

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 40 mg/5 mg tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg telmizartán és 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

168,64 mg szorbit (E420) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

Kék és fehér színű, ovális alakú, kétrétegű tableta, a fehér oldalon A1 termékkód bevéséssel és a gyártó cégjelzésével ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Essentialis hypertonia kezelése felnőtteknél.

Kiegészítő kezelés:

A Twynsta 40 mg/5 mg azoknál a felnőtteknél javallott, akiknek a vérnyomása nem állítható be megfelelően 5 mg amlodipin monoterápiával.

Helyettesítő kezelés:

A telmizartánt és amlodipint külön-külön tabletták formájában kapó felnőtt betegek a külön tabletták helyett kaphatnak az egyes komponenseket ugyanolyan adagban tartalmazó Twynsta tablettát.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A gyógyszer javasolt adagja naponta egy tableta.

A javasolt maximális adag naponta 80 mg telmizartán/10 mg amlodipin egy tablettában. Ez a készítmény hosszú távú kezelésre javallott.

Az amlodipin mellett grapefruit vagy grapefruit-lé fogyasztása nem javasolt a betegek számára, mivel az amlodipin biohasznosulása egyes betegeknél fokozódhat, ami fokozott vérnyomáscsökkentő hatást eredményezhet (lásd 4.5 pont).

Kiegészítő kezelés

A Twynsta 40 mg/5 mg tableta azoknak a betegeknél adható, akiknek a vérnyomása önmagában adott 5 mg amlodipinnel nem állítható be megfelelően.

A fix dózisú kombinációra való átállás előtt ajánlott monoterápiában adott amlodipinnel és telmizartánnal végezni a dózisztitrálást. Amikor klinikailag indokolt, fontolóra lehet venni a monoterápiáról a fix kombinációra történő átállítást.

Azok a 10 mg amlodipinnel kezelt betegek, akiknél bármilyen dóziskorlátozó mellékhatás, pl. oedema jelentkezik, átállíthatók napi egy Twynsta 40 mg/5 mg tablettára, így az amlodipin dóziséát a várt vérnyomáscsökkentő hatás gyengülése nélkül lehet csökkenteni.

Helyettesítő kezelés

A telmizartánt és amlodipint külön-külön tabletták formájában kapó betegek a külön tabletták helyett kaphatnak az egyes komponensek ugyanolyan adagját napi egy tablettában tartalmazó Twynstát.

Idős betegek (> 65 év)

Az adagoláson nem szükséges módosítani időskorú betegeknél. A nagyon idős betegek esetén kevés információ áll rendelkezésre.

Károsodott veseműködés

Súlyos vesekárosodásban szenvedő, vagy hemodializált betegekkel kapcsolatban korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. A telmizartán/amlodipin-kezelésben részesülő ilyen betegeknél körültekintés szükséges, mert az amlodipin és a telmizartán nem távolítható el dialízissel (lásd még 4.4 pont).

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges.

Károsodott májműködés

A Twynsta súlyos májkárosodásban ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban a telmizartán/amlodipin csak óvatosan adható. A telmizartán adagja a napi egyszeri 40 mg-ot nem haladhatja meg (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A telmizartán/amlodipin biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Twynsta táplálékkal vagy anélkül is bevehető. A Twynsta bevétele egy kevés folyadékkal javasolt.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival, a dihidro-piridin-származékokkal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Az epeutak obstruktív betegségei és súlyos májműködési zavar.
- Shock (beleértve a cardiogen shockot is).
- A balkamrai kiáramlási pálya szűkülete (pl. magasfokú aorta stenosis).
- Myocardialis infarctus után kialakult haemodinamikailag instabil szívelégtelenség.

A telmizartán/amlodipin egyidejű alkalmazása aliszkiaren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Terhesség

Az angiotenzin II-receptor antagonistákkal történő kezelést nem szabad elkezdni terhesség alatt. Hacsak az angiotenzin II-receptor antagonistával történt kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, amely a terhesség alatti alkalmazást illetően megállapított biztonságossági profillal rendelkezik. Terhesség megállapítását követően az angiotenzin II-receptor antagonistákkal végzett kezelést azonnal le kell állítani, és amennyiben lehetséges, alternatív kezelést kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Károsodott májműködés

A telmizartán elsősorban az epével eliminálódik. Az epeutak obstruktív betegségeiben vagy májelégtelenségben szenvedő betegeknél a clearance csökkenésére lehet számítani. Továbbá, a többi

kalcium-antagonistához hasonlóan, az amlodipin felezési ideje is megnyúlik károsodott májműködésű betegeknek. Ilyen esetekre nincs az adagolásra vonatkozó javallat, ezért a telmizartán/amlodipin csak elővigyázatosan alkalmazható ezeknél a betegeknek.

Renovasularis hypertonia

Fokozódik a súlyos hypotonia és a veseelégtelenség kockázata, ha kétoldali arteria renalis szűkületben, vagy az egyetlen funkcionáló vese artériájának szűkületében szenvedő betegeket a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre (RAAS) ható gyógyszerekkel kezelnek.

Beszűkült veseműködés és vesetranszplantáció

Ha a telmizartán/amlodipint beszűkült veseműködésben szenvedő betegeknek alkalmazták, a szérumban kálium- és kreatininszintek időszakos monitorozása ajánlott. A közelmúltban vesetranszplantáción átesett betegeknek a telmizartán/amlodipin alkalmazásával nincsenek tapasztalatok. A telmizartán és az amlodipin nem dializálható.

Intravasularis hypovolaemia

Tünetekkel járó hypotonia léphet fel, különösen az első adag után azoknál a betegeknek, akiknél pl. erőteljes diuretikus kezelés, diétás sómegvonás, hasmenés vagy hányás következtében kifejezett volumen- és/vagy nátriumhiány alakult ki. Ezeket az állapotokat a telmizartán alkalmazásának elkezdése előtt korrigálni kell. Ha a telmizartán/amlodipin alkalmazása során hypotonia fordul elő, a beteget hanyatt kell fektetni, és szükség esetén intravénás infúzióban fiziológiás sóoldatot kell adni. A kezelés a vérnyomás stabilizálása után folytatható.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádját (RAAS)

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy az aliskiren egyidejű alkalmazása fokozza a hypotonia, hyperkalaemia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenséget is) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy aliskiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádját nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Ha a kettős blokádot kezelést abszolút szükségesnek ítélik, az csak szakorvos felügyeletével, a vese funkció, az elektrolitszintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknek nem javasolt.

Egyéb, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó állapotok

Azoknál a betegeknek, akiknek a vascularis tónusa és a vese funkciója elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesebetegség esetén, ideértve az arteria renalis stenosisát is), az e rendszerre ható gyógyszerekkel történő kezelés során akut hypotoniát, hyperazotaemiát, oliguriát, vagy ritkán akut veseelégtelenséget észleltek (lásd 4.8 pont).

Primer aldosteronizmus

Primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlására útján ható antihypertenzív gyógyszerekre, ezért a telmizartán alkalmazása nem javasolt.

Aortastenosis, mitralis stenosis, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia

Más vasodilatatorokhoz hasonlóan fokozott óvatosság ajánlott aorta- vagy mitralis stenosis és hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia esetén.

Instabil angina pectoris, akut myocardialis infarctus

Nincsenek olyan adatok, amelyek alátámasztanák a telmizartán/amlodipin instabil angina pectorisban, myocardialis infarctus alatt vagy az azt követő egy hónapon belül történő alkalmazását.

Szívelégtelenség

Egy hosszú távú, placebo-kontrollos vizsgálatban (PRAISE-2) amlodipinnel kezelt NYHA III és IV-es stádiumú, nem ischaemiás etiológiájú szívelégtelenségben szenvedő betegeknek gyakrabban számoltak be tüdőödéma kialakulásáról annak ellenére, hogy nem volt jelentős különbség a szívelégtelenség súlyosbodásának incidenciájában a placebóval összehasonlítva (lásd 5.1 pont).

Diabetesez betegek inzulin- vagy antidiabetikus kezelés alatt

Ezeknél a betegeknel a telmizartán-kezelés során hypoglykaemia fordulhat elő. Ezért ezeknél a betegeknel megfontolandó a vércukorszint megfelelő ellenőrzése. Az inzulin vagy az antidiabetikum adagjának módosítása válhat szükségessé, ha az indokolt.

Hyperkalaemia

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható gyógyszerek használata hyperkalaemiát eredményezhet. A hyperkalaemia halálos kimenetelű is lehet időseknél, veseelégtelenségben szenvedő betegeknel, cukorbetegneknel, egyidejűleg más, a szérum káliumszintet esetleg emelő gyógyszert szedő betegeknel és/vagy más egyidejű események esetén.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerek egyidejű alkalmazásának mérlegelése előtt a haszon/kockázat arányt fel kell mérni.

A hyperkalaemia mérlegelendő főbb rizikófaktorai:

- Cukorbetegség, károsodott veseműködés, életkor (>70 év).
- Egy vagy több, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló és/vagy káliumpótló gyógyszer egyidejű alkalmazása. A következő gyógyszerek, illetve terápiás gyógyszer csoportok okozhatnak hyperkalaemiát: káliumtartalmú sópótló készítmények, káliumspóroló vízajtók, ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor antagonisták, nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (beleértve a szelektív COX-2 gátlókat), heparin, immunszuppresszív szerek (ciklosporin, ill. takrolimusz), valamint a trimetoprim.
- Egyidejű események, különösképpen dehydratio, akut cardialis decompensatio, metabolikus acidosis, vesefunkció-romlás, a vese állapotának hirtelen romlása (pl.: fertőző megbetegedések), sejtésztesés (pl.: akut alsó végtagi ischaemia, rhabdomyolysis, kiterjedt trauma).

Ezen fokozott kockázatú betegeknel a szérum káliumszint szoros ellenőrzése szükséges (lásd 4.5 pont).

Szorbit

Ez a gyógyszer 168,64 mg szorbitot tartalmaz tablettánként.

Egyéb

Miként más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek esetében is, ischaemiás cardiomyopathiában vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szenvedőknél a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése myocardialis infarctus vagy stroke kialakulásához vezethet.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg kölsönhatást a fix dózisú kombináció két összetevője között.

A kombináció együttes kölsönhatásai

Gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az egyidejű alkalmazás esetén figyelembe kell venni

Egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerek

A telmizartán/amlodipin vérnyomáscsökkentő hatását más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazása fokozhatja.

Vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerek

A farmakológiai tulajdonságaik alapján várható, hogy a következő gyógyszerek fokozhatják a vérnyomáscsökkentők, köztük ennek a gyógyszernek az antihipertenzív hatását: pl. baklofen, amifosztin, neuroleptikumok és antidepresszánsok. Az orthostaticus hypotoniát az alkohol is fokozhatja.

Kortikoszteroidok (szisztémás alkalmazás esetén)

A vérnyomáscsökkentő hatás gyengül.

A telmizartánnal kapcsolatos interakciók

Az egyidejű alkalmazás nem javasolt

Kálium-megtakarító vízhajtók vagy káliumpótló készítmények

Az angiotenzin II-receptor antagonisták, így a telmizartán is mérséklék a vízhajtók okozta káliumvesztést. A káliumspóroló vízhajtók, mint például a spirinolakton, eplerenon, triamteren vagy az amilorid, a káliumpótló vagy káliumot tartalmazó sópótló készítmények jelentősen megemelhetik a szérum káliumszintet. Ha egyidejű alkalmazásuk dokumentált hypokalaemia miatt indikált, csak óvatosan és a szérum káliumszint gyakori ellenőrzése mellett alkalmazhatók.

Lítium

A szérum lítiumszint reverzibilis emelkedéséről és toxicitásról számoltak be a lítium angiotenzin konvertáló enzim-gátlókkal és angiotenzin II-receptor antagonistákkal – köztük a telmizartánnal – történő egyidejű alkalmazása kapcsán. Amennyiben ilyen kombináció alkalmazása szükséges, a szérum lítiumszint gondos ellenőrzése javasolt.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre (RAAS) ható egyéb vérnyomáscsökkentő szerek:

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokádjá nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hypotóniát, hyperkalaemiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Óvatosságot igénylő egyidejű alkalmazás

Nem szteroid gyulladáscsökkentők

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (ügymint a gyulladáscsökkentő dózisban alkalmazott acetilszalicilsav, COX-2 gátlók és nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentők) csökkenthetik az angiotenzin II-receptor antagonisták antihipertenzív hatását. Néhány károsodott veseműködésű betegnél (pl.: dehidrált betegek, idős betegek beszűkült vesefunkcióval) az angiotenzin II-receptor antagonisták és ciklooxygenáz-gátló gyógyszerek egyidejű alkalmazása a vesefunkció további rosszabbodását, esetleg heveny veseelégtelenséget eredményezhet, mely általában reverzibilis. Emiatt a kombináció csak óvatosan alkalmazható, különösen időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell, illetve megfontolandó a vesefunkciónak az egyidejű kezelés megkezdését követően, illetve azután bizonyos időközönként történő ellenőrzése.

Ramipril

Egy vizsgálatban a telmizartán és a ramipril együttadása a ramipril és a ramiprilát AUC_{0-24} - és C_{max} -értékének 2,5-szeres növekedéséhez vezetett. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Az egyidejű alkalmazás esetén figyelembe kell venni

Digoxin

Ha a telmizartánt digoxinnal adták együtt, a digoxin csúcs plazmakoncentrációjának (49 %) és a mélyponti koncentrációjának (20 %) közepes mértékű emelkedését figyelték meg. A telmizartán-kezelés elkezdésekor, módosításakor és leállításakor a digoxinszintet monitorozni kell, hogy az a terápiás tartományban maradjon.

Az amlodipinnel kapcsolatos interakciók

Óvatosságot igénylő egyidejű alkalmazás:

CYP3A4-inhibitorok

A CYP3A4-inhibitor eritromicin egyidejű alkalmazása fiatal betegeknél, illetve a diltiazem egyidejű alkalmazása idős betegeknél a plazma amlodipin-koncentrációját sorrendben 22 %-kal illetve 50 %-kal emelte. Ennek az eredménynek a klinikai jelentősége azonban nem ismert. Nem zárható ki, hogy a CYP3A4 erős gátlói (pl. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) a diltiazemnél nagyobb mértékben emelhetik az amlodipin plazmakoncentrációit. Az amlodipint óvatosan kell alkalmazni CYP3A4-inhibitorokkal. Azonban ennek az interakciónak tulajdonítható nemkívánatos eseményt nem jelentettek.

CYP3A4-induktorok

Ismert CYP3A4-induktorokkal való egyidejű alkalmazás esetén megváltozhat az amlodipin plazmakoncentrációja. Emiatt monitorozni kell a vérnyomást, és meg kell fontolni a dózis módosítását az egyidejű gyógyszeralkalmazás alatt és után is, különösen erős CYP3A4-induktorok (pl. rifampicin, lyukaslevelű orbáncfű – *Hypericum perforatum*) alkalmazása esetén.

Grapefruit és grapefruit-lé

20 egészséges önkéntesnél 240 ml grapefruit-lé egyidejű fogyasztása egyszeri alkalommal per os adott 10 mg amlodipinnel nem gyakorolt szignifikáns hatást az amlodipin farmakokinetikai tulajdonságaira. Az amlodipin mellett grapefruit vagy grapefruit-lé fogyasztása mindazonáltal nem javasolt a betegek számára, mivel az amlodipin biohasznosulása egyes betegeknél fokozódhat, ami fokozott vérnyomáscsökkentő hatást eredményezhet.

Az egyidejű alkalmazás esetén figyelembe kell venni

Takrolimusz

Fennáll a veszélye, hogy a takrolimusz vérszintje megemelkedik, ha amlodipinnel adják együtt, de ennek az interakciónak a farmakokinetikai mechanizmusa nem teljesen tisztázott. A takrolimusz toxicitás elkerülése érdekében a takrolimusszal kezelt betegeknél amlodipin alkalmazása esetén monitorozni kell a takrolimusz vérszintjét, és szükség esetén módosítani kell a takrolimusz dózisát.

Ciklosporin

Ciklosporinnal és amlodipinnel nem végeztek kölcsönhatás vizsgálatokat egészséges önkénteseknél vagy egyéb populációkkal, a vesetranszplantált betegeket kivéve, akiknél a ciklosporin mélyponti koncentrációinak változását (átlagosan 0%-40%) figyelték meg. Mérlegelni kell a ciklosporinszintek monitorozását az amlodipinnel kezelt, vesetranszplantált betegeknél, és ha szükséges, a ciklosporin dózisát csökkenteni kell.

Szimvasztatin

Az amlodipin ismételt dózisainak 80 mg szimvasztatinnal történő egyidejű alkalmazása a szimvasztatin-expozíció 77 %-os növekedését eredményezte az önmagában adagolt szimvasztatin szintjéhez képest. Az amlodipint kapó betegeknél a szimvasztatin dózisát napi 20 mg-ra kell korlátozni.

Egyéb

Az amlodipint biztonságosan adták együtt digoxinnal, warfarinnal, atorvasztatinnal, szildenafilnal, savkötő gyógyszerekkel (alumínium-hidroxid, magnézium-hidroxid, szimetikon), cimetidinnel, antibiotikumokkal és orális antidiabetikumokkal. Ha az amlodipint és szildenafilt alkalmazták kombinációban, a két szer egymástól függetlenül fejtette ki saját vérnyomáscsökkentő hatását.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A telmizartán/amlodipin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott adat áll rendelkezésre. A telmizartán/amlodipinnel nem végeztek állatokon reprodukciós toxicitási vizsgálatokat.

Telmizartán

Az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A telmizartánnal végzett állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kismértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszercsoport esetén is. Hacsak az angiotenzin II-receptor blokkolóval történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja bizonyított. Terhesség megállapítását követően az angiotenzin II-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin II-receptor antagonisták kezelése a terhesség második és harmadik harmadában ismertén humán magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont).

Amennyiben angiotenzin II-receptor antagonisták expozíció történt a terhesség második trimeszterétől kezdve, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azoknál a csecsemőknél, akiknek édesanyja angiotenzin II-receptor antagonistát szedett, figyelni kell a hypotonia kialakulására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Amlodipin

A korlátozott számú exponált terhesség adatai nem utalnak arra, hogy az amlodipin vagy más kalciumcsatorna-blokkolók károsítanák a magzat egészségét. Azonban fennáll az elhúzódó szülés veszélye.

Szoptatás

Az amlodipin kiválasztódik a humán anyatejbe. Becslések szerint a csecsemő által felvett dózis az anyai dózis 3–7%-os interkvartilis tartományában található, de legfeljebb 15%. Az amlodipin csecsemőre gyakorolt hatásai a nem ismertek.

Mivel nem áll rendelkezésre információ a telmizartán szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan, a telmizartán/amlodipin alkalmazása nem javasolt, és más alternatív, a szoptatásra vonatkozóan jobban alátámasztott biztonságossági profillal rendelkező kezelés választandó, különösen újszülött vagy koraszülött szoptatása esetén.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre a fix dózisú kombinációval vagy az egyedi komponensekkel végzett kontrollós klinikai vizsgálatokból származó adatok.

A telmizartán-amlodipin kombinációval külön reprodukciós toxicitási vizsgálatokat nem végeztek. A preklinikai vizsgálatok során a telmizartán esetében nem figyeltek meg a férfi vagy női fertilitásra gyakorolt hatást.

Hasonlóképpen az amlodipin esetében sem számoltak be a férfi vagy női fertilitásra gyakorolt hatásokról (lásd 5.3 pont).

A kalciumcsatorna-blokkolókkal végzett preklinikai és *in vitro* vizsgálatokban a spermatozoonok fejének reverzibilis biokémiai változásait figyelték meg, ami károsíthatja a megtermékenyítést. Ennek klinikai relevanciája nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy mellékhatások, pl. ájulás, somnolencia, szédülés vagy vertigo előfordulhatnak a kezelés alatt (lásd 4.8 pont). Ezért gépjárművezetés és gépek kezelése során óvatosság javasolt. Ha a betegnél ezek a mellékhatások jelentkeznek, a veszélyes tevékenységeket, pl. gépjárművezetést vagy gépek kezelését kerülnie kell.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások között szerepel a szédülés és a peripheriás oedema. A súlyos ájulás ritkán fordul elő (1000 kezelt betegből kevesebb mint 1-nél).

A külön alkalmazott összetevők bármelyikével (telmizartán vagy amlodipin) korábban megfigyelt mellékhatások potenciálisan a Twynsta mellékhatásai is lehetnek, még akkor is, ha a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően ezeket nem figyelték meg.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A Twynsta biztonságosságát és tolerálhatóságát 5 kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték, több mint 3500 beteg bevonásával, akik közül több mint 2500-an kaptak telmizartánt amlodipinnel kombinációban.

A mellékhatások gyakoriság szerint, a következő egyezményes módon kerülnek osztályozásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszeri kategória	Twynsta	Telmizartán	Amlodipin
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Nem gyakori		felső légúti fertőzések, köztük pharyngitis és sinusitis, húgyúti fertőzések, beleértve a cystitist is	
Ritka	cystitis	sepsis, beleértve a halálos kimenetelű eseteket is ¹	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Nem gyakori		anaemia	
Ritka		thrombocytopenia, eosinophilia	
Nagyon ritka			leukocytopenia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Ritka		túlérzékenység, anaphylaxiás reakciók	
Nagyon ritka			túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Nem gyakori		hyperkalaemia	
Ritka		hypoglykaemia (cukorbetegéknél)	
Nagyon ritka			hyperglykaemia
Pszichiátriai kórképek			
Nem gyakori			hangulatváltozás
Ritka	depresszió, szorongás, insomnia		zavartság
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Gyakori	szédülés		
Nem gyakori	somnolencia, migrén, fejfájás, paraesthesia		
Ritka	ájulás, peripheriás neuropathia, hypoesthesia, dysgeusia, tremor		
Nagyon ritka			extrapyramidalis syndroma
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Nem gyakori			látásromlás
Ritka		látászavar	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			
Nem gyakori	vertigo		tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Nem gyakori	bradycardia, palpitatio		
Ritka		tachycardia	

Nagyon ritka			myocardialis infarctus, arrhythmia, ventricularis tachycardia, pitvarfibrilláció
Érbetegségek és tünetek			
Nem gyakori	hypotonia, orthostaticus hypotonia, kipirulás		
Nagyon ritka			vasculitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Nem gyakori	köhögés	dyspnoe	dyspnoe, rhinitis
Nagyon ritka	interstitialis tüdőbetegség ³		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Nem gyakori	hasi fájdalom, hasmenés, hányinger	flatulencia	a székelési szokások megváltozása
Ritka	hányás, gingiva hypertrophia, dyspepsia, szájszárazság	hasi diszkomfort	
Nagyon ritka			pancreatitis, gastritis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Ritka		kóros májfunkciós értékek, májbetegség ²	
Nagyon ritka			hepatitis, sárgaság, emelkedett májenzim- értékek (legtöbbször cholelasisnak megfelelőek)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Nem gyakori	viszketés	hyperhidrosis	alopecia, purpura, bőrelszíneződés, hyperhidrosis
Ritka	ekzema, erythema, bőrkiütés	angiooedema (halálos kimenetellel), gyógyszerkiütés, toxikus bőrkiütés, urticaria	

Nagyon ritka			angiooedema, erythema multiforme, urticaria, exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson szindróma, fényérzékenység
Nem ismert			toxicus epidermalis necrolysis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Nem gyakori	arthralgia, izomgörcs (lábikragörcs), myalgia		
Ritka	hátfájás, végtagfájdalom (láb-fájás)	ínfájdalom (íngyulladás-szerű tünetek)	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Nem gyakori		a veseműködés károsodása, az akut veseelégtelenséget is beleértve	vizelési zavar, pollakisuria
Ritka	nocturia		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			
Nem gyakori	erectilis dysfunctio		gynecomastia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Gyakori	peripheriás oedema		
Nem gyakori	gyengeség, mellkasi fájdalom, fáradtság, oedema		fájdalom
Ritka	rossz közérzet	influenza-szerű megbetegedés	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Nem gyakori	emelkedett májenzimek	emelkedett kreatininszint a vérben	hízás, fogyás
Ritka	emelkedett húgysavszint a vérben	emelkedett kreatin-foszfokináz-szint, csökkent hemoglobin	

¹ A jelenség véletlen felfedezés, vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet.

² A forgalomba hozatalt követő esetekben tapasztalt kóros májfunkciós értékek/májbetegség legtöbbször japán betegeknél fordult elő. Valószínűsíthető, hogy ezek a mellékhatások a japán betegeknél gyakrabban jelentkeznek.

³ A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartánnal összefüggésben interstitialis tüdőbetegség (főként interstitialis pneumonia és eosinophiliás pneumonia) eseteit jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek:

A túladagolás tünetei várhatóan a felerősödött farmakológiai hatásnak megfelelőek. A telmizartán-túladagolás várható legjellemzőbb tünete a hypotonia és a tachycardia. Előfordult bradycardia, szédülés, szérum kreatininszint-emelkedés és akut veseelégtelenség is.

Az amlodipin-túladagolás túlzott mértékű peripheriás vasodilatációt, esetleg reflexes tachycardiát eredményezhet. Jelentettek súlyos és feltehetőleg elhúzódó, akár fatális kimenetellel járó shockot okozó szisztémás hypotoniát is.

Kezelés:

A beteget szorosan kell monitorozni, a kezelés tüneti és szupportív. A kezelés függ a bevétel óta eltelt időtől és a tünetek súlyosságától. Javasolt a hánytatás és/vagy gyomormosás. Az aktív szén hatásos lehet mind a telmizartán-, mind az amlodipin-túladagolás kezelésében.

