί να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή φαρμάκων με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης (π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά).

## Το Twynsta με τροφή και ποτό

Η χαμηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να επιδεινωθεί από τα οινοπνευματώδη. Αυτό μπορεί να σας εμφανισθεί με τη μορφή ζάλης κατά την έγερση.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ και το γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να καταναλώνονται όταν παίρνετε Twynsta. Αυτό οφείλεται στο ότι το γκρέιπφρουτ και ο χυμός γκρέιπφρουτ μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα στο αίμα του δραστικού συστατικού αμλοδιπίνη σε ορισμένους ασθενείς και μπορεί να αυξήσουν την αντιυπερτασική δράση του Twynsta.

## Κύηση και θηλασμός

### Κύηση

Θα πρέπει να αναφέρετε στον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Κανονικά, ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει να σταματήσετε να λαμβάνετε το Twynsta προτού μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι κυοφορείτε και θα σας συμβουλεύσει να λάβετε άλλο φάρμακο αντί του Twynsta. Το Twynsta δε συνιστάται στην αρχή της κύησης και δε θα πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε έγκυος πάνω από 3 μήνες, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο

βρέφος σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά τον τρίτο μήνα της κύησης.

### **Θηλασμός**

Η αμλοδιπίνη έχει καταδειχθεί ότι περνάει στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή πρόκειται να ξεκινήσετε το θηλασμό. Το Twynsta δε συνιστάται σε μητέρες οι οποίες θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει εναλλακτική θεραπεία για εσάς εάν επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το βρέφος σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μερικά άτομα μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως απώλεια των αισθήσεων, υπνηλία, ζάλη ή αίσθημα περιδίνησης (ίλιγγος) κατά τη διάρκεια θεραπείας για υπέρταση. Εάν εμφανίσετε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

### **Το Twynsta περιέχει σορβιτόλη**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 168,64 mg σορβιτόλης σε κάθε δισκίο.

### **Το Twynsta περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Twynsta**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο την ημέρα. Προσπαθήστε να λαμβάνετε το δισκίο την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αφαιρέστε το δισκίο Twynsta από τη συσκευασία κυψέλης αμέσως πριν τη λήψη.

Μπορείτε να λαμβάνετε το Twynsta με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται με νερό ή άλλο μη αλκοολούχο ποτό.

Εάν το ήπαρ σας δε λειτουργεί σωστά, η συνήθης δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει ένα δισκίο των 40 mg/5 mg ή ένα δισκίο των 40 mg/10 mg την ημέρα.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Twynsta από την κανονική**

Εάν τυχαία λάβετε μεγάλο αριθμό δισκίων, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό, ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου σε σας. Μπορεί να εμφανίσετε χαμηλή αρτηριακή πίεση και ταχύ καρδιακό ρυθμό. Έχουν επίσης παρατηρηθεί βραδύς καρδιακός ρυθμός, ζάλη, μειωμένη νεφρική λειτουργία συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας, μεγάλης έντασης και διάρκειας χαμηλή αρτηριακή πίεση συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας και θάνατος.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Twynsta**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, λάβετε τη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και κατόπιν συνεχίστε όπως προηγουμένως. Αν δεν πάρετε το δισκίο μία ημέρα, πάρτε την κανονική δόση την επόμενη ημέρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Twynsta**

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το Twynsta κάθε μέρα μέχρι ο γιατρός σας πει διαφορετικά. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Twynsta είναι πολύ δυνατή ή πολύ αδύναμη, μιλήστε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.



Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και να χρειάζονται άμεση ιατρική παρακολούθηση**

Θα πρέπει να επισκεφθείτε τον γιατρό σας άμεσα εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα:

Σήψη (συχνά αποκαλούμενη «δηλητηρίαση αίματος», είναι μια σοβαρή μόλυνση ολόκληρου του σώματος με υψηλό πυρετό και αίσθημα σοβαρής αδιαθεσίας), ταχεία διόγκωση του δέρματος και των βλεννογόνων (αγγειοοίδημα)· αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους) αλλά είναι εξαιρετικά σοβαρές και οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη λήψη του φαρμάκου και να επισκεφθούν τον γιατρό τους άμεσα. Εάν αυτές οι επιδράσεις δεν αντιμετωπιστούν, μπορεί να έχουν μοιραία έκβαση. Αυξημένη εμφάνιση σήψης έχει παρατηρηθεί μόνο με την τελμισαρτάνη, παρόλα αυτά δεν μπορεί να αποκλεισθεί για το Twynsta.

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)**

Ζάλη, διόγκωση αστραγάλου (οίδημα).

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)**

Υπνηλία, ημικρανία, πονοκέφαλος, μυρμηγκιασμα ή αιμωδία των χεριών ή των ποδιών, αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος), χαμηλός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών (επίγνωση του καρδιακού ρυθμού σας), χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), ζάλη κατά την έγερση (ορθοστατική υπόταση), έξαψη, βήχας, πόνος στο στομάχι (κοιλιακό άλγος), διάρροια, αίσθημα ασθενείας (ναυτία), κνησμός, αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκός πόνος, ανικανότητα απόκτησης στύσης, αδυναμία, θωρακικός πόνος, κόπωση, οίδημα, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

#### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

Λοίμωξη της ουροδόχου κύστης, αίσθημα θλίψης (κατάθλιψη), αίσθημα ανησυχίας, αϋπνία, λιποθυμία, βλάβη των νεύρων στα χέρια και τα πόδια, μειωμένη αίσθηση αφής, διαταραχές στη γείση, τρόμος, έμετος, διόγκωση ούλων, κοιλιακή δυσφορία, ξηροστομία, έκζεμα (μια διαταραχή του δέρματος), ερυθρότητα δέρματος, εξάνθημα, οσφυαλγία, πόνος κάτω άκρου, αυξημένη ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της νύχτας, αίσθημα αδιαθεσίας (αίσθημα κακουχίας), αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα.

#### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους)**

Προοδευτική δημιουργία ουλής στον ιστό των πνευμόνων [διάμεση πνευμονοπάθεια (κυρίως πνευμονία του διάμεσου ιστού και πνευμονία με περίσσεια ηωσινοφίλων)]

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με τα συστατικά τελμισαρτάνη ή αμλοδιπίνη και μπορεί να συμβούν επίσης με το Twynsta:

#### Τελμισαρτάνη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο τελμισαρτάνη οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)**

Ουρολοιμώξεις, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. πονόλαιμος, φλεγμονώδεις κόλποι, κοινό κρυολόγημα), ανεπάρκεια σε ερυθροκύτταρα (αναιμία), υψηλά επίπεδα

καλίου στο αίμα, λαχάνιασμα, μετεωρισμός, αυξημένη εφίδρωση, βλάβη νεφρών συμπεριλαμβανομένης ξαφνικής ανικανότητας λειτουργίας των νεφρών, αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης.

### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

Αύξηση συγκεκριμένων λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), αλλεργική αντίδραση (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, δυσκολία αναπνοής, συριγμός, οίδημα προσώπου ή χαμηλή αρτηριακή πίεση), χαμηλά επίπεδα σακχάρου του αίματος (σε διαβητικούς ασθενείς), διαταραγμένη όραση, γρήγορος καρδιακός ρυθμός, διαταραχές στομάχου, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, εξάνθημα (κνίδωση), φαρμακευτικό εξάνθημα, φλεγμονή των τενόντων, γριππώδης συνδρομή (για παράδειγμα μυϊκό άλγος, αίσθημα αδιαθεσίας), μειωμένη αιμοσφαιρίνη (μια πρωτεΐνη του αίματος), αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης φωσφοκινάσης στο αίμα.

Οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος και διαταραχής ήπατος από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Αμλοδιπίνη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο αμλοδιπίνη οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)**

Αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου, διάρροια, δυσκοιλιότητα, οπτικές διαταραχές, διπλή όραση, οίδημα του αστραγάλου.

### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)**

Μεταβολές διάθεσης, διαταραγμένη όραση, κωδωνισμός στα αυτιά, λαχάνιασμα, φτάρνισμα/καταρροή, απώλεια μαλλιών, ασυνήθιστοι μώλωπες και αιμορραγία (βλάβη ερυθροκυττάρων), αποχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, δυσκολία αποβολής ούρων, αυξημένη ανάγκη διούρησης ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας, αύξηση μεγέθους ανδρικών μαστών, πόνος, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους.

### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

Σύγχυση.

### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους)**

Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (λευκοπενία), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), αλλεργική αντίδραση (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, δυσκολία αναπνοής, συριγμός, οίδημα του προσώπου ή χαμηλή αρτηριακή πίεση), περίσσεια σακχάρων στο αίμα, μη ελεγχόμενες καταστάσεις δεσμιδώσεων ή αντανακλαστικών κινήσεων, καρδιακή προσβολή, ανώμαλος καρδιακός ρυθμός, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, φλεγμονώδες πάγκρεας, φλεγμονή του κοιλιακού τοιχώματος (γαστρίτιδα), ηπατική φλεγμονή, κιτρινισμός του δέρματος (ίκτερος), αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων με ίκτερο, ταχύ οίδημα δέρματος και βλεννογόνων (αγγειοοίδημα), σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, εξάνθημα (κνίδωση), σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με φλυκταινώδη εξανθήματα του δέρματος και των βλεννογόνων μεμβρανών (αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson), αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο, αυξημένη μυϊκή ένταση.

### **Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):**

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με φλυκταινώδη εξανθήματα του δέρματος και των βλεννογόνων μεμβρανών (τοξική επιδερμική νεκρόλυση).

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά

με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Twynsta

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Αφαιρέστε το δισκίο Twynsta από την κυψέλη μόνο αμέσως πριν τη λήψη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Twynsta

- Οι δραστικές ουσίες είναι η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνης και 10 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου, κυανό (E133), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), στεατικό μαγνήσιο, άμυλο αραβοσίτου, μεγλουμίνη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη K25, προζελατινοποιημένο άμυλο παρασκευασμένο από άμυλο αραβοσίτου, υδροξείδιο του νατρίου (βλ. παράγραφο 2), σορβιτόλη (E420) (βλ. παράγραφο 2).

### Εμφάνιση του Twynsta και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία Twynsta 40 mg/10 mg είναι μπλε και άσπρα, ωοειδούς σχήματος με δύο στρώσεις μήκους περίπου 14 mm, στα οποία είναι χαραγμένος ο κωδικός του προϊόντος A2 και το λογότυπο της εταιρείας στην άσπρη στρώση.

Το Twynsta διατίθεται σε μία συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56, 98 δισκία σε κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου ή που περιέχει 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονής δόσης αλουμινίου/αλουμινίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**  
**Twynsta 80 mg/5 mg δισκία**  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

- 1 Τι είναι το Twynsta και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Twynsta
- 3 Πώς να πάρετε το Twynsta
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσετε το Twynsta
- 6 Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

**1. Τι είναι το Twynsta και ποια είναι η χρήση του**

Τα δισκία Twynsta περιέχουν δύο δραστικές ουσίες που ονομάζονται τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη. Και οι δύο αυτές ουσίες βοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής σας πίεσης:

- Η τελμισαρτάνη ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται «ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II». Η αγγειοτενσίνη II είναι μια ουσία παραγόμενη στο σώμα, η οποία προκαλεί στένωση των αιμοφόρων αγγείων, κατά συνέπεια αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Η τελμισαρτάνη δρα εμποδίζοντας τη δράση της αγγειοτενσίνης II.
- Η αμλοδιπίνη ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται «αναστολείς διαύλων ασβεστίου». Η αμλοδιπίνη εμποδίζει τη μετακίνηση του ασβεστίου στο τοίχωμα του αιμοφόρου αγγείου, πράγμα το οποίο εμποδίζει τη στένωση των αιμοφόρων αγγείων.