Gyakran kell ellenőrizni a szérum elektrolitszinteket és a szérum kreatinin-értéket. Hypotonia esetén a beteget felemelt végtagokkal hanyatt kell fektetni, és gyors só- és folyadékpótlást kell végezni. Szupportív kezelést kell kezdeni. A kalciumcsatorna-blokád hatásainak felfüggesztésére az intravénásan adott kalcium-glukonát hasznos lehet. A telmizartán és az amlodipin nem távolítható el hemodialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Renin-angiotenzin rendszerre ható szerek, angiotenzin II antagonisták és kalciumcsatorna-blokkolók, ATC kód: C09DB04

A Twynsta két, egymás hatását kiegészítő vérnyomáscsökkentő vegyületet tartalmazó kombináció, amely az essentialis hipertóniában szenvedő betegek vérnyomásának kezelésére szolgál: a telmizartán egy angiotenzin II-receptor antagonistája, az amlodipin egy dihidro-piridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló.

A hatóanyagok ezen kombinációja additív vérnyomáscsökkentő hatással rendelkezik, nagyobb mértékben csökkenti a vérnyomást, mint bármelyik összetevő önmagában.

A naponta egyszer adott Twynsta hatékonyan és tartósan csökkenti a vérnyomást a 24 órás terápiás dózistartományban.

Telmizartán

A telmizartán per os adható, hatékony és szelektív angiotenzin II-receptor (AT₁ típusú) antagonistája. Az AT₁-receptor altípushoz nagy affinitással kötődő telmizartán leszorítja az angiotenzin II-t az AT₁-receptorra, amely felelős az angiotenzin II ismert farmakológiai hatásaiért. A telmizartán nem fejt ki semmilyen parciális agonista hatást az AT₁-receptoron. Szelektíven kötődik az AT₁-receptorokhoz és ez a kötődés hosszú tartamú. A telmizartán nem mutat affinitást más receptorokhoz (pl. AT₂ vagy egyéb, kevésbé karakterisztikus AT-receptorok). E receptorok funkcionális szerepe nem ismert, miként az sem, hogy az angiotenzin II, melynek szintjét a telmizartán emeli, előidézheti-e túlstimulálásukat. A telmizartán csökkenti a plazma aldoszteronszintjét. A telmizartán nem gátolja az emberi plazma reninaktivitását és nem blokkolja az ionszatórnákat. A telmizartán nem gátolja a bradykinin lebontását is végző angiotenzin-konvertáló enzimet (kinináz II), ezért nem várható, hogy a bradykinin-közvetítette mellékhatásokat potenciózza.

Emberben a telmizartán 80 mg adagban szinte teljes mértékben gátolja az angiotenzin II által kiváltott vérnyomás-emelkedést. Ez a gátló hatás 24 órán át fennmarad és még 48 óra múlva is kimutatható.

A telmizartán első adagja után az antihipertenzív hatás fokozatosan, 3 óra alatt fejlődik ki. A maximális vérnyomáscsökkentő hatás rendszerint 4-8 héttel a kezelés megkezdése után alakul ki, és hosszú távú kezelés esetén is fennmarad.

Ambuláns vérnyomás-monitorozás eredményei alapján a vérnyomáscsökkentő hatás erőssége 24 órán keresztül állandó, beleértve a következő dózis bevétele előtti utolsó 4 órát is. Ezt megerősítette, hogy a placebo-kontrollos vizsgálatokban a 40 és 80 mg-os telmizartán adagok után a mélyponti és csúcsponti arányok következetesen 80 % felett maradtak. Dózisfüggőnek tűnik, hogy a szisztolés vérnyomás mennyi idő alatt tér vissza a kiindulási szintre. Ebben a tekintetben a diasztolés vérnyomásra vonatkozó adatok nem egyértelműek.

A telmizartán hypertóniás betegeknél a szisztolés és diasztolés vérnyomást egyaránt csökkenti, a szívfrekvenciát azonban nem módosítja. Nincs még magyarázat arra, hogyan járul hozzá a vérnyomáscsökkentő hatáshoz a gyógyszer diuretikus és nátriuretikus hatása. A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatásának erőssége nem marad el más vegyületcsoportokba tartozó antihipertenzívumokétól (ezt igazolják a telmizartán és az amlodipin, az atenolol, az enalapril, a hidroklorotiazid és a lizinopril hatásosságát összehasonlító klinikai vizsgálatok).

A telmizartán adagolásának hirtelen beszüntetése után a vérnyomás fokozatosan, néhány nap alatt tér vissza a kezelés előtti értékre, nem lép fel „rebound” vérnyomás-emelkedés.

A száraz köhögés lényegesen ritkábban jelentkezett telmizartánnal kezelt betegeknél, mint azoknál, akiknek angiotenzin-konvertáló enzim-inhibítort adtak, azon klinikai vizsgálatokban, amelyekben a két vérnyomáscsökkentő kezelést hasonlították össze.

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II-receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. További információért lásd még a „Cardiovascularis prevenció” pontban szereplő információkat. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhető volt a hyperkalaemia, akut veseelégtelenség és/vagy hypotonia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II-receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hyperkalaemia, hypotonia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban.

Amlodipin

Az amlodipin a dihidro-piridinek csoportjába tartozó kalcium-ion influx-gátló (lassú csatorna-blokkoló vagy kalcium-antagonista), amely gátolja a kalciumionok beáramlását a sejtmembránon keresztül a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe. Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatásának mechanizmusa az erek simaizomzatára kifejtett direkt relaxáló hatás eredménye, ami csökkenti a perifériás érellenállást és a vérnyomást. A kísérletes adatok azt mutatják, hogy az

amlodipin kötődik dihidro-piridin és nem dihidro-piridin kötőhelyekhez is. Az amlodipin viszonylag ér-szelektív, nagyobb mértékben hat az erek simaizomsejtjeire, mint a szívizomsejtekre.

Hypertoniás betegeknél a napi egyszeri alkalmazás klinikailag jelentős vérnyomáscsökkenést biztosít mind fekvő, mind álló testhelyzetben, napi 24 órás időtartamon keresztül. A lassú hatáskezdet miatt az akut hypotonia nem jellemző az amlodipin alkalmazásakor.

Normál veseműködésű hypertoniás betegeknél az amlodipin terápiás adagjának hatására csökken a renalis vascularis rezisztencia, nő a glomerularis filtrációs ráta és az effektív renalis plazmaátáramlás, anélkül, hogy megváltozna a filtrációs frakció vagy a proteinuria.

Az amlodipin alkalmazása nem járt semmilyen nemkívánatos metabolikus eseménnyel, nem változtatta meg a plazma lipidszinteket, és alkalmazható asthmában, diabetesben és köszvényben szenvedő betegeknél is.

Alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő betegeknél

Szívelégtelenségben szenvedő betegeknél végzett haemodinamikai vizsgálatok alapján, valamint NYHA II-IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegeken terheléssel végzett kontrollos klinikai vizsgálatok a terheléssel szembeni tolerancia, a bal kamrai ejekciós frakció, valamint a klinikai tünetek értékelése alapján azt mutatták, hogy az amlodipin nem rontotta a betegek klinikai állapotát.

Egy placebo-kontrollos vizsgálat (PRAISE), amiben NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenségben digoxint, vízhajtókat és ACE-gátlókat szedő betegeket vizsgáltak, azt mutatta, hogy szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az amlodipin nem vezetett a mortalitási kockázat, ill. a kombinált mortalitási és morbiditási kockázat növekedéséhez.

Egy amlodipinnel történő, utókövetéses, hosszú távú, placebo-kontrollos vizsgálatban (PRAISE-2) kimutatták, hogy klinikai tünetek vagy ischaemiás betegséget bizonyító objektív leletek nélküli NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő, stabil dózisú ACE-gátlót, digitáliszt és diuretikumot kapó betegeknél az amlodipin nem befolyásolta a cardiovascularis mortalitást. Ugyanebben a betegpopulációban az amlodipin-kezelés mellett gyakrabban fordult elő tüdőoedema, annak ellenére, hogy a placebóval összehasonlítva nem volt jelentős különbség a szívelégtelenség romlásának incidenciájában.

Telmizartán/amlodipin

Egy nyolchetes, multicentrumos, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, parallel csoportos, faktoriális vizsgálatban 1461, enyhétől súlyos fokúig terjedő hypertoniában (átlagos, ülő helyzetben mért diasztolés vérnyomás ≥ 95 és < 119 Hgmm) szenvedő beteget kezeltek a Twynsta minden egyes dóziskombinációjával. A Twynsta lényegesen nagyobb mértékben csökkentette a diasztolés és szisztolés vérnyomást, és nagyobb arányú volt a beállított vérnyomású betegek aránya, mint a monoterápiában adott egyes komponensek esetén.

A Twynsta dózisfüggő mértékben csökkentette a szisztolés/diasztolés vérnyomást a terápiás dózistartományban (40 mg/5 mg: -21,8/-16,5 Hgmm; 80 mg/5 mg: -22,1 /-18,2 Hgmm; 40 mg/10 mg: -24,7 /-20,2 Hgmm és 80 mg/10 mg: -26,4/-20,1 Hgmm). A diasztolés vérnyomást a fenti sorrendben a betegek 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 %-ában sikerült 90 Hgmm alá csökkenteni. Az értékeket kiindulási értékre és az országra vetítve módosították.

A vérnyomáscsökkentő hatás nagyobb részt a kezelés kezdetét követő 2 héten belül kialakult.

A betegek egy 1050 fős alcsoportjában, akik közepesen súlyos vagy súlyos hypertoniában szenvedtek (diasztolés vérnyomás ≥ 100 Hgmm), 32,7-51,8 % reagált kielégítő mértékben a telmizartán vagy amlodipin monoterápiára. A szisztolés/diasztolés vérnyomás megfigyelt átlagos csökkenése 5 mg amlodipint tartalmazó kombinációs kezelés esetén (40 mg/5 mg: -22,2/-17,2 Hgmm; 80 mg/5 mg: -22,5/-19,1 Hgmm) hasonló vagy jobb volt, mint 10 mg amlodipin esetén (-21.0/-17.6 Hgmm), és jelentősen alacsonyabb volt az oedema előfordulása (40 mg/5 mg: 1,4 %; 80 mg/5 mg: 0,5 %; amlodipin 10 mg: 17,6 %).

Az automatizált ambuláns vérnyomás monitorozás (ABPM) a betegek 562 fős alcsoportjában megerősítette a kórházi körülmények között kapott szisztolés és diasztolés vérnyomáscsökkenés eredményeit, amelyek következetesek voltak a teljes 24 órás adagolási periódusban.

Egy további multicentrumos, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, parallel csoportos vizsgálatban összesen 1097 olyan, enyhétől súlyos fokúig terjedő hypertóniában szenvedő beteg kapott Twynstát (40 mg/5 mg vagy 80 mg/5 mg) vagy amlodipint (5 mg vagy 10 mg) önmagában, akiknek a vérnyomását 5 mg amlodipinnel nem sikerült megfelelően beállítani. Nyolchetes kezelés után mindegyik kombináció statisztikailag szignifikánsan jobban csökkentette a szisztolés és diasztolés vérnyomást, mint a két amlodipin monoterápia (40 mg/5 mg: -13,6/-9,4 Hgmm, 80 mg/5 mg: -15,0/-10,6 Hgmm, versus amlodipin 5 mg: -6,2/-5,7 Hgmm, amlodipin 10 mg: -11,1/-8,0 Hgmm), és nagyobb arányban normalizálódott a diasztolés vérnyomás, mint a megfelelő monoterápia esetén (40 mg/5 mg: 56,7 %, 80 mg/5 mg: 63,8 %, versus amlodipin 5 mg: 42 %, amlodipin 10 mg: 56,7 %). Az oedema gyakorisága lényegesen alacsonyabb volt a 40 mg/5 mg és 80 mg/5 mg esetén a 10 mg amlodipinnel összehasonlítva (4,4 % vs 24,9 %).

Egy másik multicentrumos, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, parallel csoportos vizsgálatban összesen 947 olyan, enyhétől súlyos fokúig terjedő hypertóniában szenvedő beteg kapott Twynstát (40 mg/10 mg vagy 80 mg/10 mg) vagy amlodipint önmagában (10 mg), akiknek a vérnyomását 10 mg amlodipinnel nem sikerült megfelelően beállítani. 8 hetes kezelés után mindegyik kombináció statisztikailag szignifikánsan jobban csökkentette a szisztolés és diasztolés vérnyomást, mint az amlodipin monoterápia (40 mg/10 mg: -11,1/-9,2 Hgmm, 80 mg/10 mg: -11,3/-9,3 Hgmm, versus amlodipin 10 mg: -7,4/-6,5 Hgmm), és nagyobb arányban normalizálódott a diasztolés vérnyomás, mint a monoterápia esetén (40 mg/10 mg: 63,7 %, 80 mg/10 mg: 66,5 %, versus amlodipin 10 mg: 51,1 %).

Két hasonló, nyílt, hosszú távú követéses, további 6 hónapig végzett vizsgálatban a Twynsta hatása a teljes vizsgálati periódusban fennmaradt. Kimutatták továbbá, hogy azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomását nem tudták a Twynsta 40 mg/10 mg-os dóziséval megfelelően beállítani, a Twynsta dóziséval 80 mg/10 mg-ra történő emelésével a vérnyomás tovább csökkent.

A mellékhatások teljes incidenciája a Twynstával végzett klinikai vizsgálati program során alacsony volt, a kezelt betegek mindössze 12,7 %-a észlelt mellékhatást. A leggyakoribb mellékhatás a peripheriás oedema és a szédülés volt, lásd még 4.8 pont. A jelentett mellékhatások megfeleltek a telmizartán és az amlodipin komponens biztonságossági profilja alapján várhatónak, ahhoz képest sem új, sem súlyosabb mellékhatást nem figyeltek meg. Az oedemával kapcsolatos események (peripheriás oedema, generalizált oedema és oedema) következetesen ritkábbak voltak azoknál a betegeknél, akik Twynstát kaptak, a 10 mg amlodipint kapókkal összehasonlítva. A faktoriális elrendezésű vizsgálatban az oedema gyakorisága 1,3 % volt a Twynsta 40 mg/5 mg és 80 mg/5 mg dózisaival, 8,8 % a Twynsta 40 mg/10 mg és 80 mg/10 mg dózisaival és 18,4 % a 10 mg-os amlodipin esetén. Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomását 5 mg amlodipinnel nem lehetett megfelelően beállítani, az oedema gyakorisága 4,4 % volt a Twynsta 40 mg/5 mg és a 80 mg/5 mg dózisaival, és 24,9 % 10 mg amlodipin adása esetén.

A Twynsta vérnyomáscsökkentő hatása hasonló volt az életkortól és nemtől függetlenül, és hasonló volt a diabetezes és nem diabetezes betegeknél.

A Twynstát csak hypertóniás betegeken vizsgálták. A telmizartánt egy mérföldkövi vizsgálatban 25 620, nagy cardiovascularis kockázatú betegen vizsgálták (ONTARGET). Az amlodipint krónikus stabil anginában, vasospasticus anginában és angiográfiával igazolt coronaria betegségben vizsgálták.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Twynsta vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől hypertóniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A fix dózisú kombináció farmakokinetikája

A Twynsta felszívódásának sebessége és mértéke megfelel a külön-külön tablettákban adott telmizartán és amlodipin biohasznosulásának.

Felszívódás

A telmizartán felszívódása gyors, bár a felszívódott mennyiség változik. A telmizartán átlagos abszolút biohasznosulása körülbelül 50 %. Ha a telmizartánt étkezés közben veszik be, a telmizartán plazmakoncentráció-idő görbe alatti területének ($AUC_{0-\infty}$) csökkenése körülbelül 6 % (40 mg-os dózis) és 19 % (160 mg-os dózis) között változik. A bevételt követően 3 órával a plazmakoncentrációk hasonlóak, akár éhgyomorral, akár étkezés közben vették be a telmizartánt.

Terápiás dózisok per os adását követően az amlodipin jól felszívódik, a vérben a csúcskoncentrációk az adás után 6-12 órával alakulnak ki. Az abszolút biohasznosulás becsült aránya 64 és 80 % között van. Az amlodipin biohasznosulását nem befolyásolja az étkezés.

Eloszlás

A telmizartán nagymértékben (>99,5 %) kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz és az α_1 -savanyú glikoproteinhez. A dinamikus egyensúlyi állapotban a látszólagos megoszlási térfogat (V_{dss}) középértéke körülbelül 500 liter.

Az amlodipin megoszlási térfogata körülbelül 21 l/kg. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a keringő amlodipin körülbelül 97,5 %-a kötődik plazmafehérjékhez a hipertóniás betegeknél.

Biotranszformáció

A telmizartán az anyavegyület glükoronid-konjugációjával metabolizálódik. A konjugált metabolit nem rendelkezik farmakológiai aktivitással.

Az amlodipin nagymértékben (körülbelül 90 %-ban) metabolizálódik a májban inaktív metabolitokká.

Elimináció

A telmizartán eliminációja biexponenciálisan csökkenő görbével jellemezhető, terminális felezési ideje > 20 óra. A maximális plazmakoncentráció (C_{max}), és kisebb mértékben a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) az alkalmazott dózishoz képest nem arányosan nő. A javasolt dózisok alkalmazásakor nem észlelték a telmizartán klinikai szempontból számottevő akkumulációját. Nőkben magasabb plazmaszinteket mértek, mint férfiakban, ez azonban nem befolyásolta számottevően a hatásosságot.

A szájon át (vagy intravénásan) adott telmizartán szinte teljes mértékben a széklettel, javarészt változatlan vegyületként ürül ki a szervezetből. Az alkalmazott dózissal kevesebb, mint 1 %-a választódik ki a vizeletben. A máj vérátáramlásához (kb. 1500 ml/perc) viszonyítva a teljes plazma-clearance (Cl_{tot}) értéke magas (kb. 1000 ml/perc).

Az amlodipin eliminációja a plazmából bifázisos, a terminális felezési idő körülbelül 30 -50 óra, ami a napi egyszeri adagolás esetén állandó. Az egyensúlyi plazmaszintek 7-8 napos folyamatos alkalmazás után alakulnak ki. Az eredeti amlodipin 10 %-a, és a metabolitok 60 %-a választódik ki a vizelettel.

Linearitás/nem-linearitás

Az AUC kismértékű csökkenése feltehetően nem csökkenti a telmizartán terápiás hatékonyságát. Nincs egyenes arányosság a beadott dózis és a plazmakoncentrációk között. A C_{max} és kisebb mértékben az AUC a 40 mg feletti dózisok esetén nem arányosan nő.

Az amlodipin lineáris farmakokinetikát mutat.

Gyermekek és serdülők (18 éves kor alatt)

Gyermekekre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

Nem

Különbséget figyeltek meg a telmizartán plazmakoncentrációiban, a C_{max} körülbelül 3-szor, az AUC pedig 2-szer nagyobb nőknél, mint férfiaknál.

Idősek

A telmizartán farmakokinetikai jellemzői nem különböznek a fiatalabb és az időskorú betegeknél.

Az amlodipin plazma-csúcskoncentrációinak kialakulásához szükséges idő ugyanolyan hosszú az idős, mint a fiatalabb betegeknél. Idős betegeknél az amlodipin-clearance általában csökken, ami a görbe alatti terület (AUC) és a terminális eliminációs felezési idő növekedését eredményezi.

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a telmizartán plazmakoncentrációjának megduplázódását figyelték meg. Azonban a veseelégtelenségben szenvedő, hemodializált betegeknél alacsonyabb plazmaszinteket mértek. A telmizartán veseelégtelenségben szenvedő betegeknél is nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, ezért hemodialízissal nem távolítható el a keringésből. A telmizartán eliminációs felezési ideje nem változik vesekárosodás esetén. Az amlodipin farmakokinetikáját nem befolyásolja jelentős mértékben a veseműködés károsodása.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeken végzett farmakokinetikai vizsgálatok a telmizartán abszolút biohasznosulásának közel 100 %-ig való növekedését mutatták. A telmizartán eliminációs felezési ideje nem változik májkárosodásban. Májelégtelenségben szenvedő betegeknél az amlodipin clearance-e csökken, ami az AUC körülbelül 40-60 %-os emelkedését eredményezi.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Mivel a telmizartán és az amlodipin nem klinikai toxicitási profilja nem fedi egymást, a kombináció esetén nem kell a toxicitás exacerbációjára számítani. Ezt megerősítették egy szubkrónikus (13-hetes), patkányokkal végzett toxikológiai vizsgálatban, amelyben 3,2/0,8, 10/2,5 és 40/10 mg/kg-os telmizartán és amlodipin dózisokat vizsgáltak.

A fix dózisu kombináció összetevőire vonatkozó, rendelkezésre álló preklinikai adatok az alábbiakban találhatóak:

Telmizartán:

A preklinikai biztonságossági vizsgálatokban a klinikai alkalmazásra javasolt terápiás tartománynak megfelelő expozíciót okozó dózisok a vörösvértest-jellemzők (vörösvértestszám, hemoglobinszint és hematokritérték) csökkenését, a vese hemodinamikai paramétereinek változásait (emelkedett karbamid-nitrogén- és kreatininszint), valamint a szérum káliumszintjének emelkedését észlelték normotensiós állatokban. Kutyában a vesetubulusok kitágulását és atrophiját figyelték meg. A gyomornyálkahártya károsodását (erosiók, fekélyképződés vagy gyulladás) kutyában és patkányban is megfigyelték. Ezeknek az ACE-gátlókkal illetve angiotenzin II-receptor antagonistákkal végzett preklinikai vizsgálatokból már ismert gyógyszerfüggő mellékhatásoknak a kialakulása sóoldat peroralis adásával megelőzhető volt. Mindkét fajban a plazma reninaktivitás fokozódását, továbbá a juxtaglomerularis sejtek hypertrophiáját és/vagy hyperplasiáját észlelték. Ezek úgyszintén az ACE-gátlók és más angiotenzin II-receptor antagonisták gyógyszer családjára jellemző hatásoknak tekinthetők, klinikai szempontból azonban valószínűleg nincs jelentőségük.

Teratogén hatása egyértelműen nem bizonyított, azonban a telmizartán toxikus dózistartományában megfigyeltek az utódok postnatalis fejlődésére kifejtett olyan hatást, mint pl. alacsonyabb testsúly és késleltetett szemnyitás.

Az *in vitro* vizsgálatokban nem igazoltak mutagenitást és jelentős clastogén aktivitást és patkánynál és egérnél nem volt kimutatható a karcinogenitás.

Amlodipin:

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban elhúzódó fialást, nehéz fialást valamint csökkent foetalis és kölyök túlélést figyeltek meg nagy dózisok esetén. A fertilitásra kifejtett hatásokat nem észleltek orális amlodipin-maleáttal kezelt patkányoknál (hímek 64 napig, nőstények 14 napig a pázás előtt) 10 mg amlodipin/kg/nap dóziséig (ez körülbelül 10-szerese a maximális javasolt 10 mg/nap mg/m² humán dózis alapján).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Brilliantkék FCF (E 133)
Fekete vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)
Magnézium-sztearát
Kukoricakeményítő
Meglumin
Mikrokristályos cellulóz
Povidon K25
Hidegen duzzadó keményítő (kukoricakeményítóből)
Nátrium-hidroxid
Szorbit (E420)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A tablettát csak közvetlenül a bevétel előtt szabad kivenni a buboréksomagolásból.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/alumínium buboréksomagolás (PA/Al/PVC/Al) kartondobozban: 14, 28, 56, 98 tablettá vagy alumínium/alumínium adagonként perforált buboréksomagolás (PA/Al/PVC/Al) kartondobozban: 30 × 1, 90 × 1 tablettá és multipack 360 (4 csomag 90 × 1) tablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

EU/1/10/648/007 (360 (4 × 90 × 1) tableta)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. október 7.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. augusztus 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 40 mg/10 mg tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg telmizartán és 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

168,64 mg szorbit (E420) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

Kék és fehér színű, ovális alakú, kétrétegű tableta, a fehér oldalon A2 termékkód bevéséssel és a gyártó cégjelzésével ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Essentialis hypertonia kezelése felnőtteknél.

Kiegészítő kezelés:

A Twynsta 40 mg/10 mg azoknál a felnőtteknél javallott, akiknek a vérnyomása nem állítható be megfelelően 10 mg amlodipin monoterápiával.

Helyettesítő kezelés:

A telmizartánt és amlodipint külön-külön tabletták formájában kapó felnőtt betegek a külön tabletták helyett kaphatnak az egyes komponenseket ugyanolyan adagban tartalmazó Twynsta tablettát.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A gyógyszer javasolt adagja naponta egy tableta.

A javasolt maximális adag naponta 80 mg telmizartán/10 mg amlodipin egy tablettában. Ez a készítmény hosszú távú kezelésre javallott.

Az amlodipin mellett grapefruit vagy grapefruit-lé fogyasztása nem javasolt a betegek számára, mivel az amlodipin biohasznosulása egyes betegeknél fokozódhat, ami fokozott vérnyomáscsökkentő hatást eredményezhet (lásd 4.5 pont).

Kiegészítő kezelés

A Twynsta 40 mg/10 mg tableta azoknak a betegeknek adható, akiknek a vérnyomása önmagában adott 10 mg amlodipinnel nem állítható be megfelelően.

A fix dózisú kombinációra való átállás előtt ajánlott monoterápiában adott amlodipinnel és telmizartánnal végezni a dózisztitrálást. Amikor klinikailag indokolt, fontolóra lehet venni a monoterápiáról a fix kombinációra történő átállítást.

Azok a 10 mg amlodipinnel kezelt betegek, akiknél bármilyen dóziskorlátozó mellékhatás, pl. oedema jelentkezik, átállíthatók napi egy Twynsta 40 mg/5 mg tablettára, így az amlodipin dóziséát a várt vérnyomáscsökkentő hatás gyengülése nélkül lehet csökkenteni.

Helyettesítő kezelés

A telmizartánt és amlodipint külön-külön tabletták formájában kapó betegek a külön tabletták helyett kaphatnak az egyes komponensek ugyanolyan adagját napi egy tablettában tartalmazó Twynstát.

Idős betegek (> 65 év)

Az adagoláson nem szükséges módosítani időskorú betegeknél. A nagyon idős betegek esetén kevés információ áll rendelkezésre.

Károsodott veseműködés

Súlyos vesekárosodásban szenvedő, vagy hemodializált betegekkal kapcsolatban korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. A telmizartán/amlodipin-kezelésben részesülő ilyen betegeknél körültekintés szükséges, mert az amlodipin és a telmizartán nem távolítható el dialízissel (lásd még 4.4 pont).

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges.

Károsodott májműködés

A Twynsta súlyos májkárosodásban ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban a telmizartán/amlodipin csak óvatosan adható. A telmizartán adagja a napi egyszeri 40 mg-ot nem haladhatja meg (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A telmizartán/amlodipin biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Twynsta táplálékkal vagy anélkül is bevehető. A Twynsta bevétele egy kevés folyadékkal javasolt.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival, a dihidro-piridin-származékokkal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Az epeutak obstruktív betegségei és súlyos májműködési zavar.
- Shock (beleértve a cardiogen shockot is).
- A balkamrai kiáramlási pálya szűkülete (pl. magasfokú aorta stenosis).
- Myocardialis infarctus után kialakult haemodinamikailag instabil szívelégtelenség.

A telmizartán/amlodipin egyidejű alkalmazása aliszkiaren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Terhesség

Az angiotenzin II-receptor antagonistákkal történő kezelést nem szabad elkezdni terhesség alatt. Hacsak az angiotenzin II-receptor antagonistával történt kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, amely a terhesség alatti alkalmazást illetően megállapított biztonságossági profillal rendelkezik. Terhesség megállapítását követően az angiotenzin II-receptor antagonistákkal végzett kezelést azonnal le kell állítani, és amennyiben lehetséges, alternatív kezelést kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Károsodott májműködés

A telmizartán elsősorban az epével eliminálódik. Az epeutak obstruktív betegségeiben vagy májelégtelenségben szenvedő betegeknél a clearance csökkenésére lehet számítani. Továbbá, a többi

kalcium-antagonistához hasonlóan, az amlodipin felezési ideje is megnyúlik károsodott májműködésű betegeknél. Ilyen esetekre nincs az adagolásra vonatkozó javallat, ezért a telmizartán/amlodipin csak elővigyázatosan alkalmazható ezeknél a betegeknél.

Renovasularis hypertonia

Fokozódik a súlyos hypotonia és a veseelégtelenség kockázata, ha kétoldali arteria renalis szűkületben, vagy az egyetlen funkcionáló vese artériájának szűkületében szenvedő betegeket a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre (RAAS) ható gyógyszerekkel kezelnek.

Beszűkült veseműködés és vesetranszplantáció

Ha a telmizartán/amlodipint beszűkült veseműködésben szenvedő betegeknél alkalmazzák, a szérum kálium- és kreatininszintek időszakos monitorozása ajánlott. A közelmúltban vesetranszplantáción átesett betegeknél a telmizartán/amlodipin alkalmazásával nincsenek tapasztalatok. A telmizartán és az amlodipin nem dializálható.

Intravasularis hypovolaemia

Tünetekkel járó hypotonia léphet fel, különösen az első adag után azoknál a betegeknél, akiknél pl. erőteljes diuretikus kezelés, diétás sómegvonás, hasmenés vagy hányás következtében kifejezett volumen- és/vagy nátriumhiány alakult ki. Ezeket az állapotokat a telmizartán alkalmazásának elkezdése előtt korrigálni kell. Ha a telmizartán/amlodipin alkalmazása során hypotonia fordul elő, a beteget hanyatt kell fektetni, és szükség esetén intravénás infúzióban fiziológiás sóoldatot kell adni. A kezelés a vérnyomás stabilizálása után folytatható.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős blokádjá

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy az aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hypotonia, hyperkalaemia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenséget is) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Ha a kettős blokádjá kezelést abszolút szükségesnek ítélik, az csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, az elektrolitszintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Egyéb, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó állapotok

Azoknál a betegeknél, akiknek a vascularis tónusa és a vesefunkciója elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesebetegség esetén, ideértve az arteria renalis stenosisát is), az e rendszerre ható gyógyszerekkel történő kezelés során akut hypotoniát, hyperazotaemiát, oliguriát, vagy ritkán akut veseelégtelenséget észleltek (lásd 4.8 pont).

Primer aldosteronismus

Primer aldosteronismusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása útján ható antihipertenzív gyógyszerekre, ezért a telmizartán alkalmazása nem javasolt.

Aortastenosis, mitralis stenosis, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia

Más vasodilatatorokhoz hasonlóan fokozott óvatosság ajánlott aorta- vagy mitralis stenosis és hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia esetén.

Instabil angina pectoris, akut myocardialis infarctus

Nincsenek olyan adatok, amelyek alátámasztanák a telmizartán/amlodipin instabil angina pectorisban, myocardialis infarctus alatt vagy az azt követő egy hónapon belül történő alkalmazását.

Szívelégtelenség

Egy hosszú távú, placebo-kontrollos vizsgálatban (PRAISE-2) amlodipinnel kezelt NYHA III és IV-es stádiumú, nem ischaemiás etiológiájú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél gyakrabban számoltak be tüdőoedema kialakulásáról annak ellenére, hogy nem volt jelentős különbség a szívelégtelenség súlyosbodásának incidenciájában a placebóval összehasonlítva (lásd 5.1 pont).

Diabetesez betegek inzulin- vagy antidiabetikus kezelés alatt

Ezeknél a betegeknek a telmizartán-kezelés során hypoglykaemia fordulhat elő. Ezért ezeknél a betegeknek megfontolandó a vércukorszint megfelelő ellenőrzése. Az inzulin vagy az antidiabetikum adagjának módosítása válhat szükségessé, ha az indokolt.

Hyperkalaemia

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható gyógyszerek használata hyperkalaemiát eredményezhet. A hyperkalaemia halálos kimenetelű is lehet időseknél, veseelégtelenségben szenvedő betegeknek, cukorbetegnek, egyidejűleg más, a szérumban káliumszintet esetleg emelő gyógyszert szedő betegeknek és/vagy más egyidejű események esetén.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerek egyidejű alkalmazásának mérlegelése előtt a haszon/kockázat arányt fel kell mérni.

A hyperkalaemia mérlegelendő főbb rizikófaktorai:

- Cukorbetegség, károsodott veseműködés, életkor (>70 év).
- Egy vagy több, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló és/vagy káliumpótló gyógyszer egyidejű alkalmazása. A következő gyógyszerek, illetve terápiás gyógyszer-csoportok okozhatnak hyperkalaemiát: káliumtartalmú sópótló készítmények, káliumspóroló vízhajtók, ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor antagonisták, nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (beleértve a szelektív COX-2 gátlókat), heparin, immunszuppresszív szerek (ciklosporin, ill. takrolimusz), valamint a trimetoprim.
- Egyidejű események, különösképpen dehydratio, akut cardialis decompensatio, metabolikus acidosis, vesefunkció-romlás, a vese állapotának hirtelen romlása (pl.: fertőző megbetegedések), sejtsejtésés (pl.: akut alsó végtáji ischaemia, rhabdomyolysis, kiterjedt trauma).

Ezen fokozott kockázatú betegeknek a szérumban káliumszint szoros ellenőrzése szükséges (lásd 4.5 pont).

Szorbit

Ez a gyógyszer 168,64 mg szorbitot tartalmaz tablettánként.

Egyéb

Miként más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek esetében is, ischaemiás cardiomyopathiában vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szenvedőknél a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése myocardialis infarctus vagy stroke kialakulásához vezethet.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg kölcsönhatást a fix dózisú kombináció két összetevője között.

A kombináció együttes kölcsönhatásai

Gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az egyidejű alkalmazás esetén figyelembe kell venni

Egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerek

A telmizartán/amlodipin vérnyomáscsökkentő hatását más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazása fokozhatja.

Vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerek

A farmakológiai tulajdonságaik alapján várható, hogy a következő gyógyszerek fokozhatják a vérnyomáscsökkentők, köztük ennek a gyógyszernek az antihipertenzív hatását: pl. baklofen, amifosztin, neuroleptikumok és antidepresszánsok. Az orthostaticus hypotoniát az alkohol is fokozhatja.

Kortikoszteroidok (szisztémás alkalmazás esetén)

A vérnyomáscsökkentő hatás gyengül.

A telmizartánnal kapcsolatos interakciók

Az egyidejű alkalmazás nem javasolt

Kálium-megtakarító vízhajtók vagy káliumpótló készítmények

Az angiotenzin II-receptor antagonisták, így a telmizartán is mérséklék a vízhajtók okozta káliumvesztést. A káliumspóroló vízhajtók, mint például a spirinolakton, eplerenon, triamteren vagy az amilorid, a káliumpótló vagy káliumot tartalmazó sópótló készítmények jelentősen megemelhetik a szérum káliumszintet. Ha egyidejű alkalmazásuk dokumentált hypokalaemia miatt indikált, csak óvatosan és a szérum káliumszint gyakori ellenőrzése mellett alkalmazhatók.

Lítium

A szérum lítiumszint reverzibilis emelkedéséről és toxicitásról számoltak be a lítium angiotenzin konvertáló enzim-gátlókkal és angiotenzin II-receptor antagonistákkal – köztük a telmizartánnal – történő egyidejű alkalmazása kapcsán. Amennyiben ilyen kombináció alkalmazása szükséges, a szérum lítiumszint gondos ellenőrzése javasolt.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre (RAAS) ható egyéb vérnyomáscsökkentő szerek:

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokádjá nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hypotóniát, hyperkalaemiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Óvatosságot igénylő egyidejű alkalmazás

Nem szteroid gyulladáscsökkentők

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (ügymint a gyulladáscsökkentő dózisban alkalmazott acetilszalicilsav, COX-2 gátlók és nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentők) csökkenthetik az angiotenzin II-receptor antagonisták antihipertenzív hatását. Néhány károsodott veseműködésű betegnél (pl.: dehidrált betegek, idős betegek beszűkült vesefunkcióval) az angiotenzin II-receptor antagonisták és ciklooxygenáz-gátló gyógyszerek egyidejű alkalmazása a vesefunkció további rosszabbodását, esetleg heveny veseelégtelenséget eredményezhet, mely általában reverzibilis. Emiatt a kombináció csak óvatosan alkalmazható, különösen időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell, illetve megfontolandó a vesefunkciónak az egyidejű kezelés megkezdését követően, illetve azután bizonyos időközönként történő ellenőrzése.

Ramipril

Egy vizsgálatban a telmizartán és a ramipril együttadása a ramipril és a ramiprilát AUC_{0-24} - és C_{max} -értékének 2,5-szeres növekedéséhez vezetett. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Az egyidejű alkalmazás esetén figyelembe kell venni

Digoxin

Ha a telmizartánt digoxinnal adták együtt, a digoxin csúcs plazmakoncentrációjának (49 %) és a mélyponti koncentrációjának (20 %) közepes mértékű emelkedését figyelték meg. A telmizartán-kezelés elkezdésekor, módosításakor és leállításakor a digoxinszintet monitorozni kell, hogy az a terápiás tartományban maradjon.

Az amlodipinnel kapcsolatos interakciók

Óvatosságot igénylő egyidejű alkalmazás:

CYP3A4-inhibitorok

A CYP3A4-inhibitor eritromicin egyidejű alkalmazása fiatal betegeknél, illetve a diltiazem egyidejű alkalmazása idős betegeknél a plazma amlodipin-koncentrációját sorrendben 22 %-kal illetve 50 %-kal emelte. Ennek az eredménynek a klinikai jelentősége azonban nem ismert. Nem zárható ki, hogy a CYP3A4 erős gátlói (pl. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) a diltiazemnél nagyobb mértékben emelhetik az amlodipin plazmakoncentrációit. Az amlodipint óvatosan kell alkalmazni CYP3A4-inhibitorokkal. Azonban ennek az interakciónak tulajdonítható nemkívánatos eseményt nem jelentettek.

CYP3A4-induktorok

Ismert CYP3A4-induktorokkal való egyidejű alkalmazás esetén megváltozhat az amlodipin plazmakoncentrációja. Emiatt monitorozni kell a vérnyomást, és meg kell fontolni a dózis módosítását az egyidejű gyógyszeralkalmazás alatt és után is, különösen erős CYP3A4-induktorok (pl. rifampicin, lyukaslevelű orbáncfű – *Hypericum perforatum*) alkalmazása esetén.

Grapefruit és grapefruit-lé

20 egészséges önkéntesnél 240 ml grapefruit-lé egyidejű fogyasztása egyszeri alkalommal per os adott 10 mg amlodipinnel nem gyakorolt szignifikáns hatást az amlodipin farmakokinetikai tulajdonságaira. Az amlodipin mellett grapefruit vagy grapefruit-lé fogyasztása mindazonáltal nem javasolt a betegek számára, mivel az amlodipin biohasznosulása egyes betegeknél fokozódhat, ami fokozott vérnyomáscsökkentő hatást eredményezhet.

Az egyidejű alkalmazás esetén figyelembe kell venni

Takrolimusz

Fennáll a veszélye, hogy a takrolimusz vérszintje megemelkedik, ha amlodipinnel adják együtt, de ennek az interakciónak a farmakokinetikai mechanizmusa nem teljesen tisztázott. A takrolimusz toxicitás elkerülése érdekében a takrolimusszal kezelt betegeknél amlodipin alkalmazása esetén monitorozni kell a takrolimusz vérszintjét, és szükség esetén módosítani kell a takrolimusz dózisát.

Ciklosporin

Ciklosporinnal és amlodipinnel nem végeztek kölcsönhatás vizsgálatokat egészséges önkénteseknél vagy egyéb populációkkal, a vesetranszplantált betegeket kivéve, akiknél a ciklosporin mélyponti koncentrációinak változását (átlagosan 0%-40%) figyelték meg. Mérlegelni kell a ciklosporinszintek monitorozását az amlodipinnel kezelt, vesetranszplantált betegeknél, és ha szükséges, a ciklosporin dózisát csökkenteni kell.

Szimvasztatin

Az amlodipin ismételt dózisainak 80 mg szimvasztatinnal történő egyidejű alkalmazása a szimvasztatin-expozíció 77 %-os növekedését eredményezte az önmagában adagolt szimvasztatin szintjéhez képest. Az amlodipint kapó betegeknél a szimvasztatin dózisát napi 20 mg-ra kell korlátozni.

Egyéb

Az amlodipint biztonságosan adták együtt digoxinnal, warfarinnal, atorvasztatinnal, szildenafilnal, savkötő gyógyszerekkel (alumínium-hidroxid, magnézium-hidroxid, szimetikon), cimetidinnel, antibiotikumokkal és orális antidiabetikumokkal. Ha az amlodipint és szildenafil alkalmazták kombinációban, a két szer egymástól függetlenül fejtette ki saját vérnyomáscsökkentő hatását.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A telmizartán/amlodipin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott adat áll rendelkezésre. A telmizartán/amlodipinnel nem végeztek állatokon reprodukciós toxicitási vizsgálatokat.

Telmizartán

Az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A telmizartánnal végzett állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kismértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszercsoport esetén is. Hacsak az angiotenzin II-receptor blokkolóval történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja bizonyított. Terhesség megállapítását követően az angiotenzin II-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin II-receptor antagonisták kezelése a terhesség második és harmadik harmadában ismertén humán magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont).

Amennyiben angiotenzin II-receptor antagonisták expozíció történt a terhesség második trimeszterétől kezdve, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azoknál a csecsemőknél, akiknek édesanyja angiotenzin II-receptor antagonistát szedett, figyelni kell a hypotonia kialakulására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Amlodipin

A korlátozott számú exponált terhesség adatai nem utalnak arra, hogy az amlodipin vagy más kalciumcsatorna-blokkolók károsítanák a magzat egészségét. Azonban fennáll az elhúzódó szülés veszélye.

Szoptatás

Az amlodipin kiválasztódik a humán anyatejbe. Becslések szerint a csecsemő által felvett dózis az anyai dózis 3–7%-os interkvartilis tartományában található, de legfeljebb 15%. Az amlodipin csecsemőre gyakorolt hatásai nem ismertek.

Mivel nem áll rendelkezésre információ a telmizartán szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan, a telmizartán/amlodipin alkalmazása nem javasolt, és más alternatív, a szoptatásra vonatkozóan jobban alátámasztott biztonságossági profillal rendelkező kezelés választandó, különösen újszülött vagy koraszülött szoptatása esetén.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre a fix dózisével kombinációval vagy az egyedi komponensekkel végzett kontrollós klinikai vizsgálatokból származó adatok.

A telmizartán-amlodipin kombinációval külön reprodukciós toxicitási vizsgálatokat nem végeztek. A preklinikai vizsgálatok során a telmizartán esetében nem figyeltek meg a férfi vagy női fertilitásra gyakorolt hatást.

Hasonlóképpen az amlodipin esetében sem számoltak be a férfi vagy női fertilitásra gyakorolt hatásokról (lásd 5.3 pont).

A kalciumcsatorna-blokkolókkal végzett preklinikai és *in vitro* vizsgálatokban a spermatozoonok fejének reverzibilis biokémiai változásait figyelték meg, ami károsíthatja a megtermékenyítést. Ennek klinikai relevanciája nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy mellékhatások, pl. ájulás, somnolencia, szédülés vagy vertigo előfordulhatnak a kezelés alatt (lásd 4.8 pont). Ezért gépjárművezetés és gépek kezelése során óvatosság javasolt. Ha a betegnél ezek a mellékhatások jelentkeznek, a veszélyes tevékenységeket, pl. gépjárművezetést vagy gépek kezelését kerülnie kell.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások között szerepel a szédülés és a peripheriás oedema. A súlyos ájulás ritkán fordul elő (1000 kezelt betegből kevesebb mint 1-nél).

A külön alkalmazott összetevők bármelyikével (telmizartán vagy amlodipin) korábban megfigyelt mellékhatások potenciálisan a Twynsta mellékhatásai is lehetnek még akkor is, ha a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően ezeket nem figyelték meg.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A Twynsta biztonságosságát és tolerálhatóságát 5 kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték, több mint 3500 beteg bevonásával, akik közül több mint 2500-an kaptak telmizartánt amlodipinnel kombinációban.

A mellékhatások gyakoriság szerint, a következő egyezményes módon kerülnek osztályozásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszeri kategória	Twynsta	Telmizartán	Amlodipin
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések			
Nem gyakori		felső légúti fertőzések, köztük pharyngitis és sinusitis, húgyúti fertőzések, beleértve a cystitist is	
Ritka	cystitis	sepsis, beleértve a halálos kimenetelű eseteket is ¹	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Nem gyakori		anaemia	
Ritka		thrombocytopenia, eosinophilia	
Nagyon ritka			leukocytopenia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Ritka		túlérzékenység, anaphylaxiás reakciók	
Nagyon ritka			túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Nem gyakori		hyperkalaemia	
Ritka		hypoglykaemia (cukorbetegéknél)	
Nagyon ritka			hyperglykaemia
Pszichiátriai kórképek			
Nem gyakori			hangulatváltozás
Ritka	depresszió, szorongás, insomnia		zavartság
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Gyakori	szédülés		
Nem gyakori	somnolencia, migrén, fejfájás, paraesthesia		
Ritka	ájulás, peripheriás neuropathia, hypoesthesia, dysgeusia, tremor		
Nagyon ritka			extrapyramidalis syndroma
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Nem gyakori			látásromlás
Ritka		látászavar	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			
Nem gyakori	vertigo		tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Nem gyakori	bradycardia, palpitatio		
Ritka		tachycardia	

Nagyon ritka			myocardialis infarctus, arrhythmia, ventricularis tachycardia, pitvarfibrilláció
Érbetegségek és tünetek			
Nem gyakori	hypotonia, orthostaticus hypotonia, kipirulás		
Nagyon ritka			vasculitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Nem gyakori	köhögés	dyspnoe	dyspnoe, rhinitis
Nagyon ritka	interstitialis tüdőbetegség ³		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Nem gyakori	hasi fájdalom, hasmenés, hányinger	flatulencia	a székelési szokások megváltozása
Ritka	hányás, gingiva hypertrophia, dyspepsia, szájszárazság	hasi diszkomfort	
Nagyon ritka			pancreatitis, gastritis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Ritka		kóros májfunkciós értékek, májbetegség ²	
Nagyon ritka			hepatitis, sárgaság, emelkedett májenzim- értékek (legtöbbször cholestasisnak megfelelőek)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Nem gyakori	viszketés	hyperhidrosis	alopecia, purpura, bőrelszíneződés, hyperhidrosis
Ritka	ekzema, erythema, bőrkiütés	angiooedema (halálos kimenetellel), gyógyszerkiütés, toxikus bőrkiütés, urticaria	

Nagyon ritka			angiooedema, erythema multiforme, urticaria, exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson szindróma, fényérzékenység
Nem ismert			toxicus epidermalis necrolysis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Nem gyakori	arthralgia, izomgörcs (lábikragörcs), myalgia		
Ritka	hátfájás, végtagfájdalom (láb-fájás)	ínfájdalom (íngyulladás-szerű tünetek)	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Nem gyakori		a veseműködés károsodása, az akut veseelégtelenséget is beleértve	vizelési zavar, pollakisuria
Ritka	nocturia		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			
Nem gyakori	erectilis dysfunctio		gynecomastia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Gyakori	peripheriás oedema		
Nem gyakori	gyengeség, mellkasi fájdalom, fáradtság, oedema		fájdalom
Ritka	rossz közérzet	influenza-szerű megbetegedés	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Nem gyakori	emelkedett májenzimek	emelkedett kreatininszint a vérben	hízás, fogyás
Ritka	emelkedett húgysavszint a vérben	emelkedett kreatin-foszfokináz-szint, csökkent hemoglobin	

¹ A jelenség véletlen felfedezés, vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet.

² A forgalomba hozatalt követő esetekben tapasztalt kóros májfunkciós értékek/májbetegség legtöbbször japán betegeknél fordult elő. Valószínűsíthető, hogy ezek a mellékhatások a japán betegeknél gyakrabban jelentkeznek.

³ A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartánnal összefüggésben interstitialis tüdőbetegség (főként interstitialis pneumonia és eosinophiliás pneumonia) eseteit jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek:

A túladagolás tünetei várhatóan a felerősödött farmakológiai hatásnak megfelelőek. A telmizartán-túladagolás várható legjellemzőbb tünete a hypotonia és a tachycardia. Előfordult bradycardia, szédülés, szérum kreatininszint-emelkedés és akut veseelégtelenség is.

Az amlodipin-túladagolás túlzott mértékű peripheriás vasodilatációt, esetleg reflexes tachycardiát eredményezhet. Jelentettek súlyos és feltehetőleg elhúzódó, akár fatális kimenetellel járó shockot okozó szisztémás hypotoniát is.

Kezelés:

A beteget szorosan kell monitorozni, a kezelés tüneti és szupportív. A kezelés függ a bevétel óta eltelt időtől és a tünetek súlyosságától. Javasolt a hánytatás és/vagy gyomormosás. Az aktív szén hatásos lehet mind a telmizartán-, mind az amlodipin-túladagolás kezelésében.

Gyakran kell ellenőrizni a szérum elektrolitszinteket és a szérum kreatinin-értéket. Hypotonia esetén a beteget felemelt végtagokkal hanyatt kell fektetni, és gyors só- és folyadékpótlást kell végezni. Szupportív kezelést kell kezdeni. A kalciumcsatorna-blokád hatásainak felfüggesztésére az intravénásan adott kalcium-glukonát hasznos lehet. A telmizartán és az amlodipin nem távolítható el hemodialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Renin-angiotenzin rendszerre ható szerek, angiotenzin II antagonisták és kalciumcsatorna-blokkolók, ATC kód: C09DB04

A Twynsta két, egymás hatását kiegészítő vérnyomáscsökkentő vegyületet tartalmazó kombináció, amely az essentialis hypertoniában szenvedő betegek vérnyomásának kezelésére szolgál: a telmizartán egy angiotenzin II-receptor antagonist, az amlodipin egy dihidro-piridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló.

A hatóanyagok ezen kombinációja additív vérnyomáscsökkentő hatással rendelkezik, nagyobb mértékben csökkenti a vérnyomást, mint bármelyik összetevő önmagában.

A naponta egyszer adott Twynsta hatékonyan és tartósan csökkenti a vérnyomást a 24 órás terápiás dózistartományban.

Telmizartán

A telmizartán per os adható, hatékony és szelektív angiotenzin II-receptor (AT₁ típusú) antagonist. Az AT₁-receptor altípushoz nagy affinitással kötődő telmizartán leszorítja az angiotenzin II-t az AT₁-receptorról, amely felelős az angiotenzin II ismert farmakológiai hatásaiért. A telmizartán nem fejt ki semmilyen parciális agonista hatást az AT₁-receptoron. Szelektíven kötődik az AT₁-receptorokhoz és ez a kötődés hosszú tartamú. A telmizartán nem mutat affinitást más receptorokhoz (pl. AT₂ vagy egyéb, kevésbé karakterisztikus AT-receptorok). E receptorok funkcionális szerepe nem ismert, miként az sem, hogy az angiotenzin II, melynek szintjét a telmizartán emeli, előidézheti-e túlstimulálásukat. A telmizartán csökkenti a plazma aldoszteronszintjét. A telmizartán nem gátolja az emberi plazma reninaktivitását és nem blokkolja az ionszatornát. A telmizartán nem gátolja a bradykinin lebontását is végző angiotenzin-konvertáló enzimet (kinináz II), ezért nem várható, hogy a bradykinin-közvetítette mellékhatásokat potenciózza.

Emberben a telmizartán 80 mg adagban szinte teljes mértékben gátolja az angiotenzin II által kiváltott vérnyomás-emelkedést. Ez a gátló hatás 24 órán át fennmarad és még 48 óra múlva is kimutatható.

A telmizartán első adagja után az antihipertenzív hatás fokozatosan, 3 óra alatt fejlődik ki. A maximális vérnyomáscsökkentő hatás rendszerint 4-8 héttel a kezelés megkezdése után alakul ki, és hosszú távú kezelés esetén is fennmarad.

Ambuláns vérnyomás-monitorozás eredményei alapján a vérnyomáscsökkentő hatás erőssége 24 órán keresztül állandó, beleértve a következő dózis bevétele előtti utolsó 4 órát is. Ezt megerősítette, hogy a placebo-kontrollos vizsgálatokban a 40 és 80 mg-os telmizartán adagok után a mélyponti és csúcsponti arányok következetesen 80 % felett maradtak. Dózisfüggőnek tűnik, hogy a szisztolés vérnyomás mennyi idő alatt tér vissza a kiindulási szintre. Ebben a tekintetben a diasztolés vérnyomásra vonatkozó adatok nem egyértelműek.