Αυτό σημαίνει ότι και οι δύο αυτές δραστικές ουσίες συνεργάζονται με σκοπό να βοηθήσουν τη διακοπή της στένωσης των αιμοφόρων αγγείων. Ως αποτέλεσμα, τα αιμοφόρα αγγεία χαλαρώνουν και η αρτηριακή πίεση μειώνεται.

**Το Twynsta χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης**

- σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς μόνο με την αμλοδιπίνη
- σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ήδη τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία και οι οποίοι επιθυμούν να λαμβάνουν αντ'αυτού τις ίδιες δόσεις σε ένα δισκίο για διευκόλυνση.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση, εάν δε θεραπευθεί, μπορεί να βλάψει τα αιμοφόρα αγγεία σε διάφορα όργανα, πράγμα το οποίο μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς σε κίνδυνο σοβαρών συμβάντων όπως καρδιακή προσβολή, καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο ή τύφλωση. Η υψηλή αρτηριακή πίεση συνήθως δεν έχει συμπτώματα προτού δημιουργηθούν οι βλάβες. Οπότε, είναι σημαντική η τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης προκειμένου να διαπιστώνεται εάν είναι εντός των φυσιολογικών ορίων.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Twynsta

### Μην πάρετε το Twynsta

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τελμισαρτάνη ή την αμιλοδιπίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα φάρμακα του τύπου της διυδροπυριδίνης (ένας τύπος αναστολέα διαύλων ασβεστίου)
- εάν είστε έγκυος πάνω από 3 μήνες. (Είναι επίσης προτιμότερο να αποφεύγεται το Twynsta στην αρχή της κύησης – βλ. παράγραφο «Κύηση»)
- εάν έχετε σοβαρά προβλήματα με το ήπαρ σας ή απόφραξη των χοληφόρων (προβλήματα με τη ροή της χολής από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη)
- εάν έχετε στένωση αορτικής βαλβίδας (αορτική στένωση) ή καρδιογενή καταπληξία (μια κατάσταση όπου η καρδιά σας δεν μπορεί να παρέχει αρκετό αίμα στο σώμα).
- εάν πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια μετά από καρδιακή προσβολή.
- εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλισκιρένη.

Αν κάτι από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, να ειδοποιήσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν να λάβετε το Twynsta.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Twynsta εάν πάσχετε ή εάν είχατε ποτέ εμφανίσει κάποια από τις ακόλουθες καταστάσεις ή νόσους:

- Νεφρική νόσο ή μεταμόσχευση νεφρού
- Στένωση των αιμοφόρων αγγείων σε έναν ή και στους δύο νεφρούς (στένωση νεφρικής αρτηρίας)
- Ηπατική νόσο
- Καρδιακό πρόβλημα
- Υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης (τα οποία οδηγούν σε κατακράτηση ύδατος και άλατος στο σώμα σε συνδυασμό με διαταραχή της ισορροπίας διαφόρων ιχνοστοιχείων του αίματος)
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), πιθανόν να συμβεί εάν έχετε αφυδατωθεί (εκτεταμένη απώλεια υγρών του σώματος) ή έχετε έλλειψη άλατος λόγω διουρητικής αγωγής («φάρμακα που προκαλούν αυξημένη ποσότητα ούρων»), δίαιτα χαμηλή σε άλατα, διάρροια ή έμετος
- Αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα σας
- Διαβήτη
- Στένωση της αορτής
- Θωρακικό άλγος σχετιζόμενο με την καρδιά ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας ή με ελάχιστη προσπάθεια (ασταθή στηθάγχη)
- Καρδιακή προσβολή μέσα στις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Twynsta:

- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
  - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη ), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
  - αλισκιρένηΟ ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα. Βλέπε επίσης «Μην πάρετε το Twynsta».
- εάν είστε ηλικιωμένος(η) και η δόση σας χρειάζεται να αυξηθεί.

Σε περίπτωση χειρουργείου ή αναισθησίας, θα πρέπει να αναφέρετε στον γιατρό σας ότι λαμβάνετε Twynsta.

## Παιδιά και έφηβοι

Το Twynsta δε συνιστάται σε παιδιά και εφήβους έως την ηλικία των 18 ετών.

## Άλλα φάρμακα και Twynsta

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί να διακόψετε τη λήψη ενός από τα φάρμακα. Αυτό αφορά ιδιαίτερα στα φάρμακα που αναφέρονται στον παρακάτω κατάλογο:

- Φάρμακα που περιέχουν λίθιο και χρησιμοποιούνται για την αγωγή κάποιων μορφών κατάθλιψης.
- Φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στο αίμα όπως υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά (συγκεκριμένα «φάρμακα που προκαλούν αυξημένη ποσότητα ούρων»).
- Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.
- Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλυσικρένη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Twynsta» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις».
- ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ιβουπροφαίνη), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (π.χ. κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και το αντιβιοτικό τριμεθοπρίμη.
- Ριφαμπικίνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικά).
- Υπερικό/βαλσαμόχορτο.
- Δαντρολένιο (έγχυση για σοβαρές διαταραχές της σωματικής θερμοκρασίας).
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να αλλάξουν τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το ανοσοποιητικό σας σύστημα (π.χ. σιρόλιμους, τεμσιρόλιμους και εβερόλιμους).
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον HIV/AIDS (π.χ. ριτοναβίρη) ή για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη).
- Διλτιαζέμη (φάρμακο για την καρδιά).
- Σιμβαστατίνη για τη θεραπεία των αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης.
- Διγοξίνη.