A telmizartán hypertóniás betegeknél a szisztolés és diasztolés vérnyomást egyaránt csökkenti, a szívfrekvenciát azonban nem módosítja. Nincs még magyarázat arra, hogyan járul hozzá a vérnyomáscsökkentő hatáshoz a gyógyszer diuretikus és nátriuretikus hatása. A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatásának erőssége nem marad el más vegyületcsoportokba tartozó antihipertenzívumokétól (ezt igazolják a telmizartán és az amlodipin, az atenolol, az enalapril, a hidroklorotiazid és a lizinopril hatásosságát összehasonlító klinikai vizsgálatok).

A telmizartán adagolásának hirtelen beszüntetése után a vérnyomás fokozatosan, néhány nap alatt tér vissza a kezelés előtti értékre, nem lép fel „rebound” vérnyomás-emelkedés.

A száraz köhögés lényegesen ritkábban jelentkezett telmizartánnal kezelt betegeknél, mint azoknál, akiknek angiotenzin-konvertáló enzim-inhibítort adtak, azon klinikai vizsgálatokban, amelyekben a két vérnyomáscsökkentő kezelést hasonlították össze.

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II-receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. További információért lásd még a „Cardiovascularis prevenció” pontban szereplő információkat. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhető volt a hyperkalaemia, akut veseelégtelenség és/vagy hypotonia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II-receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hyperkalaemia, hypotonia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban.

Amlodipin

Az amlodipin a dihidro-piridinek csoportjába tartozó kalcium-ion influx-gátló (lassú csatorna-blokkoló vagy kalcium-antagonista), amely gátolja a kalciumionok beáramlását a sejtmembránon keresztül a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe. Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatásának mechanizmusa az erek simaizomzatára kifejtett direkt relaxáló hatás eredménye, ami csökkenti a perifériás érellenállást és a vérnyomást. A kísérletes adatok azt mutatják, hogy az

amlodipin kötődik dihidro-piridin és nem dihidro-piridin kötőhelyekhez is. Az amlodipin viszonylag ér-szelektív, nagyobb mértékben hat az erek simaizomsejtjeire, mint a szívizomsejtekre.

Hypertoniás betegeknél a napi egyszeri alkalmazás klinikailag jelentős vérnyomáscsökkenést biztosít mind fekvő, mind álló testhelyzetben, napi 24 órás időtartamon keresztül. A lassú hatáskezdet miatt az akut hypotonia nem jellemző az amlodipin alkalmazásakor.

Normál veseműködésű hypertoniás betegeknél az amlodipin terápiás adagjának hatására csökken a renalis vascularis rezisztencia, nő a glomerularis filtrációs ráta és az effektív renalis plazmaátáramlás, anélkül, hogy megváltozna a filtrációs frakció vagy a proteinuria.

Az amlodipin alkalmazása nem járt semmilyen nemkívánatos metabolikus eseménnyel, nem változtatta meg a plazma lipidszinteket, és alkalmazható asthmában, diabetesben és köszvényben szenvedő betegeknél is.

Alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő betegeknél

Szívelégtelenségben szenvedő betegeknél végzett haemodinamikai vizsgálatok alapján, valamint NYHA II-IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegeken terheléssel végzett kontrollos klinikai vizsgálatok a terheléssel szembeni tolerancia, a bal kamrai ejekciós frakció, valamint a klinikai tünetek értékelése alapján azt mutatták, hogy az amlodipin nem rontotta a betegnek klinikai állapotát.

Egy placebo-kontrollos vizsgálat (PRAISE), amiben NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenségben digoxint, vízhajtókat és ACE-gátlókat szedő betegeket vizsgáltak, azt mutatta, hogy szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az amlodipin nem vezetett a mortalitási kockázat, ill. a kombinált mortalitási és morbiditási kockázat növekedéséhez.

Egy amlodipinnel történő, utókövetéses, hosszú távú, placebo-kontrollos vizsgálatban (PRAISE- 2) kimutatták, hogy klinikai tünetek vagy ischaemiás betegséget bizonyító objektív leletek nélküli NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő, stabil dózisú ACE-gátlót, digitáliszt és diuretikumot kapó betegeknél az amlodipin nem befolyásolta a cardiovascularis mortalitást. Ugyanebben a betegpopulációban az amlodipin-kezelés mellett gyakrabban fordult elő tüdőoedema, annak ellenére, hogy a placebóval összehasonlítva nem volt jelentős különbség a szívelégtelenség romlásának incidenciájában.

Telmizartán/amlodipin

Egy nyolchetes, multicentrumos, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, parallel csoportos, faktoriális vizsgálatban 1461, enyhétől súlyos fokúig terjedő hypertoniában (átlagos, ülő helyzetben mért diasztolés vérnyomás ≥ 95 és < 119 Hgmm) szenvedő beteget kezeltek a Twynsta minden egyes dóziskombinációjával. A Twynsta lényegesen nagyobb mértékben csökkentette a diasztolés és szisztolés vérnyomást, és nagyobb arányú volt a beállított vérnyomású betegek aránya, mint a monoterápiában adott egyes komponensek esetén.

A Twynsta dózisfüggő mértékben csökkentette a szisztolés/diasztolés vérnyomást a terápiás dózistartományban (40 mg/5 mg: -21,8/-16,5 Hgmm; 80 mg/5 mg: -22,1/-18,2 Hgmm; 40 mg/10 mg: -24,7/-20,2 Hgmm és 80 mg/10 mg: -26,4/-20,1 Hgmm). A diasztolés vérnyomást a fenti sorrendben a betegek 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 %-ában sikerült 90 Hgmm alá csökkenteni. Az értékeket kiindulási értékre és az országra vetítve módosították.

A vérnyomáscsökkentő hatás nagyobb részt a kezelés kezdetét követő 2 héten belül kialakult. A betegek egy 1050 fős alcsoportjában, akik közepesen súlyos vagy súlyos hypertoniában szenvedtek (diasztolés vérnyomás ≥ 100 Hgmm), 32,7-51,8 % reagált kielégítő mértékben a telmizartán vagy amlodipin monoterápiára. A szisztolés/diasztolés vérnyomás megfigyelt átlagos csökkenése 5 mg amlodipint tartalmazó kombinációs kezelés esetén (40 mg/5 mg: -22,2/-17,2 Hgmm; 80 mg/5 mg: -22,5/-19,1 Hgmm) hasonló vagy jobb volt, mint 10 mg amlodipin esetén (-21.0/-17.6 Hgmm), és jelentősen alacsonyabb volt az oedema előfordulása (40 mg/5 mg: 1,4 %; 80 mg/5 mg: 0,5 %; amlodipin 10 mg: 17,6 %).

Az automatizált ambuláns vérnyomás monitorozás (ABPM) a betegek 562 fős alcsoportjában megerősítette a kórházi körülmények között kapott szisztolés és diasztolés vérnyomáscsökkenés eredményeit, amelyek következetesek voltak a teljes 24 órás adagolási periódusban.

Egy további multicentrumos, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, parallel csoportos vizsgálatban összesen 1097 olyan, enyhétől súlyos fokúig terjedő hypertóniában szenvedő beteg kapott Twynstát (40 mg/5 mg vagy 80 mg/5 mg) vagy amlodipint (5 mg vagy 10 mg) önmagában, akiknek a vérnyomását 5 mg amlodipinnel nem sikerült megfelelően beállítani. Nyolchetes kezelés után mindegyik kombináció statisztikailag szignifikánsan jobban csökkentette a szisztolés és diasztolés vérnyomást, mint a két amlodipin monoterápia (40 mg/5 mg: -13,6/-9,4 Hgmm, 80 mg/5 mg: -15,0/-10,6 Hgmm, versus amlodipin 5 mg: -6,2/-5,7 Hgmm, amlodipin 10 mg: -11,1/-8,0 Hgmm), és nagyobb arányban normalizálódott a diasztolés vérnyomás, mint a megfelelő monoterápia esetén (40 mg/5 mg: 56,7 %, 80 mg/5 mg: 63,8 %, versus amlodipin 5 mg: 42 %, amlodipin 10 mg: 56,7 %). Az oedema gyakorisága lényegesen alacsonyabb volt a 40 mg/5 mg és 80 mg/5 mg esetén a 10 mg amlodipinnel összehasonlítva (4,4 % vs 24,9 %).

Egy másik multicentrumos, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, parallel csoportos vizsgálatban összesen 947 olyan, enyhétől súlyos fokúig terjedő hypertóniában szenvedő beteg kapott Twynstát (40 mg/10 mg vagy 80 mg/10 mg) vagy amlodipint önmagában (10 mg), akiknek a vérnyomását 10 mg amlodipinnel nem sikerült megfelelően beállítani. 8 hetes kezelés után mindegyik kombináció statisztikailag szignifikánsan jobban csökkentette a szisztolés és diasztolés vérnyomást, mint az amlodipin monoterápia (40 mg/10 mg: -11,1/-9,2 Hgmm, 80 mg/10 mg: -11,3/-9,3 Hgmm, versus amlodipin 10 mg: -7,4/-6,5 Hgmm), és nagyobb arányban normalizálódott a diasztolés vérnyomás, mint a monoterápia esetén (40 mg/10 mg: 63,7 %, 80 mg/10 mg: 66,5 %, versus amlodipin 10 mg: 51,1 %).

Két hasonló, nyílt, hosszú távú követéses, további 6 hónapig végzett vizsgálatban a Twynsta hatása a teljes vizsgálati periódusban fennmaradt. Kimutatták továbbá, hogy azoknál a betegeknek, akiknek a vérnyomását nem tudták a Twynsta 40 mg/10 mg-os dóziséval megfelelően beállítani, a Twynsta dóziséval 80 mg/10 mg-ra történő emelésével a vérnyomás tovább csökkent.

A mellékhatások teljes incidenciája a Twynstával végzett klinikai vizsgálati program során alacsony volt, a kezelt betegek mindössze 12,7 %-a észlelt mellékhatást. A leggyakoribb mellékhatás a peripheriás oedema és a szédülés volt, lásd még 4.8 pont. A jelentett mellékhatások megfeleltek a telmizartán és az amlodipin komponens biztonságossági profilja alapján várhatónak, ahhoz képest sem új, sem súlyosabb mellékhatást nem figyeltek meg. Az oedemával kapcsolatos események (peripheriás oedema, generalizált oedema és oedema) következetesen ritkábbak voltak azoknál a betegeknek, akik Twynstát kaptak, a 10 mg amlodipint kapókkal összehasonlítva. A faktoriális elrendezésű vizsgálatban az oedema gyakorisága 1,3 % volt a Twynsta 40 mg/5 mg és 80 mg/5 mg dózisaival, 8,8 % a Twynsta 40 mg/10 mg és 80 mg/10 mg dózisaival és 18,4 % a 10 mg-os amlodipin esetén. Azoknak a betegeknek, akiknek a vérnyomását 5 mg amlodipinnel nem lehetett megfelelően beállítani, az oedema gyakorisága 4,4 % volt a Twynsta 40 mg/5 mg és a 80 mg/5 mg dózisaival, és 24,9 % 10 mg amlodipin adása esetén.

A Twynsta vérnyomáscsökkentő hatása hasonló volt az életkortól és nemtől függetlenül, és hasonló volt a diabetezes és nem diabetezes betegeknek.

A Twynstát csak hypertóniás betegekben vizsgálták. A telmizartánt egy mérföldkövi vizsgálatban 25 620, nagy cardiovascularis kockázatú betegen vizsgálták (ONTARGET). Az amlodipint krónikus stabil anginában, vasospasticus anginában és angiográfiával igazolt coronaria betegségben vizsgálták.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Twynsta vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől hypertóniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A fix dózisú kombináció farmakokinetikája

A Twynsta felszívódásának sebessége és mértéke megfelel a külön-külön tablettákban adott telmizartán és amlodipin biohasznosulásának.

Felszívódás

A telmizartán felszívódása gyors, bár a felszívódott mennyiség változik. A telmizartán átlagos abszolút biohasznosulása körülbelül 50 %. Ha a telmizartánt étkezés közben veszik be, a telmizartán plazmakoncentráció-idő görbe alatti területének ($AUC_{0-\infty}$) csökkenése körülbelül 6 % (40 mg-os dózis) és 19 % (160 mg-os dózis) között változik. A bevételt követően 3 órával a plazmakoncentrációk hasonlóak, akár éhgyomorral, akár étkezés közben vették be a telmizartánt.

Terápiás dózisok per os adását követően az amlodipin jól felszívódik, a vérben a csúskoncentrációk az adás után 6-12 órával alakulnak ki. Az abszolút biohasznosulás becsült aránya 64 és 80 % között van. Az amlodipin biohasznosulását nem befolyásolja az étkezés.

Eloszlás

A telmizartán nagymértékben (>99,5 %) kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz és az α_1 -savanyú glikoproteinhez. A dinamikus egyensúlyi állapotban a látszólagos megoszlási térfogat (V_{dss}) középértéke körülbelül 500 liter.

Az amlodipin megoszlási térfogata körülbelül 21 l/kg. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a keringő amlodipin körülbelül 97,5 %-a kötődik plazmafehérjékhez a hipertóniás betegeknél.

Biotranszformáció

A telmizartán az anyavegyület glükoronid-konjugációjával metabolizálódik. A konjugált metabolit nem rendelkezik farmakológiai aktivitással.

Az amlodipin nagymértékben (körülbelül 90 %-ban) metabolizálódik a májban inaktív metabolitokká.

Elimináció

A telmizartán eliminációja biexponenciálisan csökkenő görbével jellemezhető, terminális felezési ideje > 20 óra. A maximális plazmakoncentráció (C_{max}), és kisebb mértékben a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) az alkalmazott dózishoz képest nem arányosan nő. A javasolt dózisok alkalmazásakor nem észlelték a telmizartán klinikai szempontból számottevő akkumulációját. Nőkben magasabb plazmaszinteket mértek, mint férfiakban, ez azonban nem befolyásolta számottevően a hatásosságot.

A szájon át (vagy intravénásan) adott telmizartán szinte teljes mértékben a széklettel, javarészt változatlan vegyületként ürül ki a szervezetből. Az alkalmazott dózissal kevesebb, mint 1 %-a választódik ki a vizeletben. A máj vérátáramlásához (kb. 1500 ml/perc) viszonyítva a teljes plazma-clearance (Cl_{tot}) értéke magas (kb. 1000 ml/perc).

Az amlodipin eliminációja a plazmából bifázisos, a terminális felezési idő körülbelül 30-50 óra, ami a napi egyszeri adagolás esetén állandó. Az egyensúlyi plazmaszintek 7-8 napos folyamatos alkalmazás után alakulnak ki. Az eredeti amlodipin 10 %-a, és a metabolitok 60 %-a választódik ki a vizelettel.

Linearitás/nem-linearitás

Az AUC kismértékű csökkenése feltehetően nem csökkenti a telmizartán terápiás hatékonyságát. Nincs egyenes arányosság a beadott dózis és a plazmakoncentrációk között. A C_{max} és kisebb mértékben az AUC a 40 mg feletti dózisok esetén nem arányosan nő.

Az amlodipin lineáris farmakokinetikát mutat.

Gyermekek és serdülők (18 éves kor alatt)

Gyermekekre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

Nem

Különbséget figyeltek meg a telmizartán plazmakoncentrációiban, a C_{max} körülbelül 3-szor, az AUC pedig 2-szer nagyobb nőknél, mint férfiaknál.

Idősek

A telmizartán farmakokinetikai jellemzői nem különböznek a fiatalabb és az időskorú betegeknél. Az amlodipin plazma-csúcskoncentrációjának kialakulásához szükséges idő ugyanolyan hosszú az idős, mint a fiatalabb betegeknél. Idős betegeknél az amlodipin-clearance általában csökken, ami a görbe alatti terület (AUC) és a terminális eliminációs felezési idő növekedését eredményezi.

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a telmizartán plazmakoncentrációjának megduplázódását figyelték meg. Azonban a veseelégtelenségben szenvedő, hemodializált betegeknél alacsonyabb plazmaszinteket mértek. A telmizartán veseelégtelenségben szenvedő betegeknél is nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, ezért hemodialízissal nem távolítható el a keringésből. A telmizartán eliminációs felezési ideje nem változik vesekárosodás esetén. Az amlodipin farmakokinetikáját nem befolyásolja jelentős mértékben a veseműködés károsodása.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeken végzett farmakokinetikai vizsgálatok a telmizartán abszolút biohasznosulásának közel 100 %-ig való növekedését mutatták. A telmizartán eliminációs felezési ideje nem változik májkárosodásban. Májelégtelenségben szenvedő betegeknél az amlodipin clearance-e csökken, ami az AUC körülbelül 40-60 %-os emelkedését eredményezi.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Mivel a telmizartán és az amlodipin nem klinikai toxicitási profilja nem fedi egymást, a kombináció esetén nem kell a toxicitás exacerbációjára számítani. Ezt megerősítették egy szubkrónikus (13 hetes) patkányokkal végzett toxikológiai vizsgálatban, amelyben 3,2/0,8, 10/2,5 és 40/10 mg/kg-os telmizartán és amlodipin dózisokat vizsgáltak.

A fix dózisú kombináció összetevőire vonatkozó, rendelkezésre álló preklinikai adatok az alábbiakban találhatóak:

Telmizartán:

A preklinikai biztonságossági vizsgálatokban a klinikai alkalmazásra javasolt terápiás tartománynak megfelelő expozíciót okozó dózisok a vörösvértest-jellemzők (vörösvértestszám, hemoglobinszint és hematokritérték) csökkenését, a vese hemodinamikai paramétereinek változásait (emelkedett karbamid-nitrogén- és kreatininszint), valamint a szérum káliumszintjének emelkedését észlelték normotenziós állatokban. Kutyában a vesetubulusok kitágulását és atrophiját figyelték meg. A gyomornyálkahártya károsodását (erosiók, fekélyképződés vagy gyulladás) kutyában és patkányban is megfigyelték. Ezeknek az ACE-gátlókkal illetve angiotenzin II-receptor antagonistákkal végzett preklinikai vizsgálatokból már ismert gyógyszerfüggő mellékhatásoknak a kialakulása sóoldat peroralis adásával megelőzhető volt. Mindkét fajban a plazma reninaktivitás fokozódását, továbbá a juxtaglomerularis sejtek hypertrophiáját és/vagy hyperplasiáját észlelték. Ezek úgyszintén az ACE-gátlók és más angiotenzin II-receptor antagonisták gyógyszeresaládjára jellemző hatásoknak tekinthetők, klinikai szempontból azonban valószínűleg nincs jelentőségük.

Teratogén hatása egyértelműen nem bizonyított, azonban a telmizartán toxikus dózistartományában megfigyeltek az utódok postnatalis fejlődésére kifejtett olyan hatást, mint pl. alacsonyabb testsúly és késleltetett szemnyitás.

Az *in vitro* vizsgálatokban nem igazoltak mutagenitást és jelentős clastogén aktivitást és patkánynál és egéرنél nem volt kimutatható a karcinogenitás.

Amlodipin:

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban elhúzódó fialást, nehéz fialást valamint csökkent foetalis és kölyök túlélést figyeltek meg nagy dózisok esetén. A fertilitásra kifejtett hatásokat nem észleltek orális amlodipin-maleáttal kezelt patkányoknál (hímek 64 napig, nőstények 14 napig a pázás előtt) 10 mg amlodipin/kg/nap dózissal (ez körülbelül 10-szerese a maximális javasolt 10 mg/nap mg/m² humán dózis alapján).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Brilliantkék FCF (E 133)
Fekete vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)
Magnézium-sztearát
Kukoricakeményítő
Meglumin
Mikrokristályos cellulóz
Povidon K25
Hidegen duzzadó keményítő (kukoricakeményítóből)
Nátrium-hidroxid
Szorbit (E420)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A tablettát csak közvetlenül a bevétel előtt szabad kivenni a buboréksomagolásból.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/alumínium buboréksomagolás (PA/Al/PVC/Al) kartondobozban: 14, 28, 56, 98 tablettá vagy alumínium/alumínium adagonként perforált buboréksomagolás (PA/Al/PVC/Al) kartondobozban: 30 × 1, 90 × 1 tablettá és multipack 360 (4 csomag 90 × 1) tablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/648/008 (14 tablettá)
EU/1/10/648/009 (28 tablettá)
EU/1/10/648/010 (30 × 1 tablettá)
EU/1/10/648/011 (56 tablettá)
EU/1/10/648/012 (90 × 1 tablettá)

EU/1/10/648/013 (98 tableta)
EU/1/10/648/014 (360 (4 × 90 × 1) tableta)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. október 7.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. augusztus 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 80 mg/5 mg tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg telmizartán és 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

337,28 mg szorbit (E420) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

Kék és fehér színű, ovális alakú, kétrétegű tableta, a fehér oldalon A3 termékkód bevéséssel és a gyártó cégjelzésével ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Essentialis hypertonia kezelése felnőtteknél.

Kiegészítő kezelés:

A Twynsta 80 mg/5 mg azoknál a felnőtteknél javallott, akiknek a vérnyomása nem állítható be megfelelően Twynsta 40 mg/5 mg tablettával.

Helyettesítő kezelés:

A telmizartánt és amlodipint külön-külön tabletták formájában kapó felnőtt betegek a külön tabletták helyett kaphatnak az egyes komponenseket ugyanolyan adagban tartalmazó Twynsta tablettát.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A gyógyszer javasolt adagja naponta egy tableta.

A javasolt maximális adag naponta 80 mg telmizartán/10 mg amlodipin egy tablettában. Ez a készítmény hosszú távú kezelésre javallott.

Az amlodipin mellett grapefruit vagy grapefruit-lé fogyasztása nem javasolt a betegek számára, mivel az amlodipin biohasznosulása egyes betegeknél fokozódhat, ami fokozott vérnyomáscsökkentő hatást eredményezhet (lásd 4.5 pont).

Kiegészítő kezelés

A Twynsta 80 mg/5 mg tableta azoknak a betegeknek adható, akiknek a vérnyomása a Twynsta 40 mg/5 mg tablettával nem állítható be megfelelően.

A fix dózisú kombinációra való átállás előtt ajánlott monoterápiában adott amlodipinnel és telmizartánnal végezni a dózistitrálást. Amikor klinikailag indokolt, fontolóra lehet venni a monoterápiáról a fix kombinációra történő átállítást.

Azok a 10 mg amlodipinnel kezelt betegek, akiknél bármilyen dóziskorlátozó mellékhatás, pl. oedema jelentkezik, átállíthatók napi egy Twynsta 40 mg/5 mg tablettára, így az amlodipin dóziséát a várt vérnyomáscsökkentő hatás gyengülése nélkül lehet csökkenteni.

Helyettesítő kezelés

A telmizartánt és amlodipint külön-külön tabletták formájában kapó betegek a külön tabletták helyett kaphatnak az egyes komponensek ugyanolyan adagját napi egy tablettában tartalmazó Twynstát.

Idős betegek (> 65 év)

Az adagoláson nem szükséges módosítani időskorú betegeknél. A nagyon idős betegek esetén kevés információ áll rendelkezésre.

Károsodott veseműködés

Súlyos vesekárosodásban szenvedő, vagy hemodializált betegekkel kapcsolatban korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. A telmizartán/amlodipin-kezelésben részesülő ilyen betegeknél körültekintés szükséges, mert az amlodipin és a telmizartán nem távolítható el dialízissel (lásd még 4.4 pont).

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges.

Károsodott májműködés

A Twynsta súlyos májkárosodásban ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban a telmizartán/amlodipin csak óvatosan adható. A telmizartán adagja a napi egyszeri 40 mg-ot nem haladhatja meg (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A telmizartán/amlodipin biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Twynsta táplálékkal vagy anélkül is bevehető. A Twynsta bevétele egy kevés folyadékkal javasolt.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival, a dihidro-piridin-származékokkal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Az epeutak obstruktív betegségei és súlyos májműködési zavar.
- Shock (beleértve a cardiogen shockot is).
- A balkamrai kiáramlási pálya szűkülete (pl. magasfokú aorta stenosis).
- Myocardialis infarctus után kialakult haemodinamikailag instabil szívelégtelenség.

A telmizartán/amlodipin egyidejű alkalmazása aliszkiaren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Terhesség

Az angiotenzin II-receptor antagonistákkal történő kezelést nem szabad elkezdni terhesség alatt. Hacsak az angiotenzin II-receptor antagonistával történt kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, amely a terhesség alatti alkalmazást illetően megállapított biztonságossági profillal rendelkezik. Terhesség megállapítását követően az angiotenzin II-receptor antagonistákkal végzett kezelést azonnal le kell állítani, és amennyiben lehetséges, alternatív kezelést kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Károsodott májműködés

A telmizartán elsősorban az epével eliminálódik. Az epeutak obstruktív betegségeiben vagy májelégtelenségben szenvedő betegeknél a clearance csökkenésére lehet számítani. Továbbá, a többi

kalcium-antagonistához hasonlóan, az amlodipin felezési ideje is megnyúlik károsodott májműködésű betegeknél. Ilyen esetekre nincs az adagolásra vonatkozó javallat, ezért a telmizartán/amlodipin csak elővigyázatosan alkalmazható ezeknél a betegeknél.

Renovasularis hypertonia

Fokozódik a súlyos hypotonia és a veseelégtelenség kockázata, ha kétoldali arteria renalis szűkületben, vagy az egyetlen funkcionáló vese artériájának szűkületében szenvedő betegeket a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre (RAAS) ható gyógyszerekkel kezelnek.

Beszűkült veseműködés és vesetranszplantáció

Ha a telmizartán/amlodipint beszűkült veseműködésben szenvedő betegeknél alkalmazzák, a szérum kálium- és kreatininszintek időszakos monitorozása ajánlott. A közelmúltban vesetranszplantáción átesett betegeknél a telmizartán/amlodipin alkalmazásával nincsenek tapasztalatok. A telmizartán és az amlodipin nem dializálható.

Intravasularis hypovolaemia

Tünetekkel járó hypotonia léphet fel, különösen az első adag után azoknál a betegeknél, akiknél pl. erőteljes diuretikus kezelés, diétás sómegvonás, hasmenés vagy hányás következtében kifejezett volumen- és/vagy nátriumhiány alakult ki. Ezeket az állapotokat a telmizartán alkalmazásának elkezdése előtt korrigálni kell. Ha a telmizartán/amlodipin alkalmazása során hypotonia fordul elő, a beteget hanyatt kell fektetni, és szükség esetén intravénás infúzióban fiziológiás sóoldatot kell adni. A kezelés a vérnyomás stabilizálása után folytatható.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádjá (RAAS)

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy az aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hypotonia, hyperkalaemia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenséget is) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Ha a kettős blokádjá kezelést abszolút szükségesnek ítélik, az csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, az elektrolitszintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Egyéb, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó állapotok

Azoknál a betegeknél, akiknek a vascularis tónusa és a vesefunkciója elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesebetegség esetén, ideértve az arteria renalis stenosisát is), az e rendszerre ható gyógyszerekkel történő kezelés során akut hypotóniát, hyperazotaemiát, oliguriát, vagy ritkán akut veseelégtelenséget észleltek (lásd 4.8 pont).

Primer aldosteronismus

Primer aldosteronismusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása útján ható antihypertenzív gyógyszerekre, ezért a telmizartán alkalmazása nem javasolt.

Aortastenosis, mitralis stenosis, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia

Más vasodilatatorokhoz hasonlóan fokozott óvatosság ajánlott aorta- vagy mitralis stenosis és hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia esetén.

Instabil angina pectoris, akut myocardialis infarctus

Nincsenek olyan adatok, amelyek alátámasztanák a telmizartán/amlodipin instabil angina pectorisban, myocardialis infarctus alatt vagy az azt követő egy hónapon belül történő alkalmazását.

Szívelégtelenség

Egy hosszú távú, placebo-kontrollos vizsgálatban (PRAISE-2) amlodipinnel kezelt NYHA III és IV-es stádiumú, nem ischaemiás etiológiájú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél gyakrabban számoltak be tüdőoedema kialakulásáról annak ellenére, hogy nem volt jelentős különbség a szívelégtelenség súlyosbodásának incidenciájában a placebóval összehasonlítva (lásd 5.1 pont).

Diabetesez betegek inzulin- vagy antidiabetikus kezeléés alatt

Ezeknél a betegeknel a telmizartán-kezelés során hypoglykaemia fordulhat elő. Ezért ezeknél a betegeknel megfontolandó a vércukorszint megfelelő ellenőrzése. Az inzulin vagy az antidiabetikum adagjának módosítása válhat szükségessé, ha az indokolt.

Hyperkalaemia

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható gyógyszerek használata hyperkalaemiát eredményezhet. A hyperkalaemia halálos kimenetelű is lehet időseknél, veseelégtelenségben szenvedő betegeknel, cukorbetegneknel, egyidejűleg más, a szérum káliumszintet esetleg emelő gyógyszer szedő betegeknel és/vagy más egyidejű események esetén.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerek egyidejű alkalmazásának mérlegelése előtt a haszon/kockázat arányt fel kell mérni.

A hyperkalaemia mérlegelendő főbb rizikófaktorai:

- Cukorbetegség, károsodott veseműködés, életkor (>70 év).
- Egy vagy több, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló és/vagy káliumpótló gyógyszer egyidejű alkalmazása. A következő gyógyszerek, illetve terápiás gyógyszer csoportok okozhatnak hyperkalaemiát: káliumtartalmú sópótló készítmények, káliumspóroló vízajtók, ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor antagonisták, nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (beleértve a szelektív COX-2 gátlókat), heparin, immunszuppresszív szerek (ciklosporin, ill. takrolimusz), valamint a trimetoprim.
- Egyidejű események, különösképpen dehydratio, akut cardialis decompensatio, metabolikus acidosis, vesefunkció-romlás, a vese állapotának hirtelen romlása (pl.: fertőző megbetegedések), sejtésztesés (pl.: akut alsó végtagi ischaemia, rhabdomyolysis, kiterjedt trauma).

Ezen fokozott kockázatu betegeknel a szérum káliumszint szoros ellenőrzése szükséges (lásd 4.5 pont).

Szorbit

Ez a gyógyszer 337,28 mg szorbitot tartalmaz tablettánként.

A szorbit fruktózforrás. A Twynsta alkalmazása az örökletes fruktóz-intoleranciában szenvedő betegeknel nem javasolt

Egyéb

Miként más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek esetében is, ischaemiás cardiomyopathiában vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szenvedőknél a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése myocardialis infarctus vagy stroke kialakulásához vezethet.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg kölsönhatást a fix dózisú kombináció két összetevője között.

A kombináció együttes kölsönhatásai

Gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az egyidejű alkalmazás esetén figyelembe kell venni

Egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerek

A telmizartán/amlodipin vérnyomáscsökkentő hatását más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazása fokozhatja.

Vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerek

A farmakológiai tulajdonságaik alapján várható, hogy a következő gyógyszerek fokozhatják a vérnyomáscsökkentők, köztük ennek a gyógyszernek az antihipertenzív hatását: pl. baklofen, amifosztin, neuroleptikumok és antidepresszánsok. Az orthostaticus hypotoniát az alkohol is fokozhatja.

Kortikoszteroidok (szisztémás alkalmazás esetén)

A vérnyomáscsökkentő hatás gyengül.

A telmizartánnal kapcsolatos interakciók

Az egyidejű alkalmazás nem javasolt

Kálium-megtakarító vízhajtók vagy káliumpótló készítmények

Az angiotenzin II-receptor antagonisták, így a telmizartán is mérséklék a vízhajtók okozta káliumvesztést. A káliumspóroló vízhajtók, mint például a spirinolakton, eplerenon, triamteren vagy az amilorid, a káliumpótló vagy káliumot tartalmazó sópótló készítmények jelentősen megemelhetik a szérum káliumszintet. Ha egyidejű alkalmazásuk dokumentált hypokalaemia miatt indikált, csak óvatosan és a szérum káliumszint gyakori ellenőrzése mellett alkalmazhatók.

Lítium

A szérum lítiumszint reverzibilis emelkedéséről és toxicitásról számoltak be a lítium angiotenzin konvertáló enzim-gátlókkal és angiotenzin II-receptor antagonistákkal – köztük a telmizartánnal – történő egyidejű alkalmazása kapcsán. Amennyiben ilyen kombináció alkalmazása szükséges, a szérum lítiumszint gondos ellenőrzése javasolt.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre (RAAS) ható egyéb vérnyomáscsökkentő szerek:

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokádjá nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hypotoniát, hyperkalaemiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Óvatosságot igénylő egyidejű alkalmazás

Nem szteroid gyulladáscsökkentők

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (úgy mint a gyulladáscsökkentő dózisban alkalmazott acetilszalicilsav, COX-2 gátlók és nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentők) csökkenthetik az angiotenzin II-receptor antagonisták antihipertenzív hatását. Néhány károsodott veseműködésű betegnél (pl.: dehidrált betegek, idős betegek beszűkült vesefunkcióval) az angiotenzin II-receptor antagonisták és ciklooxygenáz-gátló gyógyszerek egyidejű alkalmazása a vesefunkció további rosszabbodását, esetleg heveny veseelégtelenséget eredményezhet, mely általában reverzibilis. Emiatt a kombináció csak óvatosan alkalmazható, különösen időseknel. A betegeket megfelelően hidratálni kell, illetve megfontolandó a vesefunkciónak az egyidejű kezelés megkezdését követően, illetve azután bizonyos időközönként történő ellenőrzése.

Ramipril

Egy vizsgálatban a telmizartán és a ramipril együttadása a ramipril és a ramiprilát AUC_{0-24} - és C_{max} -értékének 2,5-szeres növekedéséhez vezetett. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Az egyidejű alkalmazás esetén figyelembe kell venni

Digoxin

Ha a telmizartánt digoxinnal adták együtt, a digoxin csúcs plazmakoncentrációjának (49 %) és a mélyponti koncentrációjának (20 %) közepes mértékű emelkedését figyelték meg. A telmizartán-kezelés elkezdésekor, módosításakor és leállításakor a digoxinszintet monitorozni kell, hogy az a terápiás tartományban maradjon.

Az amlodipinnel kapcsolatos interakciók

Óvatosságot igénylő egyidejű alkalmazás:

CYP3A4-inhibitorok

A CYP3A4-inhibitor eritromicin egyidejű alkalmazása fiatal betegeknél, illetve a diltiazem egyidejű alkalmazása idős betegeknél a plazma amlodipin-koncentrációját sorrendben 22 %-kal illetve 50 %-kal emelte. Ennek az eredménynek a klinikai jelentősége azonban nem ismert. Nem zárható ki, hogy a CYP3A4 erős gátlói (pl. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) a diltiazemnél nagyobb mértékben emelhetik az amlodipin plazmakoncentrációit. Az amlodipint óvatosan kell alkalmazni CYP3A4-inhibitorokkal. Azonban ennek az interakciónak tulajdonítható nemkívánatos eseményt nem jelentettek.

CYP3A4-induktorok

Ismert CYP3A4-induktorokkal való egyidejű alkalmazás esetén megváltozhat az amlodipin plazmakoncentrációja. Emiatt monitorozni kell a vérnyomást, és meg kell fontolni a dózis módosítását az egyidejű gyógyszeralkalmazás alatt és után is, különösen erős CYP3A4-induktorok (pl. rifampicin, lyukaslevelű orbáncfű – *Hypericum perforatum*) alkalmazása esetén.

Grapefruit és grapefruit-lé

20 egészséges önkéntesnél 240 ml grapefruit-lé egyidejű fogyasztása egyszeri alkalommal per os adott 10 mg amlodipinnel nem gyakorolt szignifikáns hatást az amlodipin farmakokinetikai tulajdonságaira. Az amlodipin mellett grapefruit vagy grapefruit-lé fogyasztása mindazonáltal nem javasolt a betegek számára, mivel az amlodipin biohasznosulása egyes betegeknél fokozódhat, ami fokozott vérnyomáscsökkentő hatást eredményezhet.

Az egyidejű alkalmazás esetén figyelembe kell venni

Takrolimusz

Fennáll a veszélye, hogy a takrolimusz vérszintje megemelkedik, ha amlodipinnel adják együtt, de ennek az interakciónak a farmakokinetikai mechanizmusa nem teljesen tisztázott. A takrolimusz toxicitás elkerülése érdekében a takrolimusszal kezelt betegeknél amlodipin alkalmazása esetén monitorozni kell a takrolimusz vérszintjét, és szükség esetén módosítani kell a takrolimusz dózisát

Ciklosporin

Ciklosporinnal és amlodipinnel nem végeztek kölcsönhatás vizsgálatokat egészséges önkénteseknél vagy egyéb populációkkal, a vesetranszplantált betegeket kivéve, akiknél a ciklosporin mélyponti koncentrációinak változását (átlagosan 0%-40%) figyelték meg. Mérlegelni kell a ciklosporinszintek monitorozását az amlodipinnel kezelt, vesetranszplantált betegeknél, és ha szükséges, a ciklosporin dózisát csökkenteni kell.

Szimvasztatin

Az amlodipin ismételt dózisainak 80 mg szimvasztatinnal történő egyidejű alkalmazása a szimvasztatin-expozíció 77 %-os növekedését eredményezte az önmagában adagolt szimvasztatin szintjéhez képest. Az amlodipint kapó betegeknél a szimvasztatin dózisát napi 20 mg-ra kell korlátozni.

Egyéb

Az amlodipint biztonságosan adták együtt digoxinnal, warfarinnal, atorvasztatinnal, szildenafilnal, savkötő gyógyszerekkel (alumínium-hidroxid, magnézium-hidroxid, szimetikon), cimetidinnel, antibiotikumokkal és orális antidiabetikumokkal. Ha az amlodipint és szildenafilt alkalmazták kombinációban, a két szer egymástól függetlenül fejtette ki saját vérnyomáscsökkentő hatását.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A telmizartán/amlodipin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott adat áll rendelkezésre. A telmizartán/amlodipinnel nem végeztek állatokon reprodukciós toxicitási vizsgálatokat.

Telmizartán

Az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A telmizartánnal végzett állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kismértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszercsoport esetén is. Hacsak az angiotenzin II-receptor blokkolóval történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja bizonyított. Terhesség megállapítását követően az angiotenzin II-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin II-receptor antagonisták kezelése a terhesség második és harmadik harmadában ismertén humán magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont).

Amennyiben angiotenzin II-receptor antagonisták expozíció történt a terhesség második trimeszterétől kezdve, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azoknál a csecsemőknél, akiknek édesanyja angiotenzin II-receptor antagonistát szedett, figyelni kell a hypotonia kialakulására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Amlodipin

A korlátozott számú exponált terhesség adatai nem utalnak arra, hogy az amlodipin vagy más kalciumcsatorna-blokkolók károsítanák a magzat egészségét. Azonban fennáll az elhúzódó szülés veszélye.

Szoptatás

Az amlodipin kiválasztódik a humán anyatejbe. Becslések szerint a csecsemő által felvett dózis az anyai dózis 3–7%-os interkvartilis tartományában található, de legfeljebb 15%. Az amlodipin csecsemőre gyakorolt hatásai nem ismertek.

Mivel nem áll rendelkezésre információ a telmizartán szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan, a telmizartán/amlodipin alkalmazása nem javasolt, és más alternatív, a szoptatásra vonatkozóan jobban alátámasztott biztonságossági profillal rendelkező kezelés választandó, különösen újszülött vagy koraszülött szoptatása esetén.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre a fix dózisú kombinációval vagy az egyedi komponensekkel végzett kontrollós klinikai vizsgálatokból származó adatok.

A telmizartán-amlodipin kombinációval külön reprodukciós toxicitási vizsgálatokat nem végeztek. A prelinikai vizsgálatok során a telmizartán esetében nem figyeltek meg a férfi vagy női fertilitásra gyakorolt hatást.

Hasonlóképpen az amlodipin esetében sem számoltak be a férfi vagy női fertilitásra gyakorolt hatásokról (lásd 5.3 pont).

A kalciumcsatorna-blokkolókkal végzett preklinikai és *in vitro* vizsgálatokban a spermatozoonok fejének reverzibilis biokémiai változásait figyelték meg, ami károsíthatja a megtermékenyítést. Ennek klinikai relevanciája nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy mellékhatások, pl. ájulás, somnolencia, szédülés vagy vertigo előfordulhatnak a kezelés alatt (lásd 4.8 pont). Ezért gépjárművezetés és gépek kezelése során óvatosság javasolt. Ha a betegnél ezek a mellékhatások jelentkeznek, a veszélyes tevékenységeket, pl. gépjárművezetést vagy gépek kezelését kerülnie kell.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások között szerepel a szédülés és a peripheriás oedema. A súlyos ájulás ritkán fordul elő (1000 kezelt betegből kevesebb mint 1-nél).

A külön alkalmazott összetevők bármelyikével (telmizartán vagy amlodipin) korábban megfigyelt mellékhatások potenciálisan a Twynsta mellékhatásai is lehetnek még akkor is, ha a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően ezeket nem figyelték meg.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A Twynsta biztonságosságát és tolerálhatóságát 5 kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték, több mint 3500 beteg bevonásával, akik közül több mint 2500-an kaptak telmizartánt amlodipinnel kombinációban.

A mellékhatások gyakoriság szerint, a következő egyezményes módon kerülnek osztályozásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszeri kategória	Twynsta	Telmizartán	Amlodipin
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Nem gyakori		felső légúti fertőzések, köztük pharyngitis és sinusitis, húgyúti fertőzések, beleértve a cystitist is	
Ritka	cystitis	sepsis, beleértve a halálos kimenetelű eseteket is ¹	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Nem gyakori		anaemia	
Ritka		thrombocytopenia, eosinophilia	
Nagyon ritka			leukocytopenia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Ritka		túlérzékenység, anaphylaxiás reakciók	
Nagyon ritka			túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Nem gyakori		hyperkalaemia	
Ritka		hypoglykaemia (cukorbetegéknél)	
Nagyon ritka			hyperglykaemia
Pszichiátriai kórképek			
Nem gyakori			hangulatváltozás
Ritka	depresszió, szorongás, insomnia		zavartság
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Gyakori	szédülés		
Nem gyakori	somnolencia, migrén, fejfájás, paraesthesia		
Ritka	ájulás, peripheriás neuropathia, hypoesthesia, dysgeusia, tremor		
Nagyon ritka			extrapyramidalis syndroma
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Nem gyakori			látásromlás
Ritka		látászavar	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			
Nem gyakori	vertigo		tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Nem gyakori	bradycardia, palpitatio		
Ritka		tachycardia	

Nagyon ritka			myocardialis infarctus, arrhythmia, ventricularis tachycardia, pitvarfibrilláció
Érbetegségek és tünetek			
Nem gyakori	hypotonia, orthostaticus hypotonia, kipirulás		
Nagyon ritka			vasculitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Nem gyakori	köhögés	dyspnoe	dyspnoe, rhinitis
Nagyon ritka	interstitialis tüdőbetegség ³		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Nem gyakori	hasi fájdalom, hasmenés, hányinger	flatulencia	a székelési szokások megváltozása
Ritka	hányás, gingiva hypertrophia, dyspepsia, szájszárazság	hasi diszkomfort	
Nagyon ritka			pancreatitis, gastritis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Ritka		kóros májfunkciós értékek, májbetegség ²	
Nagyon ritka			hepatitis, sárgaság, emelkedett májenzim- értékek (legtöbbször cholestasisnak megfelelőek)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Nem gyakori	viszketés	hyperhidrosis	alopecia, purpura, bőrelszíneződés, hyperhidrosis
Ritka	ekzema, erythema, bőrkiütés	angiooedema (halálos kimenetellel), gyógyszerkiütés, toxikus bőrkiütés, urticaria	

Nagyon ritka			angiooedema, erythema multiforme, urticaria, exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson szindróma, fényérzékenység
Nem ismert			toxicus epidermalis necrolysis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Nem gyakori	arthralgia, izomgörcs (lábikragörcs), myalgia		
Ritka	hátfájás, végtagfájdalom (láb-fájás)	ínfájdalom (íngyulladás-szerű tünetek)	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Nem gyakori		a veseműködés károsodása, az akut veseelégtelenséget is beleértve	vizelési zavar, pollakisuria
Ritka	nocturia		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			
Nem gyakori	erectilis dysfunctio		gynecomastia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Gyakori	peripheriás oedema		
Nem gyakori	gyengeség, mellkasi fájdalom, fáradtság, oedema		fájdalom
Ritka	rossz közérzet	influenza-szerű megbetegedés	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Nem gyakori	emelkedett májenzimek	emelkedett kreatininszint a vérben	hízás, fogyás
Ritka	emelkedett húgysavszint a vérben	emelkedett kreatin-foszfokináz-szint, csökkent hemoglobin	

¹ A jelenség véletlen felfedezés, vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet.

² A forgalomba hozatalt követő esetekben tapasztalt kóros májfunkciós értékek/májbetegség legtöbbször japán betegeknél fordult elő. Valószínűsíthető, hogy ezek a mellékhatások a japán betegeknél gyakrabban jelentkeznek.

³ A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartánnal összefüggésben interstitialis tüdőbetegség (főként interstitialis pneumonia és eosinophiliás pneumonia) eseteit jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek:

A túladagolás tünetei várhatóan a felerősödött farmakológiai hatásnak megfelelőek. A telmizartán-túladagolás várható legjellemzőbb tünete a hypotonia és a tachycardia. Előfordult bradycardia, szédülés, szérum kreatininszint-emelkedés és akut veseelégtelenség is.

Az amlodipin-túladagolás túlzott mértékű peripheriás vasodilatációt, esetleg reflexes tachycardiát eredményezhet. Jelentettek súlyos és feltehetőleg elhúzódó, akár fatális kimenetellel járó shockot okozó szisztémás hypotoniát is.

Kezelés:

A beteget szorosan kell monitorozni, a kezelés tüneti és szupportív. A kezelés függ a bevétel óta eltelt időtől és a tünetek súlyosságától. Javasolt a hánytatás és/vagy gyomormosás. Az aktív szén hatásos lehet mind a telmizartán-, mind az amlodipin-túladagolás kezelésében.

Gyakran kell ellenőrizni a szérum elektrolitszinteket és a szérum kreatinin-értéket. Hypotonia esetén a beteget felemelt végtagokkal hanyatt kell fektetni, és gyors só- és folyadékpótlást kell végezni. Szupportív kezelést kell kezdeni. A kalciumcsatorna-blokád hatásainak felfüggesztésére az intravénásan adott kalcium-glukonát hasznos lehet. A telmizartán és az amlodipin nem távolítható el hemodialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Renin-angiotenzin rendszerre ható szerek, angiotenzin II antagonisták és kalciumcsatorna-blokkolók, ATC kód: C09DB04

A Twynsta két, egymás hatását kiegészítő vérnyomáscsökkentő vegyületet tartalmazó kombináció, amely az essentialis hipertóniában szenvedő betegek vérnyomásának kezelésére szolgál: a telmizartán egy angiotenzin II-receptor antagonist, az amlodipin egy dihidro-piridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló.

A hatóanyagok ezen kombinációja additív vérnyomáscsökkentő hatással rendelkezik, nagyobb mértékben csökkenti a vérnyomást, mint bármelyik összetevő önmagában.

A naponta egyszer adott Twynsta hatékonyan és tartósan csökkenti a vérnyomást a 24 órás terápiás dózistartományban.

Telmizartán

A telmizartán per os adható, hatékony és szelektív angiotenzin II-receptor (AT₁ típusú) antagonist. Az AT₁-receptor altípushoz nagy affinitással kötődő telmizartán leszorítja az angiotenzin II-t az AT₁-receptorról, amely felelős az angiotenzin II ismert farmakológiai hatásaiért. A telmizartán nem fejt ki semmilyen parciális agonista hatást az AT₁-receptoron. Szelektíven kötődik az AT₁-receptorokhoz és ez a kötődés hosszú tartamú. A telmizartán nem mutat affinitást más receptorokhoz (pl. AT₂ vagy egyéb, kevésbé karakterisztikus AT-receptorok). E receptorok funkcionális szerepe nem ismert, miként az sem, hogy az angiotenzin II, melynek szintjét a telmizartán emeli, előidézheti-e túlstimulálásukat. A telmizartán csökkenti a plazma aldoszteronszintjét. A telmizartán nem gátolja az emberi plazma reninaktivitását és nem blokkolja az ionszatornát. A telmizartán nem gátolja a bradykinin lebontását is végző angiotenzin-konvertáló enzimet (kinináz II), ezért nem várható, hogy a bradykinin-közvetítette mellékhatásokat potenciózza.

Emberben a telmizartán 80 mg adagban szinte teljes mértékben gátolja az angiotenzin II által kiváltott vérnyomás-emelkedést. Ez a gátló hatás 24 órán át fennmarad és még 48 óra múlva is kimutatható.

A telmizartán első adagja után az antihipertenzív hatás fokozatosan, 3 óra alatt fejlődik ki. A maximális vérnyomáscsökkentő hatás rendszerint 4-8 héttel a kezelés megkezdése után alakul ki, és hosszú távú kezelés esetén is fennmarad.

Ambuláns vérnyomás-monitorozás eredményei alapján a vérnyomáscsökkentő hatás erőssége 24 órán keresztül állandó, beleértve a következő dózis bevétele előtti utolsó 4 órát is. Ezt megerősítette, hogy a placebo-kontrollos vizsgálatokban a 40 és 80 mg-os telmizartán adagok után a mélyponti és csúcsponti arányok következetesen 80 % felett maradtak. Dózisfüggőnek tűnik, hogy a szisztolés vérnyomás mennyi idő alatt tér vissza a kiindulási szintre. Ebben a tekintetben a diasztolés vérnyomásra vonatkozó adatok nem egyértelműek.

A telmizartán hypertóniás betegeknél a szisztolés és diasztolés vérnyomást egyaránt csökkenti, a szívfrekvenciát azonban nem módosítja. Nincs még magyarázat arra, hogyan járul hozzá a vérnyomáscsökkentő hatáshoz a gyógyszer diuretikus és nátriuretikus hatása. A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatásának erőssége nem marad el más vegyületcsoportokba tartozó antihipertenzívumokétól (ezt igazolják a telmizartán és az amlodipin, az atenolol, az enalapril, a hidroklorotiazid és a lizinopril hatásosságát összehasonlító klinikai vizsgálatok).

A telmizartán adagolásának hirtelen beszüntetése után a vérnyomás fokozatosan, néhány nap alatt tér vissza a kezelés előtti értékre, nem lép fel „rebound” vérnyomás-emelkedés.

A száraz köhögés lényegesen ritkábban jelentkezett telmizartánnal kezelt betegeknél, mint azoknál, akiknek angiotenzin-konvertáló enzim-inhibítort adtak, azon klinikai vizsgálatokban, amelyekben a két vérnyomáscsökkentő kezelést hasonlították össze.

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II-receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. További információért lásd még a „Cardiovascularis prevenció” pontban szereplő információkat. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhetővé vált a hyperkalaemia, akut veseelégtelenség és/vagy hypotonia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II-receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hyperkalaemia, hypotonia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban.

Amlodipin

Az amlodipin a dihidro-piridinek csoportjába tartozó kalcium-ion influx-gátló (lassú csatorna-blokkoló vagy kalcium-antagonista), amely gátolja a kalciumionok beáramlását a sejtmembránon keresztül a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe. Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatásának mechanizmusa az erek simaizomzatára kifejtett direkt relaxáló hatás eredménye, ami csökkenti a perifériás érellenállást és a vérnyomást. A kísérletes adatok azt mutatják, hogy az

amlodipin kötődik dihidro-piridin és nem dihidro-piridin kötőhelyekhez is. Az amlodipin viszonylag ér-szelektív, nagyobb mértékben hat az erek simaizom sejtjeire, mint a szívizomsejtekre.