Όπως και με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, η δράση του Twynsta μπορεί να μειωθεί όταν λαμβάνετε ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ιβουπροφαίνη) ή κορτικοστεροειδή.

Το Twynsta μπορεί να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή φαρμάκων με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης (π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά).

## Το Twynsta με τροφή και ποτό

Η χαμηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να επιδεινωθεί από τα οινοπνευματώδη. Αυτό μπορεί να σας εμφανισθεί με τη μορφή ζάλης κατά την έγερση.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ και το γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να καταναλώνονται όταν παίρνετε Twynsta. Αυτό οφείλεται στο ότι το γκρέιπφρουτ και ο χυμός γκρέιπφρουτ μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα στο αίμα του δραστικού συστατικού αμλοδιπίνη σε ορισμένους ασθενείς και μπορεί να αυξήσουν την αντιυπερτασική δράση του Twynsta.

## Κύηση και θηλασμός

### Κύηση

Θα πρέπει να αναφέρετε στον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Κανονικά, ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει να σταματήσετε να λαμβάνετε το Twynsta προτού μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι κυοφορείτε και θα σας συμβουλεύσει να λάβετε άλλο φάρμακο αντί του Twynsta. Το Twynsta δε συνιστάται στην αρχή της κύησης και δε θα πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε έγκυος πάνω από 3 μήνες, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο



βρέφος σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά τον τρίτο μήνα της κύησης.

### **Θηλασμός**

Η αμλοδιπίνη έχει καταδειχθεί ότι περνάει στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή πρόκειται να ξεκινήσετε το θηλασμό. Το Twynsta δε συνιστάται σε μητέρες οι οποίες θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει εναλλακτική θεραπεία για εσάς εάν επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το βρέφος σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μερικά άτομα μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως απώλεια των αισθήσεων, υπνηλία, ζάλη ή αίσθημα περιδίνησης (ίλιγγος) κατά τη διάρκεια θεραπείας για υπέρταση. Εάν εμφανίσετε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

### **Το Twynsta περιέχει σορβιτόλη**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 337,28 mg σορβιτόλης σε κάθε δισκίο.

Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Αν ο γιατρός σας, σας έχει πει ότι εσείς έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, ή έχετε διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI), μία σπάνια γενετική διαταραχή, στην οποία το άτομο δεν μπορεί να διασπάσει την φρουκτόζη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν εσείς πάρετε ή λάβετε αυτό το φάρμακο.

### **Το Twynsta περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Twynsta**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο την ημέρα. Προσπαθήστε να λαμβάνετε το δισκίο την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αφαιρέστε το δισκίο Twynsta από τη συσκευασία κυψέλης αμέσως πριν τη λήψη.

Μπορείτε να λαμβάνετε το Twynsta με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται με νερό ή άλλο μη αλκοολούχο ποτό.

Εάν το ήπαρ σας δε λειτουργεί σωστά, η συνήθης δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει ένα δισκίο των 40 mg/5 mg ή ένα δισκίο των 40 mg/10 mg την ημέρα.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Twynsta από την κανονική**

Εάν τυχαία λάβετε μεγάλο αριθμό δισκίων, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό, ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου σε σας. Μπορεί να εμφανίσετε χαμηλή αρτηριακή πίεση και ταχύ καρδιακό ρυθμό. Έχουν επίσης παρατηρηθεί βραδύς καρδιακός ρυθμός, ζάλη, μειωμένη νεφρική λειτουργία συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας, μεγάλης έντασης και διάρκειας χαμηλή αρτηριακή πίεση συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας και θάνατος.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Twynsta**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, λάβετε τη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και κατόπιν συνεχίστε όπως προηγουμένως. Αν δεν πάρετε το δισκίο μία ημέρα, πάρτε την κανονική δόση την επόμενη ημέρα. **Μην** πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Twynsta**

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το Twynsta κάθε μέρα μέχρι ο γιατρός σας πει διαφορετικά. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Twynsta είναι πολύ δυνατή ή πολύ αδύναμη, μιλήστε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και να χρειάζονται άμεση ιατρική παρακολούθηση**

Θα πρέπει να επισκεφθείτε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα:

Σήψη (συχνά αποκαλούμενη «δηλητηρίαση αίματος», είναι μια σοβαρή μόλυνση ολόκληρου του σώματος με υψηλό πυρετό και αίσθημα σοβαρής αδιαθεσίας), ταχεία διόγκωση του δέρματος και των βλεννογόνων (αγγειοοίδημα)· αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους) αλλά είναι εξαιρετικά σοβαρές και οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη λήψη του φαρμάκου και να επισκεφθούν τον γιατρό τους αμέσως. Εάν αυτές οι επιδράσεις δεν αντιμετωπιστούν, μπορεί να έχουν μοιραία έκβαση. Αυξημένη εμφάνιση σήψης έχει παρατηρηθεί μόνο με την τελμισαρτάνη, παρόλα αυτά δεν μπορεί να αποκλεισθεί για το Twynsta.

### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)**

Ζάλη, διόγκωση αστραγάλου (οίδημα).

### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)**

Υπνηλία, ημικρανία, πονοκέφαλος, μυρμηγκιασμα ή αιμωδία των χεριών ή των ποδιών, αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος), χαμηλός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών (επίγνωση του καρδιακού ρυθμού σας), χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), ζάλη κατά την έγερση (ορθοστατική υπόταση), έξαψη, βήχας, πόνος στο στομάχι (κοιλιακό άλγος), διάρροια, αίσθημα ασθενείας (ναυτία), κνησμός, αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκός πόνος, ανικανότητα απόκτησης στύσης, αδυναμία, θωρακικός πόνος, κόπωση, οίδημα, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

Λοίμωξη της ουροδόχου κύστης, αίσθημα θλίψης (κατάθλιψη), αίσθημα ανησυχίας, απύπνια, λιποθυμία, βλάβη των νεύρων στα χέρια και τα πόδια, μειωμένη αίσθηση αφής, διαταραχές στη γέυση, τρόμος, έμετος, διόγκωση ούλων, κοιλιακή δυσφορία, ξηροστομία, έκζεμα (μια διαταραχή του δέρματος), ερυθρότητα δέρματος, εξάνθημα, οσφυαλγία, πόνος κάτω άκρου, αυξημένη ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της νύχτας, αίσθημα αδιαθεσίας (αίσθημα κακουχίας), αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα.

### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους)**

Προοδευτική δημιουργία ουλής στον ιστό των πνευμόνων [διάμεση πνευμονοπάθεια (κυρίως πνευμονία του διάμεσου ιστού και πνευμονία με περίσσεια ηωσινοφίλων)]

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με τα συστατικά τελμισαρτάνη ή αμλοδιπίνη και μπορεί να συμβούν επίσης με το Twynsta:

### Τελμισαρτάνη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο τελμισαρτάνη οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)**

Ουρολοιμώξεις, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. πονόλαιμος, φλεγμονώδεις κόλποι, κοινό κρυολόγημα), ανεπάρκεια σε ερυθροκύτταρα (αναιμία), υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, λαχάνιασμα, μετεωρισμός, αυξημένη εφίδρωση, βλάβη νεφρών συμπεριλαμβανομένης ξαφνικής ανικανότητας λειτουργίας των νεφρών, αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης.

#### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

Αύξηση συγκεκριμένων λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), αλλεργική αντίδραση (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, δυσκολία αναπνοής, συριγμός, οίδημα προσώπου ή χαμηλή αρτηριακή πίεση), χαμηλά επίπεδα σακχάρου του αίματος (σε διαβητικούς ασθενείς), διαταραγμένη όραση, γρήγορος καρδιακός ρυθμός, διαταραχές στομάχου, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, εξάνθημα (κνίδωση), φαρμακευτικό εξάνθημα, φλεγμονή των τενόντων, γριππώδης συνδρομή (για παράδειγμα μυϊκό άλγος, αίσθημα αδιαθεσίας), μειωμένη αιμοσφαιρίνη (μια πρωτεΐνη του αίματος), αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης φωσφοκινάσης στο αίμα.

Οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος και διαταραχής ήπατος από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Αμλοδιπίνη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο αμλοδιπίνη οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)**

Αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου, διάρροια, δυσκοιλιότητα, οπτικές διαταραχές, διπλή όραση, οίδημα του αστραγάλου.

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)**

Μεταβολές διάθεσης, διαταραγμένη όραση, κωδωνισμός στα αυτιά, λαχάνιασμα, φτάρνισμα/καταρροή, απώλεια μαλλιών, ασυνήθιστοι μώλωπες και αιμορραγία (βλάβη ερυθροκυττάρων), αποχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, δυσκολία αποβολής ούρων, αυξημένη ανάγκη διούρησης ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας, αύξηση μεγέθους ανδρικών μαστών, πόνος, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους.

#### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

Σύγχυση.

#### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους)**

Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (λευκοπενία), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), αλλεργική αντίδραση (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, δυσκολία αναπνοής, συριγμός, οίδημα του προσώπου ή χαμηλή αρτηριακή πίεση), περίσσεια σακχάρων στο αίμα, μη ελεγχόμενες καταστάσεις δεσμιδώσεων ή αντανεκλαστικών κινήσεων, καρδιακή προσβολή, ανώμαλος καρδιακός ρυθμός, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, φλεγμονώδες πάγκρεας, φλεγμονή του κοιλιακού τοιχώματος (γαστρίτιδα), ηπατική φλεγμονή, κιτρινισμός του δέρματος (ίκτερος), αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων με ίκτερο, ταχύ οίδημα δέρματος και βλεννογόνων (αγγειοοίδημα), σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, εξάνθημα (κνίδωση), σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με φλυκταινώδη εξανθήματα του δέρματος και των βλεννογόνων μεμβρανών (αποφολιωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson), αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο, αυξημένη μυϊκή ένταση.

#### **Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):**

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με φλυκταινώδη εξανθήματα του δέρματος και των βλεννογόνων μεμβρανών (τοξική επιδερμική νεκρόλυση).

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Twynsta**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Αφαιρέστε το δισκίο Twynsta από την κυψέλη μόνο αμέσως πριν τη λήψη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Twynsta**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνης και 5 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου, κυανό (E133), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), στεατικό μαγνήσιο, άμυλο αραβοσίτου, μεγλουμίνη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη K25, προζελατινοποιημένο άμυλο παρασκευασμένο από άμυλο αραβοσίτου, υδροξείδιο του νατρίου (βλ. παράγραφο 2), σορβιτόλη (E420) (βλ. παράγραφο 2).

#### **Εμφάνιση του Twynsta και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα δισκία Twynsta 80 mg/5 mg είναι μπλε και άσπρα, ωοειδούς σχήματος με δύο στρώσεις μήκους περίπου 16 mm, στα οποία είναι χαραγμένος ο κωδικός του προϊόντος A3 και το λογότυπο της εταιρείας στην άσπρη στρώση.