Hypertoniás betegeknél a napi egyszeri alkalmazás klinikailag jelentős vérnyomáscsökkenést biztosít mind fekvő, mind álló testhelyzetben, napi 24 órás időtartamon keresztül. A lassú hatáskezdet miatt az akut hypotonia nem jellemző az amlodipin alkalmazásakor.

Normál veseműködésű hypertoniás betegeknél az amlodipin terápiás adagjának hatására csökken a renalis vascularis rezisztencia, nő a glomerularis filtrációs ráta és az effektív renalis plazmaátáramlás, anélkül, hogy megváltozna a filtrációs frakció vagy a proteinuria.

Az amlodipin alkalmazása nem járt semmilyen nemkívánatos metabolikus eseménnyel, nem változtatta meg a plazma lipidszinteket, és alkalmazható asthmában, diabetesben és köszvényben szenvedő betegeknél is.

Alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő betegeknél

Szívelégtelenségben szenvedő betegeknél végzett haemodinamikai vizsgálatok alapján, valamint NYHA II-IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegeken terheléssel végzett kontrollos klinikai vizsgálatok a terheléssel szembeni tolerancia, a bal kamrai ejekciós frakció, valamint a klinikai tünetek értékelése alapján azt mutatták, hogy az amlodipin nem rontotta a betegnek klinikai állapotát.

Egy placebo-kontrollos vizsgálat (PRAISE), amiben NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenségben digoxint, vízhajtókat és ACE-gátlókat szedő betegeket vizsgáltak, azt mutatta, hogy szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az amlodipin nem vezetett a mortalitási kockázat, ill. a kombinált mortalitási és morbiditási kockázat növekedéséhez.

Egy amlodipinnel történő, utókövetéses, hosszú távú, placebo-kontrollos vizsgálatban (PRAISE-2) kimutatták, hogy klinikai tünetek vagy ischaemiás betegséget bizonyító objektív leletek nélküli NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő, stabil dózisú ACE-gátlót, digitáliszt és diuretikumot kapó betegeknél az amlodipin nem befolyásolta a cardiovascularis mortalitást. Ugyanebben a betegpopulációban az amlodipin-kezelés mellett gyakrabban fordult elő tüdőödema, annak ellenére, hogy a placebóval összehasonlítva nem volt jelentős különbség a szívelégtelenség romlásának incidenciájában.

Telmizartán/amlodipin

Egy nyolchetes, multicentrumos, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, parallel csoportos, faktoriális vizsgálatban 1461, enyhétől súlyos fokúig terjedő hypertoniában (átlagos, ülő helyzetben mért diasztolés vérnyomás ≥ 95 és < 119 Hgmm) szenvedő beteget kezeltek a Twynsta minden egyes dóziskombinációjával. A Twynsta lényegesen nagyobb mértékben csökkentette a diasztolés és szisztolés vérnyomást, és nagyobb arányú volt a beállított vérnyomású betegek aránya, mint a monoterápiában adott egyes komponensek esetén.

A Twynsta dózisfüggő mértékben csökkentette a szisztolés/diasztolés vérnyomást a terápiás dózistartományban (40 mg/5 mg: -21,8/-16,5 Hgmm; 80 mg/5 mg: -22,1/-18,2 Hgmm; 40 mg/10 mg: -24,7/-20,2 Hgmm és 80 mg/10 mg: -26,4/-20,1 Hgmm). A diasztolés vérnyomást a fenti sorrendben a betegek 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 %-ában sikerült 90 Hgmm alá csökkenteni. Az értékeket kiindulási értékre és az országra vetítve módosították.

A vérnyomáscsökkentő hatás nagyobb részt a kezelés kezdetét követő 2 héten belül kialakult. A betegek egy 1050 fős alcsoportjában, akik közepesen súlyos vagy súlyos hypertoniában szenvedtek (diasztolés vérnyomás ≥ 100 Hgmm), 32,7-51,8 % reagált kielégítő mértékben a telmizartán vagy amlodipin monoterápiára. A szisztolés/diasztolés vérnyomás megfigyelt átlagos csökkenése 5 mg amlodipint tartalmazó kombinációs kezelés esetén (40 mg/5 mg: -22,2/-17,2 Hgmm; 80 mg/5 mg: -22,5/-19,1 Hgmm) hasonló vagy jobb volt, mint 10 mg amlodipin esetén (-21.0/-17.6 Hgmm), és jelentősen alacsonyabb volt az oedema előfordulása (40 mg/5 mg: 1,4 %; 80 mg/5 mg: 0,5 %; amlodipin 10 mg: 17,6 %).

Az automatizált ambuláns vérnyomás monitorozás (ABPM) a betegek 562 fős alcsoportjában megerősítette a kórházi körülmények között kapott szisztolés és diasztolés vérnyomáscsökkenés eredményeit, amelyek következetesek voltak a teljes 24 órás adagolási periódusban.

Egy további multicentrumos, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, parallel csoportos vizsgálatban összesen 1097 olyan, enyhétől súlyos fokúig terjedő hypertóniában szenvedő beteg kapott Twynstát (40 mg/5 mg vagy 80 mg/5 mg) vagy amlodipint (5 mg vagy 10 mg) önmagában, akiknek a vérnyomását 5 mg amlodipinnel nem sikerült megfelelően beállítani. Nyolchetes kezelés után mindegyik kombináció statisztikailag szignifikánsan jobban csökkentette a szisztolés és diasztolés vérnyomást, mint a két amlodipin monoterápia (40 mg/5 mg: -13,6/-9,4 Hgmm, 80 mg/5 mg: -15,0/-10,6 Hgmm, versus amlodipin 5 mg: -6,2/-5,7 Hgmm, amlodipin 10 mg: -11,1/-8,0 Hgmm), és nagyobb arányban normalizálódott a diasztolés vérnyomás, mint a megfelelő monoterápia esetén (40 mg/5 mg: 56,7 %, 80 mg/5 mg: 63,8 %, versus amlodipin 5 mg: 42 %, amlodipin 10 mg: 56,7 %). Az oedema gyakorisága lényegesen alacsonyabb volt a 40 mg/5 mg és 80 mg/5 mg esetén a 10 mg amlodipinnel összehasonlítva (4,4 % vs 24,9 %).

Egy másik multicentrumos, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, parallel csoportos vizsgálatban összesen 947 olyan, enyhétől súlyos fokúig terjedő hypertóniában szenvedő beteg kapott Twynstát (40 mg/10 mg vagy 80 mg/10 mg) vagy amlodipint önmagában (10 mg), akiknek a vérnyomását 10 mg amlodipinnel nem sikerült megfelelően beállítani. 8 hetes kezelés után mindegyik kombináció statisztikailag szignifikánsan jobban csökkentette a szisztolés és diasztolés vérnyomást, mint az amlodipin monoterápia (40 mg/10 mg: -11,1/-9,2 Hgmm, 80 mg/10 mg: -11,3/-9,3 Hgmm, versus amlodipin 10 mg: -7,4/-6,5 Hgmm), és nagyobb arányban normalizálódott a diasztolés vérnyomás, mint a monoterápia esetén (40 mg/10 mg: 63,7 %, 80 mg/10 mg: 66,5 %, versus amlodipin 10 mg: 51,1 %).

Két hasonló, nyílt, hosszú távú követéses, további 6 hónapig végzett vizsgálatban a Twynsta hatása a teljes vizsgálati periódusban fennmaradt. Kimutatták továbbá, hogy azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomását nem tudták a Twynsta 40 mg/10 mg-os dóziséval megfelelően beállítani, a Twynsta dóziséval 80 mg/10 mg-ra történő emelésével a vérnyomás tovább csökkent.

A mellékhatások teljes incidenciája a Twynstával végzett klinikai vizsgálati program során alacsony volt, a kezelt betegek mindössze 12,7 %-a észlelt mellékhatást. A leggyakoribb mellékhatás a peripheriás oedema és a szédülés volt, lásd még 4.8 pont. A jelentett mellékhatások megfeleltek a telmizartán és az amlodipin komponens biztonságossági profilja alapján várhatónak, ahhoz képest sem új, sem súlyosabb mellékhatást nem figyeltek meg. Az oedemával kapcsolatos események (peripheriás oedema, generalizált oedema és oedema) következetesen ritkábbak voltak azoknál a betegeknél, akik Twynstát kaptak, a 10 mg amlodipint kapókkal összehasonlítva. A faktoriális elrendezésű vizsgálatban az oedema gyakorisága 1,3 % volt a Twynsta 40 mg/5 mg és 80 mg/5 mg dózisaival, 8,8 % a Twynsta 40 mg/10 mg és 80 mg/10 mg dózisaival és 18,4 % a 10 mg-os amlodipin esetén. Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomását 5 mg amlodipinnel nem lehetett megfelelően beállítani, az oedema gyakorisága 4,4 % volt a Twynsta 40 mg/5 mg és a 80 mg/5 mg dózisaival, és 24,9 % 10 mg amlodipin adása esetén.

A Twynsta vérnyomáscsökkentő hatása hasonló volt az életkortól és nemtől függetlenül, és hasonló volt a diabetezes és nem diabetezes betegeknél.

A Twynstát csak hypertóniás betegeken vizsgálták. A telmizartánt egy mérföldkövi vizsgálatban 25 620, nagy cardiovascularis kockázatú betegen vizsgálták (ONTARGET). Az amlodipint krónikus stabil anginában, vasospasticus anginában és angiográfiával igazolt coronaria betegségben vizsgálták.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Twynsta vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől hypertóniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A fix dózisú kombináció farmakokinetikája

A Twynsta felszívódásának sebessége és mértéke megfelel a külön-külön tablettákban adott telmizartán és amlodipin biohasznosulásának.

Felszívódás

A telmizartán felszívódása gyors, bár a felszívódott mennyiség változik. A telmizartán átlagos abszolút biohasznosulása körülbelül 50 %. Ha a telmizartánt étkezés közben veszik be, a telmizartán plazmakoncentráció-idő görbe alatti területének ($AUC_{0-\infty}$) csökkenése körülbelül 6 % (40 mg-os dózis) és 19 % (160 mg-os dózis) között változik. A bevételt követően 3 órával a plazmakoncentrációk hasonlóak, akár éhgyomorral, akár étkezés közben vették be a telmizartánt.

Terápiás dózisok per os adását követően az amlodipin jól felszívódik, a vérben a csúcskoncentrációk az adás után 6-12 órával alakulnak ki. Az abszolút biohasznosulás becsült aránya 64 és 80 % között van. Az amlodipin biohasznosulását nem befolyásolja az étkezés.

Eloszlás

A telmizartán nagymértékben (>99,5 %) kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz és az α_1 -savanyú glikoproteinhez. A dinamikus egyensúlyi állapotban a látszólagos megoszlási térfogat (V_{dss}) középértéke körülbelül 500 liter.

Az amlodipin megoszlási térfogata körülbelül 21 l/kg. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a keringő amlodipin körülbelül 97,5 %-a kötődik plazmafehérjékhez a hipertóniás betegeknél.

Biotranszformáció

A telmizartán az anyavegyület glükoronid-konjugációjával metabolizálódik. A konjugált metabolit nem rendelkezik farmakológiai aktivitással.

Az amlodipin nagymértékben (körülbelül 90 %-ban) metabolizálódik a májban inaktív metabolitokká.

Elimináció

A telmizartán eliminációja biexponenciálisan csökkenő görbével jellemezhető, terminális felezési ideje > 20 óra. A maximális plazmakoncentráció (C_{max}), és kisebb mértékben a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) az alkalmazott dózishoz képest nem arányosan nő. A javasolt dózisok alkalmazásakor nem észlelték a telmizartán klinikai szempontból számottevő akkumulációját. Nőkben magasabb plazmaszinteket mértek, mint férfiakban, ez azonban nem befolyásolta számottevően a hatásosságot.

A szájon át (vagy intravénásan) adott telmizartán szinte teljes mértékben a széklettel, javarészt változatlan vegyületként ürül ki a szervezetből. Az alkalmazott dózissal kevesebb, mint 1 %-a választódik ki a vizeletben. A máj vérátáramlásához (kb. 1500 ml/perc) viszonyítva a teljes plazma-clearance (Cl_{tot}) értéke magas (kb. 1000 ml/perc).

Az amlodipin eliminációja a plazmából bifázisos, a terminális felezési idő körülbelül 30-50 óra, ami a napi egyszeri adagolás esetén állandó. Az egyensúlyi plazmaszintek 7-8 napos folyamatos alkalmazás után alakulnak ki. Az eredeti amlodipin 10 %-a, és a metabolitok 60 %-a választódik ki a vizelettel.

Linearitás/nem-linearitás

Az AUC kismértékű csökkenése feltehetően nem csökkenti a telmizartán terápiás hatékonyságát. Nincs egyenes arányosság a beadott dózis és a plazmakoncentrációk között. A C_{max} és kisebb mértékben az AUC a 40 mg feletti dózisok esetén nem arányosan nő.

Az amlodipin lineáris farmakokinetikát mutat.

Gyermekek és serdülők (18 éves kor alatt)

Gyermekekre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

Nem

Különbséget figyeltek meg a telmizartán plazmakoncentrációiban, a C_{max} körülbelül 3-szor, az AUC pedig 2-szer nagyobb nőknél, mint férfiaknál.

Idősek

A telmizartán farmakokinetikai jellemzői nem különböznek a fiatalabb és az időskorú betegeknél.

Az amlodipin plazma-csúcskoncentrációinak kialakulásához szükséges idő ugyanolyan hosszú az idős, mint a fiatalabb betegeknél. Idős betegeknél az amlodipin-clearance általában csökken, ami a görbe alatti terület (AUC) és a terminális eliminációs felezési idő növekedését eredményezi.

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a telmizartán plazmakoncentrációjának megduplázódását figyelték meg. Azonban a veseelégtelenségben szenvedő, hemodializált betegeknél alacsonyabb plazmaszinteket mértek. A telmizartán veseelégtelenségben szenvedő betegeknél is nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, ezért hemodialízissal nem távolítható el a keringésből. A telmizartán eliminációs felezési ideje nem változik vesekárosodás esetén. Az amlodipin farmakokinetikáját nem befolyásolja jelentős mértékben a veseműködés károsodása.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeken végzett farmakokinetikai vizsgálatok a telmizartán abszolút biohasznosulásának közel 100 %-ig való növekedését mutatták. A telmizartán eliminációs felezési ideje nem változik májkárosodásban. Májelégtelenségben szenvedő betegeknél az amlodipin clearance-e csökken, ami az AUC körülbelül 40-60 %-os emelkedését eredményezi.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Mivel a telmizartán és az amlodipin nem klinikai toxicitási profilja nem fedi egymást, a kombináció esetén nem kell a toxicitás exacerbációjára számítani. Ezt megerősítették egy szubkrónikus (13-hetes), patkányokkal végzett toxikológiai vizsgálatban, amelyben 3,2/0,8, 10/2,5 és 40/10 mg/kg-os telmizartán és amlodipin dózisokat vizsgáltak.

A fix dózisú kombináció összetevőire vonatkozó, rendelkezésre álló preklinikai adatok az alábbiakban találhatóak:

Telmizartán:

A preklinikai biztonságossági vizsgálatokban a klinikai alkalmazásra javasolt terápiás tartománynak megfelelő expozíciót okozó dózisok a vörösvértest-jellemzők (vörösvértestszám, hemoglobinszint és hematokritérték) csökkenését, a vese hemodinamikai paramétereinek változásait (emelkedett karbamid-nitrogén- és kreatininszint), valamint a szérum káliumszintjének emelkedését észlelték normotenziós állatokban. Kutyában a vesetubulusok kitágulását és atrophiját figyelték meg. A gyomornyálkahártya károsodását (erosiók, fekélyképződés vagy gyulladás) kutyában és patkányban is megfigyelték. Ezeknek az ACE-gátlókkal illetve angiotenzin II-receptor antagonistákkal végzett preklinikai vizsgálatokból már ismert gyógyszerfüggő mellékhatásoknak a kialakulása sóoldat peroralis adásával megelőzhető volt. Mindkét fajban a plazma reninaktivitás fokozódását, továbbá a juxtaglomerularis sejtek hypertrophiáját és/vagy hyperplasiáját észlelték. Ezek úgyszintén az ACE-gátlók és más angiotenzin II-receptor antagonisták gyógyszer családjára jellemző hatásoknak tekinthetők, klinikai szempontból azonban valószínűleg nincs jelentőségük.

Teratogén hatása egyértelműen nem bizonyított, azonban a telmizartán toxikus dózistartományában megfigyeltek az utódok postnatalis fejlődésére kifejtett olyan hatást, mint pl. alacsonyabb testsúly és késleltetett szemnyitás.

Az *in vitro* vizsgálatokban nem igazoltak mutagenitást és jelentős clastogén aktivitást és patkánynál és egéرنél nem volt kimutatható a karcinogenitás.

Amlodipin:

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban elhúzódó fialást, nehéz fialást valamint csökkent foetalis és kölyök túlélést figyeltek meg nagy dózisok esetén. A fertilitásra kifejtett hatásokat nem észleltek orális amlodipin-maleáttal kezelt patkányoknál (hímek 64 napig, nőtények 14 napig a pázás előtt) 10 mg amlodipin/kg/nap dózisig (ez körülbelül 10-szerese a maximális javasolt 10 mg/nap mg/m² humán dózis alapján).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Brilliantkék FCF (E 133)
Fekete vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)
Magnézium-sztearát
Kukoricakeményítő
Meglumin
Mikrokristályos cellulóz
Povidon K25
Hidegen duzzadó keményítő (kukoricakeményítóből)
Nátrium-hidroxid
Szorbit (E420)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A tablettát csak közvetlenül a bevétel előtt szabad kivenni a buboréksomagolásból.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/alumínium buboréksomagolás (PA/Al/PVC/Al) kartondobozban: 14, 28, 56, 98 tablettá vagy alumínium/alumínium adagonként perforált buboréksomagolás (PA/Al/PVC/Al) kartondobozban: 30 × 1, 90 × 1 tablettá és multipack 360 (4 csomag 90 × 1) tablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/648/015 (14 tablettá)
EU/1/10/648/016 (28 tablettá)
EU/1/10/648/017 (30 × 1 tablettá)
EU/1/10/648/018 (56 tablettá)
EU/1/10/648/019 (90 × 1 tablettá)
EU/1/10/648/020 (98 tablettá)

EU/1/10/648/021 (360 (4 × 90 × 1) tableta)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. október 7.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. augusztus 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 80 mg/10 mg tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg telmizartán és 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

337,28 mg szorbit (E420) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

Kék és fehér színű, ovális alakú, kétrétegű tableta, a fehér oldalon A4 termékkód bevéséssel és a gyártó cégjelzésével ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Essentialis hypertonia kezelése felnőtteknél.

Kiegészítő kezelés:

A Twynsta 80 mg/10 mg azoknál a felnőtteknél javallott, akiknek a vérnyomása nem állítható be megfelelően Twynsta 40 mg/10 mg vagy Twynsta 80 mg/5 mg tablettával.

Helyettesítő kezelés:

A telmizartánt és amlodipint külön-külön tabletták formájában kapó felnőtt betegek a külön tabletták helyett kaphatnak az egyes komponenseket ugyanolyan adagban tartalmazó Twynsta tablettát.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A gyógyszer javasolt adagja naponta egy tableta.

A javasolt maximális adag naponta 80 mg telmizartán/10 mg amlodipin egy tablettában. Ez a készítmény hosszú távú kezelésre javallott.

Az amlodipin mellett grapefruit vagy grapefruit-lé fogyasztása nem javasolt a betegek számára, mivel az amlodipin biohasznosulása egyes betegeknél fokozódhat, ami fokozott vérnyomáscsökkentő hatást eredményezhet (lásd 4.5 pont).

Kiegészítő kezelés

A Twynsta 80 mg/10 mg tableta azoknak a betegeknek adható, akiknek a vérnyomása a Twynsta 40 mg/10 mg tablettával, vagy a Twynsta 80 mg/5 mg tablettával nem állítható be megfelelően.

A fix dózisú kombinációra való átállás előtt ajánlott monoterápiában adott amlodipinnel és telmizartánnal végezni a dózisztitrálást. Amikor klinikailag indokolt, fontolóra lehet venni a monoterápiáról a fix kombinációra történő átállítást.

Azok a 10 mg amlodipinnel kezelt betegek, akiknél bármilyen dóziskorlátozó mellékhatás, pl. oedema jelentkezik, átállíthatók napi egy Twynsta 40 mg/5 mg tablettára, így az amlodipin dóziséát a várt vérnyomáscsökkentő hatás gyengülése nélkül lehet csökkenteni.

Helyettesítő kezelés

A telmizartánt és amlodipint külön-külön tabletták formájában kapó betegek a külön tabletták helyett kaphatnak az egyes komponensek ugyanolyan adagját napi egy tablettában tartalmazó Twynstát.

Idős betegek (> 65 év)

Az adagoláson nem szükséges módosítani időskorú betegeknél. A nagyon idős betegek esetén kevés információ áll rendelkezésre.

Károsodott veseműködés

Súlyos vesekárosodásban szenvedő, vagy hemodializált betegekkal kapcsolatban korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. A telmizartán/amlodipin-kezelésben részesülő ilyen betegeknél körültekintés szükséges, mert az amlodipin és a telmizartán nem távolítható el dialízissel (lásd még 4.4 pont).

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges.

Károsodott májműködés

A Twynsta súlyos májkárosodásban ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban a telmizartán/amlodipin csak óvatosan adható. A telmizartán adagja a napi egyszeri 40 mg-ot nem haladhatja meg (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A telmizartán/amlodipin biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Twynsta táplálékkal vagy anélkül is bevehető. A Twynsta bevétele egy kevés folyadékkal javasolt.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival, a dihidro-piridin-származékokkal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Az epeutak obstruktív betegségei és súlyos májműködési zavar.
- Shock (beleértve a cardiogen shockot is).
- A balkamrai kiáramlási pálya szűkülete (pl. magasfokú aorta stenosis).
- Myocardialis infarctus után kialakult haemodinamikailag instabil szívelégtelenség.

A telmizartán/amlodipin egyidejű alkalmazása aliszkiaren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Terhesség

Az angiotenzin II-receptor antagonistákkal történő kezelést nem szabad elkezdni terhesség alatt. Hacsak az angiotenzin II-receptor antagonistával történt kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, amely a terhesség alatti alkalmazást illetően megállapított biztonságossági profillal rendelkezik. Terhesség megállapítását követően az angiotenzin II-receptor antagonistákkal végzett kezelést azonnal le kell állítani, és amennyiben lehetséges, alternatív kezelést kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Károsodott májműködés

A telmizartán elsősorban az epével eliminálódik. Az epeutak obstruktív betegségeiben vagy májelégtelenségben szenvedő betegeknél a clearance csökkenésére lehet számítani. Továbbá, a többi

kalcium-antagonistához hasonlóan, az amlodipin felezési ideje is megnyúlik károsodott májműködésű betegeknél. Ilyen esetekre nincs az adagolásra vonatkozó javallat, ezért a telmizartán/amlodipin csak elővigyázatosan alkalmazható ezeknél a betegeknél.

Renovasularis hypertonia

Fokozódik a súlyos hypotonia és a veseelégtelenség kockázata, ha kétoldali arteria renalis szűkületben, vagy az egyetlen funkcionáló vese artériájának szűkületében szenvedő betegeket a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre (RAAS) ható gyógyszerekkel kezelnek.

Beszűkült veseműködés és vesetranszplantáció

Ha a telmizartán/amlodipint beszűkült veseműködésben szenvedő betegeknél alkalmazzák, a szérum kálium- és kreatininszintek időszakos monitorozása ajánlott. A közelmúltban vesetranszplantáción átesett betegeknél a telmizartán/amlodipin alkalmazásával nincsenek tapasztalatok. A telmizartán és az amlodipin nem dializálható.

Intravasularis hypovolaemia

Tünetekkel járó hypotonia léphet fel, különösen az első adag után azoknál a betegeknél, akiknél pl. erőteljes diuretikus kezelés, diétás sómegvonás, hasmenés vagy hányás következtében kifejezett volumen- és/vagy nátriumhiány alakult ki. Ezeket az állapotokat a telmizartán alkalmazásának elkezdése előtt korigálni kell. Ha a telmizartán/amlodipin alkalmazása során hypotonia fordul elő, a beteget hanyatt kell fektetni, és szükség esetén intravénás infúzióban fiziológiás sóoldatot kell adni. A kezelés a vérnyomás stabilizálása után folytatható.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádja (RAAS)

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy az aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hypotonia, hyperkalaemia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenséget is) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Ha a kettős blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, az csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, az elektrolitszintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Egyéb, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó állapotok

Azoknál a betegeknél, akiknek a vascularis tónusa és a vesefunkciója elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesebetegség esetén, ideértve az arteria renalis stenosisát is), az e rendszerre ható gyógyszerekkel történő kezelés során akut hypotóniát, hyperazotaemiát, oliguriát, vagy ritkán akut veseelégtelenséget észleltek (lásd 4.8 pont).

Primer aldosteronismus

Primer aldosteronismusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása útján ható antihipertenzív gyógyszerekre, ezért a telmizartán alkalmazása nem javasolt.

Aortastenosis, mitralis stenosis, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia

Más vasodilatatorokhoz hasonlóan fokozott óvatosság ajánlott aorta- vagy mitralis stenosis és hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia esetén.

Instabil angina pectoris, akut myocardialis infarctus

Nincsenek olyan adatok, amelyek alátámasztanák a telmizartán/amlodipin instabil angina pectorisban, myocardialis infarctus alatt vagy az azt követő egy hónapon belül történő alkalmazását.

Szívelégtelenség

Egy hosszú távú, placebo-kontrollos vizsgálatban (PRAISE-2) amlodipinnel kezelt NYHA III és IV-es stádiumú, nem ischaemiás etiológiájú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél gyakrabban számoltak be tüdőoedema kialakulásáról annak ellenére, hogy nem volt jelentős különbség a szívelégtelenség súlyosbodásának incidenciájában a placebóval összehasonlítva (lásd 5.1 pont).

Diabeteses betegek inzulin- vagy antidiabetikus kezelés alatt

Ezeknél a betegeknél a telmizartán-kezelés során hypoglykaemia fordulhat elő. Ezért ezeknél a betegeknél megfontolandó a vércukorszint megfelelő ellenőrzése. Az inzulin vagy az antidiabetikum adagjának módosítása válhat szükségessé, ha az indokolt.

Hyperkalaemia

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható gyógyszerek használata hyperkalaemiát eredményezhet. A hyperkalaemia halálos kimenetelű is lehet időseknél, veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, cukorbetegeknél, egyidejűleg más, a szérumban káliumszintet esetleg emelő gyógyszert szedő betegeknél és/vagy más egyidejű események esetén.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerek egyidejű alkalmazásának mérlegelése előtt a haszon/kockázat arányt fel kell mérni.

A hyperkalaemia mérlegelendő főbb rizikófaktora:

- Cukorbetegség, károsodott veseműködés, életkor (>70 év).
- Egy vagy több, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló és/vagy káliumpótló gyógyszer egyidejű alkalmazása. A következő gyógyszerek, illetve terápiás gyógyszer-csoportok okozhatnak hyperkalaemiát: káliumtartalmú sópótló készítmények, káliumspóroló vízhajtók, ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor antagonisták, nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (beleértve a szelektív COX-2 gátlókat), heparin, immunszuppresszív szerek (ciklosporin, ill. takrolimus), valamint a trimetoprim.
- Egyidejű események, különösképpen dehydratio, akut cardialis decompensatio, metabolikus acidosis, vesefunkció-romlás, a vese állapotának hirtelen romlása (pl.: fertőző megbetegedések), sejszétérés (pl.: akut alsó végtagi ischaemia, rhabdomyolysis, kiterjedt trauma).

Ezen fokozott kockázatú betegeknél a szérumban káliumszint szoros ellenőrzése szükséges (lásd 4.5 pont).

Szorbit

Ez a gyógyszer 337,28 mg szorbitot tartalmaz tablettánként.

A szorbit fruktózforrás. A Twynsta nem ajánlott, ha Ön ritkán előforduló, örökletes fruktóz-intoleranciában szenved.

A Twynsta alkalmazása az örökletes fruktóz-intoleranciában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Egyéb

Miként más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek esetében is, ischaemiás cardiomyopathiában vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szenvedőknél a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése myocardialis infarctus vagy stroke kialakulásához vezethet.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg kölcsönhatást a fix dózisú kombináció két összetevője között.

A kombináció együttes kölcsönhatásai

Gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az egyidejű alkalmazás esetén figyelembe kell venni

Egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerek

A telmizartán/amlodipin vérnyomáscsökkentő hatását más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazása fokozhatja.

Vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerek

A farmakológiai tulajdonságaik alapján várható, hogy a következő gyógyszerek fokozhatják a vérnyomáscsökkentők, köztük ennek a gyógyszernek az antihipertenzív hatását: pl. baklofen, amifosztin, neuroleptikumok és antidepresszánsok. Az orthostaticus hypotoniát az alkohol is fokozhatja.

Kortikoszteroidok (szisztémás alkalmazás esetén)

A vérnyomáscsökkentő hatás gyengül.

A telmizartánnal kapcsolatos interakciók

Az egyidejű alkalmazás nem javasolt

Kálium-megtakarító vízhajtók vagy káliumpótló készítmények

Az angiotenzin II-receptor antagonisták, így a telmizartán is mérséklék a vízhajtók okozta káliumvesztést. A káliumspóroló vízhajtók, mint például a spirinolakton, eplerenon, triamteren vagy az amilorid, a káliumpótló vagy káliumot tartalmazó sópótló készítmények jelentősen megemelhetik a szérum káliumszintet. Ha egyidejű alkalmazásuk dokumentált hypokalaemia miatt indikált, csak óvatosan és a szérum káliumszint gyakori ellenőrzése mellett alkalmazhatók.

Lítium

A szérum lítiumszint reverzibilis emelkedéséről és toxicitásról számoltak be a lítium angiotenzin konvertáló enzim-gátlókkal és angiotenzin II-receptor antagonistákkal – köztük a telmizartánnal – történő egyidejű alkalmazása kapcsán. Amennyiben ilyen kombináció alkalmazása szükséges, a szérum lítiumszint gondos ellenőrzése javasolt.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre (RAAS) ható egyéb vérnyomáscsökkentő szerek:

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokádjá nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hypotoniát, hyperkalaemiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Óvatosságot igénylő egyidejű alkalmazás

Nem szteroid gyulladáscsökkentők

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (úgy mint a gyulladáscsökkentő dózisban alkalmazott acetilszalicilsav, COX-2 gátlók és nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentők) csökkenthetik az angiotenzin II-receptor antagonisták antihipertenzív hatását. Néhány károsodott veseműködésű betegnél (pl.: dehidrált betegek, idős betegek beszűkült vesefunkcióval) az angiotenzin II-receptor antagonisták és ciklooxygenáz-gátló gyógyszerek egyidejű alkalmazása a vesefunkció további rosszabbodását, esetleg heveny veseelégtelenséget eredményezhet, mely általában reverzibilis. Emiatt a kombináció csak óvatosan alkalmazható, különösen időseknel. A betegeket megfelelően hidratálni kell, illetve megfontolandó a vesefunkciónak az egyidejű kezelés megkezdését követően, illetve azután bizonyos időközönként történő ellenőrzése.

Ramipril

Egy vizsgálatban a telmizartán és a ramipril együttadása a ramipril és a ramiprilát AUC_{0-24} - és C_{max} -értékének 2,5-szeres növekedéséhez vezetett. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Az egyidejű alkalmazás esetén figyelembe kell venni

Digoxin

Ha a telmizartánt digoxinnal adták együtt, a digoxin csúcs plazmakoncentrációjának (49 %) és a mélyponti koncentrációjának (20 %) közepes mértékű emelkedését figyelték meg. A telmizartán-kezelés elkezdésekor, módosításakor és leállításakor a digoxinszintet monitorozni kell, hogy az a terápiás tartományban maradjon.

Az amlodipinnel kapcsolatos interakciók

Óvatosságot igénylő egyidejű alkalmazás:

CYP3A4-inhibitorok

A CYP3A4-inhibitor eritromicin egyidejű alkalmazása fiatal betegeknél, illetve a diltiazem egyidejű alkalmazása idős betegeknél a plazma amlodipin-koncentrációját sorrendben 22 %-kal illetve 50 %-kal emelte. Ennek az eredménynek a klinikai jelentősége azonban nem ismert. Nem zárható ki, hogy a CYP3A4 erős gátlói (pl. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) a diltiazemnél nagyobb mértékben emelhetik az amlodipin plazmakoncentrációit. Az amlodipint óvatosan kell alkalmazni CYP3A4-inhibitorokkal. Azonban ennek az interakciónak tulajdonítható nemkívánatos eseményt nem jelentettek.

CYP3A4-induktorok

Ismert CYP3A4-induktorokkal való egyidejű alkalmazás esetén megváltozhat az amlodipin plazmakoncentrációja. Emiatt monitorozni kell a vérnyomást, és meg kell fontolni a dózis módosítását az egyidejű gyógyszeralkalmazás alatt és után is, különösen erős CYP3A4-induktorok (pl. rifampicin, lyukaslevelű orbáncfű – *Hypericum perforatum*) alkalmazása esetén.

Grapefruit és grapefruit-lé

20 egészséges önkéntesnél 240 ml grapefruit-lé egyidejű fogyasztása egyszeri alkalommal per os adott 10 mg amlodipinnel nem gyakorolt szignifikáns hatást az amlodipin farmakokinetikai tulajdonságaira. Az amlodipin mellett grapefruit vagy grapefruit-lé fogyasztása mindazonáltal nem javasolt a betegek számára, mivel az amlodipin biohasznosulása egyes betegeknél fokozódhat, ami fokozott vérnyomáscsökkentő hatást eredményezhet.

Az egyidejű alkalmazás esetén figyelembe kell venni

Takrolimusz

Fennáll a veszélye, hogy a takrolimusz vérszintje megemelkedik, ha amlodipinnel adják együtt, de ennek az interakciónak a farmakokinetikai mechanizmusa nem teljesen tisztázott. A takrolimusz toxicitás elkerülése érdekében a takrolimusszal kezelt betegeknél amlodipin alkalmazása esetén monitorozni kell a takrolimusz vérszintjét, és szükség esetén módosítani kell a takrolimusz dózisát

Ciklosporin

Ciklosporinnal és amlodipinnel nem végeztek kölcsönhatás vizsgálatokat egészséges önkénteseknél vagy egyéb populációkkal, a vesetranszplantált betegeket kivéve, akiknél a ciklosporin mélyponti koncentrációinak változását (átlagosan 0%-40%) figyelték meg. Mérlegelni kell a ciklosporinszintek monitorozását az amlodipinnel kezelt, vesetranszplantált betegeknél, és ha szükséges, a ciklosporin dózisát csökkenteni kell.

Szimvasztatin

Az amlodipin ismételt dózisainak 80 mg szimvasztatinnal történő egyidejű alkalmazása a szimvasztatin-expozíció 77 %-os növekedését eredményezte az önmagában adagolt szimvasztatin szintjéhez képest. Az amlodipint kapó betegeknél a szimvasztatin dózisát napi 20 mg-ra kell korlátozni.

Egyéb

Az amlodipint biztonságosan adták együtt digoxinnal, warfarinnal, atorvasztatinnal, szildenafilnal, savkötő gyógyszerekkel (alumínium-hidroxid, magnézium-hidroxid, szimetikon), cimetidinnel, antibiotikumokkal és orális antidiabetikumokkal. Ha az amlodipint és szildenafilt alkalmazták kombinációban, a két szer egymástól függetlenül fejtette ki saját vérnyomáscsökkentő hatását.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A telmizartán/amlodipin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott adat áll rendelkezésre. A telmizartán/amlodipinnel nem végeztek állatokon reprodukciós toxicitási vizsgálatokat.

Telmizartán

Az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A telmizartánnal végzett állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kismértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszercsoport esetén is. Hacsak az angiotenzin II-receptor blokkolóval történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja bizonyított. Terhesség megállapítását követően az angiotenzin II-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin II-receptor antagonisták kezelése a terhesség második és harmadik harmadában ismerten humán magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont).

Amennyiben angiotenzin II-receptor antagonisták expozíció történt a terhesség második trimeszterétől kezdve, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt. Azoknál a csecsemőknél, akiknek édesanyja angiotenzin II-receptor antagonistát szedett, figyelni kell a hypotonia kialakulására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Amlodipin

A korlátozott számú exponált terhesség adatai nem utalnak arra, hogy az amlodipin vagy más kalciumcsatorna-blokkolók károsítanák a magzat egészségét. Azonban fennáll az elhúzódó szülés veszélye.

Szoptatás

Az amlodipin kiválasztódik a humán anyatejbe. Becslések szerint a csecsemő által felvett dózis az anyai dózis 3–7%-os interkvartilis tartományában található, de legfeljebb 15%. Az amlodipin csecsemőkre gyakorolt hatásai nem ismertek.

Mivel nem áll rendelkezésre információ a telmizartán szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan, a telmizartán/amlodipin alkalmazása nem javasolt, és más alternatív, a szoptatásra vonatkozóan jobban alátámasztott biztonságossági profillal rendelkező kezelés választandó, különösen újszülött vagy koraszülött szoptatása esetén.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre a fix dózisú kombinációval vagy az egyedi komponensekkel végzett kontrollós klinikai vizsgálatokból származó adatok.

A telmizartán-amlodipin kombinációval külön reprodukciós toxicitási vizsgálatokat nem végeztek. A preklinikai vizsgálatok során a telmizartán esetében nem figyeltek meg a férfi vagy női fertilitásra gyakorolt hatást.

Hasonlóképpen az amlodipin esetében sem számoltak be a férfi vagy női fertilitásra gyakorolt hatásokról (lásd 5.3 pont).

A kalciumcsatorna-blokkolókkal végzett preklinikai és *in vitro* vizsgálatokban a spermatozoonok fejének reverzibilis biokémiai változásait figyelték meg, ami károsíthatja a megtermékenyítést. Ennek klinikai relevanciája nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy mellékhatások, pl. ájulás, somnolencia, szédülés vagy vertigo előfordulhatnak a kezelés alatt (lásd 4.8 pont). Ezért gépjárművezetés és gépek kezelése során óvatosság javasolt. Ha a betegnél ezek a mellékhatások jelentkeznek, a veszélyes tevékenységeket, pl. gépjárművezetést vagy gépek kezelését kerülnie kell.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások között szerepel a szédülés és a peripheriás oedema. A súlyos ájulás ritkán fordul elő (1000 kezelt betegből kevesebb mint 1-nél).

A külön alkalmazott összetevők bármelyikével (telmizartán vagy amlodipin) korábban megfigyelt mellékhatások potenciálisan a Twynsta mellékhatásai is lehetnek még akkor is, ha a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően ezeket nem figyelték meg.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A Twynsta biztonságosságát és tolerálhatóságát 5 kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték, több mint 3500 beteg bevonásával, akik közül több mint 2500-an kaptak telmizartánt amlodipinnel kombinációban.

A mellékhatások gyakoriság szerint, a következő egyezményes módon kerülnek osztályozásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszeri kategória	Twynsta	Telmizartán	Amlodipin
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések			
Nem gyakori		felső légúti fertőzések, köztük pharyngitis és sinusitis, húgyúti fertőzések, beleértve a cystitist is	
Ritka	cystitis	sepsis, beleértve a halálos kimenetelű eseteket is ¹	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Nem gyakori		anaemia	
Ritka		thrombocytopenia, eosinophilia	

Nagyon ritka			leukocytopenia, thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Ritka		túlérzékenység, anaphylaxiás reakciók	
Nagyon ritka			túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Nem gyakori		hyperkalaemia	
Ritka		hypoglykaemia (cukorbetegéknél)	
Nagyon ritka			hyperglykaemia
Pszichiátriai kórképek			
Nem gyakori			hangulatváltozás
Ritka	depresszió, szorongás, insomnia		zavartság
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Gyakori	szédülés		
Nem gyakori	somnolencia, migrén, fejfájás, paraesthesia		
Ritka	ájulás, peripheriás neuropathia, hypoesthesia, dysgeusia, tremor		
Nagyon ritka			extrapyramidalis syndroma
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Nem gyakori			látásromlás
Ritka		látászavar	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			
Nem gyakori	vertigo		tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Nem gyakori	bradycardia, palpitatio		
Ritka		tachycardia	

Nagyon ritka			myocardialis infarctus, arrhythmia, ventricularis tachycardia, pitvarfibrilláció
Érbetegségek és tünetek			
Nem gyakori	hypotonia, orthostaticus hypotonia, kipirulás		
Nagyon ritka			vasculitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Nem gyakori	köhögés	dyspnoe	dyspnoe, rhinitis
Nagyon ritka	interstitialis tüdőbetegség ³		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Nem gyakori	hasi fájdalom, hasmenés, hányinger	flatulencia	a székelési szokások megváltozása
Ritka	hányás, gingiva hypertrophia, dyspepsia, szájszárazság	hasi diszkomfort	
Nagyon ritka			pancreatitis, gastritis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Ritka		kóros májfunkciós értékek, májbetegség ²	
Nagyon ritka			hepatitis, sárgaság, emelkedett májenzim- értékek (legtöbbször cholestasisnak megfelelőek)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Nem gyakori	viszketés	hyperhidrosis	alopecia, purpura, bőrelszíneződés, hyperhidrosis
Ritka	ekzema, erythema, bőrkiütés	angiooedema (halálos kimenetellel), gyógyszerkiütés, toxikus bőrkiütés, urticaria	

Nagyon ritka			angiooedema, erythema multiforme, urticaria, exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson szindróma, fényérzékenység
Nem ismert			toxicus epidermalis necrolysis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Nem gyakori	arthralgia, izomgörcs (lábikragörcs), myalgia		
Ritka	hátfájás, végtagfájdalom (láb-fájás)	ínfájdalom (íngyulladás-szerű tünetek)	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Nem gyakori		a veseműködés károsodása, az akut veseelégtelenséget is beleértve	vizelési zavar, pollakisuria
Ritka	nocturia		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			
Nem gyakori	erectilis dysfunctio		gynecomastia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Gyakori	peripheriás oedema		
Nem gyakori	gyengeség, mellkasi fájdalom, fáradtság, oedema		fájdalom
Ritka	rossz közérzet	influenza-szerű megbetegedés	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Nem gyakori	emelkedett májenzimek	emelkedett kreatininszint a vérben	hízás, fogyás
Ritka	emelkedett húgysavszint a vérben	emelkedett kreatin-foszfokináz-szint, csökkent hemoglobin	

¹ A jelenség véletlen felfedezés, vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet.

² A forgalomba hozatalt követő esetekben tapasztalt kóros májfunkciós értékek/májbetegség legtöbbször japán betegeknél fordult elő. Valószínűsíthető, hogy ezek a mellékhatások a japán betegeknél gyakrabban jelentkeznek.

³ A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartánnal összefüggésben interstitialis tüdőbetegség (főként interstitialis pneumonia és eosinophiliás pneumonia) eseteit jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek:

A túladagolás tünetei várhatóan a felerősödött farmakológiai hatásnak megfelelőek. A telmizartán-túladagolás várható legjellemzőbb tünete a hypotonia és a tachycardia. Előfordult bradycardia, szédülés, szérum kreatininszint-emelkedés és akut veseelégtelenség is.

Az amlodipin-túladagolás túlzott mértékű peripheriás vasodilatációt, esetleg reflexes tachycardiát eredményezhet. Jelentettek súlyos és feltehetőleg elhúzódó, akár fatális kimenetellel járó shockot okozó szisztémás hypotoniát is.

Kezelés:

A beteget szorosan kell monitorozni, a kezelés tüneti és szupportív. A kezelés függ a bevétel óta eltelt időtől és a tünetek súlyosságától. Javasolt a hánytatás és/vagy gyomormosás. Az aktív szén hatásos lehet mind a telmizartán-, mind az amlodipin-túladagolás kezelésében.

Gyakran kell ellenőrizni a szérum elektrolitszinteket és a szérum kreatinin-értéket. Hypotonia esetén a beteget felemelt végtagokkal hanyatt kell fektetni, és gyors só- és folyadékpótlást kell végezni. Szupportív kezelést kell kezdeni. A kalciumcsatorna-blokád hatásainak felfüggesztésére az intravénásan adott kalcium-glukonát hasznos lehet. A telmizartán és az amlodipin nem távolítható el hemodialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Renin-angiotenzin rendszerre ható szerek, angiotenzin II antagonisták és kalciumcsatorna-blokkolók, ATC kód: C09DB04

A Twynsta két, egymás hatását kiegészítő vérnyomáscsökkentő vegyületet tartalmazó kombináció, amely az essentialis hipertóniában szenvedő betegek vérnyomásának kezelésére szolgál: a telmizartán egy angiotenzin II-receptor antagonistája, az amlodipin egy dihidro-piridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló.

A hatóanyagok ezen kombinációja additív vérnyomáscsökkentő hatással rendelkezik, nagyobb mértékben csökkenti a vérnyomást, mint bármelyik összetevő önmagában.

A naponta egyszer adott Twynsta hatékonyan és tartósan csökkenti a vérnyomást a 24 órás terápiás dózistartományban.

Telmizartán

A telmizartán per os adható, hatékony és szelektív angiotenzin II-receptor (AT₁ típusú) antagonistája. Az AT₁-receptor altípushoz nagy affinitással kötődő telmizartán leszorítja az angiotenzin II-t az AT₁-receptorra, amely felelős az angiotenzin II ismert farmakológiai hatásaiért. A telmizartán nem fejt ki semmilyen parciális agonista hatást az AT₁-receptoron. Szelektíven kötődik az AT₁-receptorokhoz és ez a kötődés hosszú tartamú. A telmizartán nem mutat affinitást más receptorokhoz (pl. AT₂ vagy egyéb, kevésbé karakterisztikus AT-receptorok). E receptorok funkcionális szerepe nem ismert, miként az sem, hogy az angiotenzin II, melynek szintjét a telmizartán emeli, előidézheti-e túlstimulálásukat. A telmizartán csökkenti a plazma aldoszteronszintjét. A telmizartán nem gátolja az emberi plazma reninaktivitását és nem blokkolja az ionszűrőcsatornát. A telmizartán nem gátolja a bradykinin lebontását is végző angiotenzin-konvertáló enzimet (kinináz II), ezért nem várható, hogy a bradykinin-közvetítette mellékhatásokat potenciózza.

Emberben a telmizartán 80 mg adagban szinte teljes mértékben gátolja az angiotenzin II által kiváltott vérnyomás-emelkedést. Ez a gátló hatás 24 órán át fennmarad és még 48 óra múlva is kimutatható.

A telmizartán első adagja után az antihipertenzív hatás fokozatosan, 3 óra alatt fejlődik ki. A maximális vérnyomáscsökkentő hatás rendszerint 4-8 héttel a kezelés megkezdése után alakul ki, és hosszú távú kezelés esetén is fennmarad.

Ambuláns vérnyomás-monitorozás eredményei alapján a vérnyomáscsökkentő hatás erőssége 24 órán keresztül állandó, beleértve a következő dózis bevétele előtti utolsó 4 órát is. Ezt megerősítette, hogy a placebo-kontrollos vizsgálatokban a 40 és 80 mg-os telmizartán adagok után a mélyponti és csúcsponti arányok következetesen 80 % felett maradtak. Dózisfüggőnek tűnik, hogy a szisztolés vérnyomás mennyi idő alatt tér vissza a kiindulási szintre. Ebben a tekintetben a diasztolés vérnyomásra vonatkozó adatok nem egyértelműek.

A telmizartán hypertóniás betegeknél a szisztolés és diasztolés vérnyomást egyaránt csökkenti, a szívfrekvenciát azonban nem módosítja. Nincs még magyarázat arra, hogyan járul hozzá a vérnyomáscsökkentő hatáshoz a gyógyszer diuretikus és nátriuretikus hatása. A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatásának erőssége nem marad el más vegyületsoportokba tartozó antihipertenzívumokétól (ezt igazolják a telmizartán és az amlodipin, az atenolol, az enalapril, a hidroklorotiazid és a lizinopril hatásosságát összehasonlító klinikai vizsgálatok).

A telmizartán adagolásának hirtelen beszüntetése után a vérnyomás fokozatosan, néhány nap alatt tér vissza a kezelés előtti értékre, nem lép fel „rebound” vérnyomás-emelkedés.

A száraz köhögés lényegesen ritkábban jelentkezett telmizartánnal kezelt betegeknél, mint azoknál, akiknek angiotenzin-konvertáló enzim-inhibitor adtak, azon klinikai vizsgálatokban, amelyekben a két vérnyomáscsökkentő kezelést hasonlították össze.

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II-receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. További információért lásd még a „Cardiovascularis prevenció” pontban szereplő információkat. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhető volt a hyperkalaemia, akut veseelégtelenség és/vagy hypotonia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II-receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hyperkalaemia, hypotonia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban.

Amlodipin

Az amlodipin a dihidro-piridinek csoportjába tartozó kalcium-ion influx-gátló (lassú csatorna-blokkoló vagy kalcium-antagonista), amely gátolja a kalciumionok beáramlását a sejtmembránon keresztül a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe. Az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatásának mechanizmusa az erek simaizomzatára kifejtett direkt relaxáló hatás eredménye, ami csökkenti a perifériás érellenállást és a vérnyomást. A kísérletes adatok azt mutatják, hogy az

amlodipin kötődik dihidro-piridin és nem dihidro-piridin kötőhelyekhez is. Az amlodipin viszonylag ér-szelektív, nagyobb mértékben hat az erek simaizomsejtjeire, mint a szívizomsejtekre.

Hypertóniás betegeknél a napi egyszeri alkalmazás klinikailag jelentős vérnyomáscsökkenést biztosít mind fekvő, mind álló testhelyzetben, napi 24 órás időtartamon keresztül. A lassú hatáskezdet miatt az akut hypotónia nem jellemző az amlodipin alkalmazásakor.

Normál veseműködésű hypertóniás betegeknél az amlodipin terápiás adagjának hatására csökken a renalis vascularis rezisztencia, nő a glomerularis filtrációs ráta és az effektív renalis plazmaátáramlás, anélkül, hogy megváltozna a filtrációs frakció vagy a proteinuria.

Az amlodipin alkalmazása nem járt semmilyen nemkívánatos metabolikus eseménnyel, nem változtatta meg a plazma lipidszinteket, és alkalmazható asthmában, diabetesben és köszvényben szenvedő betegeknél is.

Alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő betegeknél

Szívelégtelenségben szenvedő betegeknél végzett haemodinamikai vizsgálatok alapján, valamint NYHA II-IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegeken terheléssel végzett kontrollos klinikai vizsgálatok a terheléssel szembeni tolerancia, a bal kamrai ejekciós frakció, valamint a klinikai tünetek értékelése alapján azt mutatták, hogy az amlodipin nem rontotta a betegek klinikai állapotát.

Egy placebo-kontrollos vizsgálat (PRAISE), amiben NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenségben digoxint, vízhajtókat és ACE-gátlókat szedő betegeket vizsgáltak, azt mutatta, hogy szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az amlodipin nem vezetett a mortalitási kockázat, ill. a kombinált mortalitási és morbiditási kockázat növekedéséhez.

Egy amlodipinnel történő, utókövetéses, hosszú távú, placebo-kontrollos vizsgálatban (PRAISE-2) kimutatták, hogy klinikai tünetek vagy ischaemiás betegséget bizonyító objektív leletek nélküli NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő, stabil dózisú ACE-gátlót, digitáliszt és diuretikumot kapó betegeknél az amlodipin nem befolyásolta a cardiovascularis mortalitást. Ugyanebben a betegpopulációban az amlodipin-kezelés mellett gyakrabban fordult elő tüdőoedema, annak ellenére, hogy a placebóval összehasonlítva nem volt jelentős különbség a szívelégtelenség romlásának incidenciájában.