Το Twynsta διατίθεται σε μία συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56, 98 δισκία σε κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου ή που περιέχει 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονής δόσης αλουμινίου/αλουμινίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**  
Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**Παρασκευαστής**  
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**  
**Twynsta 80 mg/10 mg δισκία**  
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

- 1 Τι είναι το Twynsta και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Twynsta
- 3 Πώς να πάρετε το Twynsta
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσετε το Twynsta
- 6 Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

**1. Τι είναι το Twynsta και ποια είναι η χρήση του**

Τα δισκία Twynsta περιέχουν δύο δραστικές ουσίες που ονομάζονται τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη. Και οι δύο αυτές ουσίες βοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής σας πίεσης:

- Η τελμισαρτάνη ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται «ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II». Η αγγειοτενσίνη II είναι μια ουσία παραγόμενη στο σώμα, η οποία προκαλεί στένωση των αιμοφόρων αγγείων, κατά συνέπεια αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Η τελμισαρτάνη δρα εμποδίζοντας τη δράση της αγγειοτενσίνης II.
- Η αμλοδιπίνη ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται «αναστολείς διαύλων ασβεστίου». Η αμλοδιπίνη εμποδίζει τη μετακίνηση του ασβεστίου στο τοίχωμα του αιμοφόρου αγγείου, πράγμα το οποίο εμποδίζει τη στένωση των αιμοφόρων αγγείων.

Αυτό σημαίνει ότι και οι δύο αυτές δραστικές ουσίες συνεργάζονται με σκοπό να βοηθήσουν τη διακοπή της στένωσης των αιμοφόρων αγγείων. Ως αποτέλεσμα, τα αιμοφόρα αγγεία χαλαρώνουν και η αρτηριακή πίεση μειώνεται.

**Το Twynsta χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης**

- σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς μόνο με την αμλοδιπίνη
- σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ήδη τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία και οι οποίοι επιθυμούν να λαμβάνουν αντ'αυτού τις ίδιες δόσεις σε ένα δισκίο για διευκόλυνση.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση, εάν δε θεραπευθεί, μπορεί να βλάψει τα αιμοφόρα αγγεία σε διάφορα όργανα, πράγμα το οποίο μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς σε κίνδυνο σοβαρών συμβάντων όπως καρδιακή προσβολή, καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο ή τύφλωση. Η υψηλή αρτηριακή πίεση συνήθως δεν έχει συμπτώματα προτού δημιουργηθούν οι βλάβες. Οπότε, είναι σημαντική η τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης προκειμένου να διαπιστώνεται εάν είναι εντός των φυσιολογικών ορίων.



## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Twynsta

### Μην πάρετε το Twynsta

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τελμισαρτάνη ή την αμλοδιπίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα φάρμακα του τύπου της διυδροπυριδίνης (ένας τύπος αναστολέα διαύλων ασβεστίου)
- εάν είστε έγκυος πάνω από 3 μήνες. (Είναι επίσης προτιμότερο να αποφεύγεται το Twynsta στην αρχή της κύησης – βλ. παράγραφο «Κύηση»)
- εάν έχετε σοβαρά προβλήματα με το ήπαρ σας ή απόφραξη των χοληφόρων (προβλήματα με τη ροή της χολής από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη)
- εάν έχετε στένωση αορτικής βαλβίδας (αορτική στένωση) ή καρδιογενή καταπληξία (μια κατάσταση όπου η καρδιά σας δεν μπορεί να παρέχει αρκετό αίμα στο σώμα).
- εάν πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια μετά από καρδιακή προσβολή.
- εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλισκιρένη.

Αν κάτι από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, να ειδοποιήσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν να λάβετε το Twynsta.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Twynsta εάν πάσχετε ή εάν είχατε ποτέ εμφανίσει κάποια από τις ακόλουθες καταστάσεις ή νόσους:

- Νεφρική νόσο ή μεταμόσχευση νεφρού
- Στένωση των αιμοφόρων αγγείων σε έναν ή και στους δύο νεφρούς (στένωση νεφρικής αρτηρίας)
- Ηπατική νόσο
- Καρδιακό πρόβλημα
- Υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης (τα οποία οδηγούν σε κατακράτηση ύδατος και άλατος στο σώμα σε συνδυασμό με διαταραχή της ισορροπίας διαφόρων ιχνοστοιχείων του αίματος)
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), πιθανόν να συμβεί εάν έχετε αφυδατωθεί (εκτεταμένη απώλεια υγρών του σώματος) ή έχετε έλλειψη άλατος λόγω διουρητικής αγωγής («φάρμακα που προκαλούν αυξημένη ποσότητα ούρων»), δίαιτα χαμηλή σε άλατα, διάρροια ή έμετος
- Αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα σας
- Διαβήτη
- Στένωση της αορτής
- Θωρακικό άλγος σχετιζόμενο με την καρδιά ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας ή με ελάχιστη προσπάθεια (ασταθή στηθάγχη)
- Καρδιακή προσβολή μέσα στις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Twynsta:

- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
  - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη ), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
  - αλισκιρένηΟ ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα. Βλέπε επίσης «Μην πάρετε το Twynsta».
- εάν είστε ηλικιωμένος(η) και η δόση σας χρειάζεται να αυξηθεί.

Σε περίπτωση χειρουργείου ή αναισθησίας, θα πρέπει να αναφέρετε στον γιατρό σας ότι λαμβάνετε Twynsta.

## Παιδιά και έφηβοι

Το Twynsta δε συνιστάται σε παιδιά και εφήβους έως την ηλικία των 18 ετών.

## Άλλα φάρμακα και Twynsta

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί να διακόψετε τη λήψη ενός από τα φάρμακα. Αυτό αφορά ιδιαίτερα στα φάρμακα που αναφέρονται στον παρακάτω κατάλογο:

- Φάρμακα που περιέχουν λίθιο και χρησιμοποιούνται για την αγωγή κάποιων μορφών κατάθλιψης.
- Φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στο αίμα όπως υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά (συγκεκριμένα «φάρμακα που προκαλούν αυξημένη ποσότητα ούρων»).
- Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.
- Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλυσικρίνη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Twynsta» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις».
- ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ιβουπροφαίνη), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (π.χ. κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και το αντιβιοτικό τριμεθοπρίμη.
- Ριφαμπικίνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικά).
- Υπερικό/βαλσαμόχορτο.
- Δαντρολένιο (έγχυση για σοβαρές διαταραχές της σωματικής θερμοκρασίας).
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να αλλάξουν τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το ανοσοποιητικό σας σύστημα (π.χ. σιρόλιμους, τεμσιρόλιμους και εβερόλιμους).
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον HIV/AIDS (π.χ. ριτοναβίρη) ή για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη).
- Διλτιαζέμη (φάρμακο για την καρδιά).
- Σιμβαστατίνη για τη θεραπεία των αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης.
- Διγοξίνη.

Όπως και με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, η δράση του Twynsta μπορεί να μειωθεί όταν λαμβάνετε ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ιβουπροφαίνη) ή κορτικοστεροειδή.

Το Twynsta μπορεί να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή φαρμάκων με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης (π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά).

## Το Twynsta με τροφή και ποτό

Η χαμηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να επιδεινωθεί από τα οινοπνευματώδη. Αυτό μπορεί να σας εμφανισθεί με τη μορφή ζάλης κατά την έγερση.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ και το γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να καταναλώνονται όταν παίρνετε Twynsta. Αυτό οφείλεται στο ότι το γκρέιπφρουτ και ο χυμός γκρέιπφρουτ μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα στο αίμα του δραστικού συστατικού αμλοδιπίνη σε ορισμένους ασθενείς και μπορεί να αυξήσουν την αντιυπερτασική δράση του Twynsta.

## Κύηση και θηλασμός

### Κύηση

Θα πρέπει να αναφέρετε στον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Κανονικά, ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει να σταματήσετε να λαμβάνετε το Twynsta προτού μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι κυοφορείτε και θα σας συμβουλεύσει να λάβετε άλλο φάρμακο αντί του Twynsta. Το Twynsta δε συνιστάται στην αρχή της κύησης και δε θα πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε έγκυος πάνω από 3 μήνες, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο

βρέφος σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά τον τρίτο μήνα της κύησης.

### **Θηλασμός**

Η αμλοδιπίνη έχει καταδειχθεί ότι περνάει στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή πρόκειται να ξεκινήσετε το θηλασμό. Το Twynsta δε συνιστάται σε μητέρες οι οποίες θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει εναλλακτική θεραπεία για εσάς εάν επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το βρέφος σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μερικά άτομα μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως απώλεια των αισθήσεων, υπνηλία, ζάλη ή αίσθημα περιδίνησης (ίλιγγος) κατά τη διάρκεια θεραπείας για υπέρταση. Εάν εμφανίσετε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

### **Το Twynsta περιέχει σορβιτόλη**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 337,28 mg σορβιτόλης σε κάθε δισκίο.

Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Αν ο γιατρός σας, σας έχει πει ότι εσείς έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, ή έχετε διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI), μία σπάνια γενετική διαταραχή, στην οποία το άτομο δεν μπορεί να διασπάσει την φρουκτόζη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν εσείς πάρετε ή λάβετε αυτό το φάρμακο.

### **Το Twynsta περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Twynsta**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο την ημέρα. Προσπαθήστε να λαμβάνετε το δισκίο την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αφαιρέστε το δισκίο Twynsta από τη συσκευασία κυψέλης αμέσως πριν τη λήψη.

Μπορείτε να λαμβάνετε το Twynsta με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται με νερό ή άλλο μη αλκοολούχο ποτό.

Εάν το ήπαρ σας δε λειτουργεί σωστά, η συνήθης δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει ένα δισκίο των 40 mg/5 mg ή ένα δισκίο των 40 mg/10 mg την ημέρα.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Twynsta από την κανονική**

Εάν τυχαία λάβετε μεγάλο αριθμό δισκίων, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό, ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου σε σας. Μπορεί να εμφανίσετε χαμηλή αρτηριακή πίεση και ταχύ καρδιακό ρυθμό. Έχουν επίσης παρατηρηθεί βραδύς καρδιακός ρυθμός, ζάλη, μειωμένη νεφρική λειτουργία συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας, μεγάλης έντασης και διάρκειας χαμηλή αρτηριακή πίεση συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας και θάνατος.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Twynsta**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, λάβετε τη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και κατόπιν συνεχίστε όπως προηγουμένως. Αν δεν πάρετε το δισκίο μία ημέρα, πάρτε την κανονική δόση την επόμενη ημέρα. **Μην** πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Twynsta**

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το Twynsta κάθε μέρα μέχρι ο γιατρός σας πει διαφορετικά. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Twynsta είναι πολύ δυνατή ή πολύ αδύναμη, μιλήστε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και να χρειάζονται άμεση ιατρική παρακολούθηση**

Θα πρέπει να επισκεφθείτε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα:

Σήψη (συχνά αποκαλούμενη «δηλητηρίαση αίματος», είναι μια σοβαρή μόλυνση ολόκληρου του σώματος με υψηλό πυρετό και αίσθημα σοβαρής αδιαθεσίας), ταχεία διόγκωση του δέρματος και των βλεννογόνων (αγγειοοίδημα)· αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους) αλλά είναι εξαιρετικά σοβαρές και οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη λήψη του φαρμάκου και να επισκεφθούν τον γιατρό τους αμέσως. Εάν αυτές οι επιδράσεις δεν αντιμετωπιστούν, μπορεί να έχουν μοιραία έκβαση. Αυξημένη εμφάνιση σήψης έχει παρατηρηθεί μόνο με την τελμισαρτάνη, παρόλα αυτά δεν μπορεί να αποκλεισθεί για το Twynsta.

### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)**

Ζάλη, διόγκωση αστραγάλου (οίδημα).

### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)**

Υπνηλία, ημικρανία, πονοκέφαλος, μυρμηγκιασμα ή αιμωδία των χεριών ή των ποδιών, αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος), χαμηλός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών (επίγνωση του καρδιακού ρυθμού σας), χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), ζάλη κατά την έγερση (ορθοστατική υπόταση), έξαψη, βήχας, πόνος στο στομάχι (κοιλιακό άλγος), διάρροια, αίσθημα ασθενείας (ναυτία), κνησμός, αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκός πόνος, ανικανότητα απόκτησης στύσης, αδυναμία, θωρακικός πόνος, κόπωση, οίδημα, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

Λοίμωξη της ουροδόχου κύστης, αίσθημα θλίψης (κατάθλιψη), αίσθημα ανησυχίας, απύπνια, λιποθυμία, βλάβη των νεύρων στα χέρια και τα πόδια, μειωμένη αίσθηση αφής, διαταραχές στη γέυση, τρόμος, έμετος, διόγκωση ούλων, κοιλιακή δυσφορία, ξηροστομία, έκζεμα (μια διαταραχή του δέρματος), ερυθρότητα δέρματος, εξάνθημα, οσφυαλγία, πόνος κάτω άκρου, αυξημένη ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της νύχτας, αίσθημα αδιαθεσίας (αίσθημα κακουχίας), αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα.

### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους)**

Προοδευτική δημιουργία ουλής στον ιστό των πνευμόνων [διάμεση πνευμονοπάθεια (κυρίως πνευμονία του διάμεσου ιστού και πνευμονία με περίσσεια ηωσινοφίλων)]

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με τα συστατικά τελμισαρτάνη ή αμλοδιπίνη και μπορεί να συμβούν επίσης με το Twynsta:

### Τελμισαρτάνη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο τελμισαρτάνη οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)**

Ουρολοιμώξεις, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. πονόλαιμος, φλεγμονώδεις κόλποι, κοινό κρυολόγημα), ανεπάρκεια σε ερυθροκύτταρα (αναιμία), υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, λαχάνιασμα, μετεωρισμός, αυξημένη εφίδρωση, βλάβη νεφρών συμπεριλαμβανομένης ξαφνικής ανικανότητας λειτουργίας των νεφρών, αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης.

#### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

Αύξηση συγκεκριμένων λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), αλλεργική αντίδραση (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, δυσκολία αναπνοής, συριγμός, οίδημα προσώπου ή χαμηλή αρτηριακή πίεση), χαμηλά επίπεδα σακχάρου του αίματος (σε διαβητικούς ασθενείς), διαταραγμένη όραση, γρήγορος καρδιακός ρυθμός, διαταραχές στομάχου, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, εξάνθημα (κνίδωση), φαρμακευτικό εξάνθημα, φλεγμονή των τενόντων, γριππώδης συνδρομή (για παράδειγμα μυϊκό άλγος, αίσθημα αδιαθεσίας), μειωμένη αιμοσφαιρίνη (μια πρωτεΐνη του αίματος), αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης φωσφοκινάσης στο αίμα.

Οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος και διαταραχής ήπατος από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Αμλοδιπίνη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο αμλοδιπίνη οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)**

Αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου, διάρροια, δυσκοιλιότητα, οπτικές διαταραχές, διπλή όραση, οίδημα του αστραγάλου.

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)**

Μεταβολές διάθεσης, διαταραγμένη όραση, κωδωνισμός στα αυτιά, λαχάνιασμα, φτάρνισμα/καταρροή, απώλεια μαλλιών, ασυνήθιστοι μώλωπες και αιμορραγία (βλάβη ερυθροκυττάρων), αποχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, δυσκολία αποβολής ούρων, αυξημένη ανάγκη διούρησης ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας, αύξηση μεγέθους ανδρικών μαστών, πόνος, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους.

#### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

Σύγχυση.

#### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους)**

Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (λευκοπενία), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), αλλεργική αντίδραση (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, δυσκολία αναπνοής, συριγμός, οίδημα του προσώπου ή χαμηλή αρτηριακή πίεση), περίσσεια σακχάρων στο αίμα, μη ελεγχόμενες καταστάσεις δεσμιδώσεων ή αντανακλαστικών κινήσεων, καρδιακή προσβολή, ανώμαλος καρδιακός ρυθμός, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, φλεγμονώδες πάγκρεας, φλεγμονή του κοιλιακού τοιχώματος (γαστρίτιδα), ηπατική φλεγμονή, κιτρινισμός του δέρματος (ίκτερος), αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων με ίκτερο, ταχύ οίδημα δέρματος και βλεννογόνων (αγγειοοίδημα), σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, εξάνθημα (κνίδωση), σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με φλυκταινώδη εξανθήματα του δέρματος και των βλεννογόνων μεμβρανών (αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson), αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο, αυξημένη μυϊκή ένταση.

#### **Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):**

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με φλυκταινώδη εξανθήματα του δέρματος και των βλεννογόνων μεμβρανών (τοξική επιδερμική νεκρόλυση).

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Twynsta**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Αφαιρέστε το δισκίο Twynsta από την κυψέλη μόνο αμέσως πριν τη λήψη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Twynsta**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνης και 10 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική).
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου, κυανό (E133), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), στεατικό μαγνήσιο, άμυλο αραβοσίτου, μεγλουμίνη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη K25, προζελατινοποιημένο άμυλο παρασκευασμένο από άμυλο αραβοσίτου, υδροξείδιο του νατρίου (βλ. παράγραφο 2), σορβιτόλη (E420) (βλ. παράγραφο 2).

### **Εμφάνιση του Twynsta και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα δισκία Twynsta 80 mg/10 mg είναι μπλε και άσπρα, ωοειδούς σχήματος με δύο στρώσεις μήκους περίπου 16 mm, στα οποία είναι χαραγμένος ο κωδικός του προϊόντος A4 και το λογότυπο της εταιρείας στην άσπρη στρώση.

Το Twynsta διατίθεται σε μία συσκευασία που περιέχει 14, 28, 56, 98 δισκία σε κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου ή που περιέχει 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονής δόσης αλουμινίου/αλουμινίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**  
Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**Παρασκευαστής**  
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.