Telmizartán/amlodipin

Egy nyolchetes, multicentrumos, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, parallel csoportos, faktoriális vizsgálatban 1461, enyhétől súlyos fokúig terjedő hypertóniában (átlagos, ülő helyzetben mért diasztolés vérnyomás ≥ 95 és < 119 Hgmm) szenvedő beteget kezeltek a Twynsta minden egyes dóziskombinációjával. A Twynsta lényegesen nagyobb mértékben csökkentette a diasztolés és szisztolés vérnyomást, és nagyobb arányú volt a beállított vérnyomású betegek aránya, mint a monoterápiában adott egyes komponensek esetén.

A Twynsta dózisfüggő mértékben csökkentette a szisztolés/diasztolés vérnyomást a terápiás dózistartományban (40 mg/5 mg: -21,8/-16,5 Hgmm; 80 mg/5 mg: -22,1/-18,2 Hgmm; 40 mg/10 mg: -24,7/-20,2 Hgmm és 80 mg/10 mg: -26,4/-20,1 Hgmm). A diasztolés vérnyomást a fenti sorrendben a betegek 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 %-ában sikerült 90 Hgmm alá csökkenteni. Az értékeket kiindulási értékre és az országra vetítve módosították.

A vérnyomáscsökkentő hatás nagyobb részt a kezelés kezdetét követő 2 héten belül kialakult.

A betegek egy 1050 fős alcsoportjában, akik közepesen súlyos vagy súlyos hypertóniában szenvedtek (diasztolés vérnyomás ≥ 100 Hgmm), 32,7-51,8 % reagált kielégítő mértékben a telmizartán vagy amlodipin monoterápiára. A szisztolés/diasztolés vérnyomás megfigyelt átlagos csökkenése 5 mg amlodipint tartalmazó kombinációs kezelés esetén (40 mg/5 mg: -22,2/-17,2 Hgmm; 80 mg/5 mg: -22,5/-19,1 Hgmm) hasonló vagy jobb volt, mint 10 mg amlodipin esetén (-21.0/-17.6 Hgmm), és jelentősen alacsonyabb volt az oedema előfordulása (40 mg/5 mg: 1,4 %; 80 mg/5 mg: 0,5 %; amlodipin 10 mg: 17,6 %).

Az automatizált ambuláns vérnyomás monitorozás (ABPM) a betegek 562 fős alcsoportjában megerősítette a kórházi körülmények között kapott szisztolés és diasztolés vérnyomáscsökkenés eredményeit, amelyek következetesek voltak a teljes 24 órás adagolási periódusban.

Egy további multicentrumos, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, parallel csoportos vizsgálatban összesen 1097 olyan, enyhétől súlyos fokúig terjedő hypertóniában szenvedő beteg kapott Twynstát (40 mg/5 mg vagy 80 mg/5 mg) vagy amlodipint (5 mg vagy 10 mg) önmagában, akiknek a vérnyomását 5 mg amlodipinnel nem sikerült megfelelően beállítani. Nyolchetes kezelés után mindegyik kombináció statisztikailag szignifikánsan jobban csökkentette a szisztolés és diasztolés vérnyomást, mint a két amlodipin monoterápia (40 mg/5 mg: -13,6/-9,4 Hgmm, 80 mg/5 mg: -15,0/-10,6 Hgmm, versus amlodipin 5 mg: -6,2/-5,7 Hgmm, amlodipin 10 mg: -11,1/-8,0 Hgmm), és nagyobb arányban normalizálódott a diasztolés vérnyomás, mint a megfelelő monoterápia esetén (40 mg/5 mg: 56,7 %, 80 mg/5 mg: 63,8 %, versus amlodipin 5 mg: 42 %, amlodipin 10 mg: 56,7 %). Az oedema gyakorisága lényegesen alacsonyabb volt a 40 mg/5 mg és 80 mg/5 mg esetén a 10 mg amlodipinnel összehasonlítva (4,4 % vs 24,9 %).

Egy másik multicentrumos, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, parallel csoportos vizsgálatban összesen 947 olyan, enyhétől súlyos fokúig terjedő hypertóniában szenvedő beteg kapott Twynstát (40 mg/10 mg vagy 80 mg/10 mg) vagy amlodipint önmagában (10 mg), akiknek a vérnyomását 10 mg amlodipinnel nem sikerült megfelelően beállítani. 8 hetes kezelés után mindegyik kombináció statisztikailag szignifikánsan jobban csökkentette a szisztolés és diasztolés vérnyomást, mint az amlodipin monoterápia (40 mg/10 mg: -11,1/-9,2 Hgmm, 80 mg/10 mg: -11,3/-9,3 Hgmm, versus amlodipin 10 mg: -7,4/-6,5 Hgmm), és nagyobb arányban normalizálódott a diasztolés vérnyomás, mint a monoterápia esetén (40 mg/10 mg: 63,7 %, 80 mg/10 mg: 66,5 %, versus amlodipin 10 mg: 51,1 %).

Két hasonló, nyílt, hosszú távú követéses, további 6 hónapig végzett vizsgálatban a Twynsta hatása a teljes vizsgálati periódusban fennmaradt. Kimutatták továbbá, hogy azoknál a betegeknek, akiknek a vérnyomását nem tudták a Twynsta 40 mg/10 mg-os dóziséval megfelelően beállítani, a Twynsta dóziséval 80 mg/10 mg-ra történő emelésével a vérnyomás tovább csökkent.

A mellékhatások teljes incidenciája a Twynstával végzett klinikai vizsgálati program során alacsony volt, a kezelt betegek mindössze 12,7 %-a észlelt mellékhatást. A leggyakoribb mellékhatás a peripheriás oedema és a szédülés volt, lásd még 4.8 pont. A jelentett mellékhatások megfeleltek a telmizartán és az amlodipin komponens biztonságossági profilja alapján várhatónak, ahhoz képest sem új, sem súlyosabb mellékhatást nem figyeltek meg. Az oedemával kapcsolatos események (peripheriás oedema, generalizált oedema és oedema) következetesen ritkábbak voltak azoknál a betegeknek, akik Twynstát kaptak, a 10 mg amlodipint kapókkal összehasonlítva. A faktoriális elrendezésű vizsgálatban az oedema gyakorisága 1,3 % volt a Twynsta 40 mg/5 mg és 80 mg/5 mg dózisaival, 8,8 % a Twynsta 40 mg/10 mg és 80 mg/10 mg dózisaival és 18,4 % a 10 mg-os amlodipin esetén. Azoknál a betegeknek, akiknek a vérnyomását 5 mg amlodipinnel nem lehetett megfelelően beállítani, az oedema gyakorisága 4,4 % volt a Twynsta 40 mg/5 mg és a 80 mg/5 mg dózisaival, és 24,9 % 10 mg amlodipin adása esetén.

A Twynsta vérnyomáscsökkentő hatása hasonló volt az életkortól és nemtől függetlenül, és hasonló volt a diabetezes és nem diabetezes betegeknek.

A Twynstát csak hypertóniás betegekben vizsgálták. A telmizartánt egy mérföldkövi vizsgálatban 25 620, nagy cardiovascularis kockázatú betegen vizsgálták (ONTARGET). Az amlodipint krónikus stabil anginában, vasospasticus anginában és angiográfiával igazolt coronaria betegségben vizsgálták.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Twynsta vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől hypertóniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A fix dózisú kombináció (FDC) farmakokinetikája

A Twynsta felszívódásának sebessége és mértéke megfelel a külön-külön tablettákban adott telmizartán és amlodipin biohasznosulásának.

Felszívódás

A telmizartán felszívódása gyors, bár a felszívódott mennyiség változik. A telmizartán átlagos abszolút biohasznosulása körülbelül 50 %. Ha a telmizartánt étkezés közben veszik be, a telmizartán plazmakoncentráció-idő görbe alatti területének ($AUC_{0-\infty}$) csökkenése körülbelül 6 % (40 mg-os dózis) és 19 % (160 mg-os dózis) között változik. A bevételt követően 3 órával a plazmakoncentrációk hasonlóak, akár éhgyomorral, akár étkezés közben vették be a telmizartánt.

Terápiás dózisok per os adását követően az amlodipin jól felszívódik, a vérben a csúcskoncentrációk az adás után 6-12 órával alakulnak ki. Az abszolút biohasznosulás becsült aránya 64 és 80 % között van. Az amlodipin biohasznosulását nem befolyásolja az étkezés.

Eloszlás

A telmizartán nagymértékben (>99,5 %) kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz és az α_1 -savanyú glikoproteinhez. A dinamikus egyensúlyi állapotban a látszólagos megoszlási térfogat (V_{dss}) középértéke körülbelül 500 liter.

Az amlodipin megoszlási térfogata körülbelül 21 l/kg. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a keringő amlodipin körülbelül 97,5 %-a kötődik plazmafehérjékhez a hipertóniás betegeknél.

Biotranszformáció

A telmizartán az anyavegyület glükoronid-konjugációjával metabolizálódik. A konjugált metabolit nem rendelkezik farmakológiai aktivitással.

Az amlodipin nagymértékben (körülbelül 90 %-ban) metabolizálódik a májban inaktív metabolitokká.

Elimináció

A telmizartán eliminációja biexponenciálisan csökkenő görbével jellemezhető, terminális felezési ideje > 20 óra. A maximális plazmakoncentráció (C_{max}), és kisebb mértékben a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) az alkalmazott dózishoz képest nem arányosan nő. A javasolt dózisok alkalmazásakor nem észlelték a telmizartán klinikai szempontból számottevő akkumulációját. Nőkben magasabb plazmaszinteket mértek, mint férfiakban, ez azonban nem befolyásolta számottevően a hatásosságot.

A szájon át (vagy intravénásan) adott telmizartán szinte teljes mértékben a széklettel, javarészt változatlan vegyületként ürül ki a szervezetből. Az alkalmazott dózishoz kevesebb, mint 1 %-a választódik ki a vizeletben. A máj vérátáramlásához (kb. 1500 ml/perc) viszonyítva a teljes plazma-clearance (Cl_{tot}) értéke magas (kb. 1000 ml/perc).

Az amlodipin eliminációja a plazmából bifázisos, a terminális felezési idő körülbelül 30-50 óra, ami a napi egyszeri adagolás esetén állandó. Az egyensúlyi plazmaszintek 7-8 napos folyamatos alkalmazás után alakulnak ki. Az eredeti amlodipin 10 %-a, és a metabolitok 60 %-a választódik ki a vizelettel.

Linearitás/nem-linearitás

Az AUC kismértékű csökkenése feltehetően nem csökkenti a telmizartán terápiás hatékonyságát. Nincs egyenes arányosság a beadott dózis és a plazmakoncentrációk között. A C_{max} és kisebb mértékben az AUC a 40 mg feletti dózisok esetén nem arányosan nő.

Az amlodipin lineáris farmakokinetikát mutat.

Gyermekek és serdülők (18 éves kor alatt)

Gyermekekre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

Nem

Különbséget figyeltek meg a telmizartán plazmakoncentrációiban, a C_{max} körülbelül 3-szor, az AUC pedig 2-szer nagyobb nőknél, mint férfiaknál.

Idősek

A telmizartán farmakokinetikai jellemzői nem különböznek a fiatalabb és az időskorú betegeknél.

Az amlodipin plazma-csúcskoncentrációinak kialakulásához szükséges idő ugyanolyan hosszú az idős, mint a fiatalabb betegeknél. Idős betegeknél az amlodipin-clearance általában csökken, ami a görbe alatti terület (AUC) és a terminális eliminációs felezési idő növekedését eredményezi.

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a telmizartán plazmakoncentrációjának megduplázódását figyelték meg. Azonban a veseelégtelenségben szenvedő, hemodializált betegeknél alacsonyabb plazmaszinteket mértek. A telmizartán veseelégtelenségben szenvedő betegeknél is nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, ezért hemodialízissal nem távolítható el a keringésből. A telmizartán eliminációs felezési ideje nem változik vesekárosodás esetén. Az amlodipin farmakokinetikáját nem befolyásolja jelentős mértékben a veseműködés károsodása.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeken végzett farmakokinetikai vizsgálatok a telmizartán abszolút biohasznosulásának közel 100 %-ig való növekedését mutatták. A telmizartán eliminációs felezési ideje nem változik májkárosodásban. Májelégtelenségben szenvedő betegeknél az amlodipin clearance-e csökken, ami az AUC körülbelül 40-60 %-os emelkedését eredményezi.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Mivel a telmizartán és az amlodipin nem klinikai toxicitási profilja nem fedi egymást, a kombináció esetén nem kell a toxicitás exacerbációjára számítani. Ezt megerősítették egy szubkrónikus (13-hetes), patkányokkal végzett toxikológiai vizsgálatban, amelyben 3,2/0,8, 10/2,5 és 40/10 mg/kg-os telmizartán és amlodipin dózisokat vizsgáltak.

A fix dózisú kombináció összetevőire vonatkozó, rendelkezésre álló preklinikai adatok az alábbiakban találhatóak:

Telmizartán:

A preklinikai biztonságossági vizsgálatokban a klinikai alkalmazásra javasolt terápiás tartománynak megfelelő expozíciót okozó dózisok a vörösvértest-jellemzők (vörösvértestszám, hemoglobinszint és hematokritérték) csökkenését, a vese hemodinamikai paramétereinek változásait (emelkedett karbamid-nitrogén- és kreatininszint), valamint a szérum káliumszintjének emelkedését észlelték normotenziós állatokban. Kutyában a vesetubulusok kitágulását és atrophiját figyelték meg. A gyomornyálkahártya károsodását (erosiók, fekélyképződés vagy gyulladás) kutyában és patkányban is megfigyelték. Ezeknek az ACE-gátlókkal illetve angiotenzin II-receptor antagonistákkal végzett preklinikai vizsgálatokból már ismert gyógyszerfüggő mellékhatásoknak a kialakulása sóoldat peroralis adásával megelőzhető volt. Mindkét fajban a plazma reninaktivitás fokozódását, továbbá a juxtaglomerularis sejtek hypertrophiáját és/vagy hyperplasiáját észlelték. Ezek úgyszintén az ACE-gátlók és más angiotenzin II-receptor antagonisták gyógyszer családjára jellemző hatásoknak tekinthetők, klinikai szempontból azonban valószínűleg nincs jelentőségük.

Teratogén hatása egyértelműen nem bizonyított, azonban a telmizartán toxikus dózistartományában megfigyeltek az utódok postnatalis fejlődésére kifejtett olyan hatást, mint pl. alacsonyabb testsúly és késleltetett szemnyitás.

Az *in vitro* vizsgálatokban nem igazoltak mutagenitást és jelentős clastogén aktivitást és patkánynál és egéرنél nem volt kimutatható a karcinogenitás.

Amlodipin:

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban elhúzódó fialást, nehéz fialást valamint csökkent foetalis és kölyök túlélést figyeltek meg nagy dózisok esetén. A fertilitásra kifejtett hatásokat nem észleltek orális amlodipin-maleáttal kezelt patkányoknál (hímek 64 napig, nőtények 14 napig a pázás előtt) 10 mg amlodipin/kg/nap dóziséig (ez körülbelül 10-szerese a maximális javasolt 10 mg/nap mg/m² humán dózis alapján).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Brilliantkék FCF (E 133)
Fekete vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)
Magnézium-sztearát
Kukoricakeményítő
Meglumin
Mikrokristályos cellulóz
Povidon K25
Hidegen duzzadó keményítő (kukoricakeményítóből)
Nátrium-hidroxid
Szorbit (E420)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A tablettát csak közvetlenül a bevétel előtt szabad kivenni a buboréksomagolásból.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/alumínium buboréksomagolás (PA/Al/PVC/Al) kartondobozban: 14, 28, 56, 98 tablettá vagy alumínium/alumínium adagonként perforált buboréksomagolás (PA/Al/PVC/Al) kartondobozban: 30 × 1, 90 × 1 tablettá és multipack 360 (4 csomag 90 × 1) tablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/648/022 (14 tablettá)
EU/1/10/648/023 (28 tablettá)
EU/1/10/648/024 (30 × 1 tablettá)
EU/1/10/648/025 (56 tablettá)
EU/1/10/648/026 (90 × 1 tablettá)
EU/1/10/648/027 (98 tablettá)

EU/1/10/648/028 (360 (4 × 90 × 1) tableta)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. október 7.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. augusztus 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ - 40 mg/5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 40 mg/5 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg telmizartán és 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot tartalmaz (E420).
További információért olvassa el a mellékelt tájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tableta
28 tableta
30 × 1 tableta
56 tableta
90 × 1 tableta
98 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország
(Logó)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Twynsta 40 mg/5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]
SN: {szám} [sorozatszám]
NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**360 TABLETTÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ
KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL) - 40 mg/5 mg**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 40 mg/5 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg telizartán és 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot tartalmaz (E420).
További információért olvassa el a mellékelt tájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 tableta.
Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország
(Logo)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/648/007 (360 (4 × 90 × 1) tableta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Twynsta 40 mg/5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]

SN: {szám} [sorozatszám]

NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

360 TABLETTÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KÖTEGELT CÍMKÉJE, (BLUE BOX-SZAL) - 40 mg/5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 40 mg/5 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg telmizartán és 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot tartalmaz (E420).
További információért olvassa el a mellékelt tájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás, ami 4, egyenként 90 × 1 tablettát tartalmazó dobozból áll.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt beteg tájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország
(Logo)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/648/007 (360 (4 × 90 × 1) tabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Twynsta 40 mg/5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]

SN: {szám} [sorozatszám]

NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

7 tablettát tartalmazó buborékcsomagolás - 40 mg/5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 40 mg/5 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékcsoomagolás - 40 mg/5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 40 mg/5 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ - 40 mg/10 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 40 mg/10 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg telmizartán és 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot tartalmaz (E420).
További információért olvassa el a mellékelt tájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tableta
28 tableta
30 × 1 tableta
56 tableta
90 × 1 tableta
98 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország
(Logó)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Twynsta 40 mg/10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]
SN: {szám} [sorozatszám]
NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**360 TABLETTÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBŰLSŐ
KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL) - 40 mg/10 mg**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 40 mg/10 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg telmizartán és 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot tartalmaz (E420).
További információért olvassa el a mellékelt tájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 tableta.
Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország
(Logo)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/648/014 (360 (4 × 90 × 1) tableta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Twynsta 40 mg/10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]

SN: {szám} [sorozatszám]

NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**360 TABLETTÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ CÍMKÉJE,
KÖTEGELT (BLUE BOX-SZAL) - 40 mg/10 mg**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 40 mg/10 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg telmizartán és 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot tartalmaz (E420).
További információért olvassa el a mellékelt tájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás, ami 4, egyenként 90 × 1 tablettát tartalmazó dobozból áll.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország
(Logo)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/648/014 (360 (4 × 90 × 1) tabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Twynsta 40 mg/10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]

SN: {szám} [sorozatszám]

NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

7 tablettát tartalmazó buborékcsomagolás - 40 mg/10 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 40 mg/10 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

10 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékcsoomagolás - 40 mg/10 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 40 mg/10 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ - 80 mg/5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 80 mg/5 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg telmizartán és 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot tartalmaz (E420).
További információért olvassa el a mellékelt tájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tableta
28 tableta
30 × 1 tableta
56 tableta
90 × 1 tableta
98 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország
(Logo)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/648/015 (14 tableta)
EU/1/10/648/016 (28 tableta)
EU/1/10/648/017 (30 × 1 tableta)
EU/1/10/648/018 (56 tableta)
EU/1/10/648/019 (90 × 1 tableta)
EU/1/10/648/020 (98 tableta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Twynsta 80 mg/5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]
SN: {szám} [sorozatszám]
NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**360 TABLETTÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBŰLSŐ
KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL) - 80 mg/5 mg**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 80 mg/5 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg telmizartán és 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot tartalmaz (E420).
További információért olvassa el a mellékelt tájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 tableta.
Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország
(Logo)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/648/021 (360 (4 × 90 × 1) tableta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Twynsta 80 mg/5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]

SN: {szám} [sorozatszám]

NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**360 TABLETTÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ CÍMKÉJE,
KÖTEGELT (BLUE BOX-SZAL) - 80 mg/5 mg**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 80 mg/5 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg telmizartán és 5 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot tartalmaz (E420).
További információért olvassa el a mellékelt tájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás, ami 4, egyenként 90 × 1 tablettát tartalmazó dobozból áll.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt beteg tájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország
(Logo)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/648/021 (360 (4 × 90 × 1) tableta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Twynsta 80 mg/5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]

SN: {szám} [sorozatszám]

NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

7 tablettát tartalmazó buborékcsomagolás - 80 mg/5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 80 mg/5 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékcsoomagolás - 80 mg/5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 80 mg/5 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ - 80 mg/10 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 80 mg/10 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg telmizartán és 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot tartalmaz (E420).
További információért olvassa el a mellékelt tájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tableta
28 tableta
30 × 1 tableta
56 tableta
90 × 1 tableta
98 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország
(Logó)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/648/022 (14 tableta)
EU/1/10/648/023 (28 tableta)
EU/1/10/648/024 (30 × 1 tableta)
EU/1/10/648/025 (56 tableta)
EU/1/10/648/026 (90 × 1 tableta)
EU/1/10/648/027 (98 tableta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Twynsta 80 mg/10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]
SN: {szám} [sorozatszám]
NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**A 360 TABLETTÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ
KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL) - 80 mg/10 mg**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 80 mg/10 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg telmizartán és 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot tartalmaz (E420).
További információért olvassa el a mellékelt tájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 tableta.
Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország
(Logo)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/648/028 (360 (4 × 90 × 1) tabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Twynsta 80 mg/10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]

SN: {szám} [sorozatszám]

NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**360 TABLETTÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ CÍMKÉJE,
KÖTEGELT (BLUE BOX-SZAL) - 80 mg/10 mg**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 80 mg/10 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg telmizartán és 10 mg amlodipin (amlodipin-bezilát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot tartalmaz (E420).
További információért olvassa el a mellékelt tájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás, ami 4, egyenként 90 × 1 tablettát tartalmazó dobozból áll.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország
(Logo)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/648/028 (360 (4 × 90 × 1) tabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Twynsta 80 mg/10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]

SN: {szám} [sorozatszám]

NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

7 tablettát tartalmazó buborékcsomagolás - 80 mg/10 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 80 mg/10 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

10 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékcsoomagolás - 80 mg/10 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Twynsta 80 mg/10 mg tableta
telmizartán/amlodipin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Twynsta 40 mg/5 mg tableta telmizartán/amlodipin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Twynsta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Twynsta szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Twynstát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Twynstát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Twynsta és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Twynsta tableta két hatóanyagot tartalmaz, telmizartánt és amlodipint. Mindkét hatóanyag a magas vérnyomás kezelésére szolgál:

- A telmizartán az angiotenzin II-receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin II egy, a szervezetben termelődő olyan anyag, ami szűkíti a vérereket és ezzel növeli a vérnyomást. A telmizartán úgy hat, hogy gátolja az angiotenzin II hatását.
- Az amlodipin a kalciumcsatorna-blokkolóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Az amlodipin megakadályozza, hogy a kalcium bejusson az erek falába, ami meggátolja az erek szűkülését.

Ez azt jelenti, hogy mindkét hatóanyag együtt segít megakadályozni a vérerek szűkülését. Ennek eredményeképpen a vérerek ellazulnak, és a vérnyomás csökken.

A Twynsta a magas vérnyomás kezelésére szolgál

- azoknál a felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomását az önmagában adott amlodipin nem csökkentette megfelelő mértékben.
- azoknál a felnőtt betegeknél, akik már szednek telmizartánt és amlodipint külön tablettában, de helyett kényelmi szempontokból ugyanolyan adagot egy tablettában szeretnének szedni.

A magas vérnyomás, ha nem kezelik, számos szervben károsíthatja az ereket, ami a betegeket súlyos események, pl. szívroham, szív- vagy veseelégtelenség, szélütés vagy vakság kockázatának teszi ki. A magas vérnyomás a károsodások kialakulása előtt általában nem okoz panaszokat. Ezért fontos rendszeresen megmérni a vérnyomást annak ellenőrzésére, hogy az a normális tartományon belül van-e.

2. Tudnivalók a Twynsta szedése előtt

Ne szedje a Twynstát

- ha allergiás a telmizartánra vagy az amlodipinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás más dihidro-piridin típusú gyógyszerekre (a kalciumcsatorna-blokkolók egy típusa).
- ha több, mint 3 hónapos terhes. (Korai terhességben is jobb elkerülni a Twynsta alkalmazását – lásd a terhességre vonatkozó fejezetet.)

- ha súlyos májbetegsége, vagy epeúti elzáródása van (epeelfolyási zavar a májból és az epehólyagból).
- ha súlyos szívbetegségben szenved és emiatt alacsony a szív perctérfogata.
- ha cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése és aliszkiren hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Ha az imént felsoroltak bármelyike érvényes Önre, a Twynsta szedése előtt forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Twynsta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha a következő állapotok vagy betegségek bármelyikében szenved, vagy korábban szenvedett:

- vesebetegség vagy veseátültetés,
- a veseverőér szűkülete egyik, vagy mindkét vesében (artéria renális sztenózis),
- májbetegség,
- szívbetegség,
- emelkedett aldoszteronszint (ami víz- és sóvisszatartáshoz vezet a szervezetben, különböző ásványi anyagok egyensúlyzavarával a vérben),
- alacsony vérnyomás (hipotónia), ami kiszáradás (a test víztartalmának túlzott mértékű csökkenése) vagy vízajtó-kezelés következtében kialakult sóhiány, alacsony sótartalmú diéta esetén, valamint hasmenést vagy hányást követően fordulhat elő,
- emelkedett káliumszint a vérben,
- cukorbetegség,
- főverőérszűkület,
- nyugalomban vagy minimális terhelés esetén jelentkező, szív eredetű mellkasi fájdalom (instabil angina pectorisz),
- szívroham az elmúlt 4 hétben.

A Twynsta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkiren.
 Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben. Lásd még a „Ne szedje a Twynstát” pontban szereplő információkat.
- ha digoxint, a szívélgtelenség kezelésére szolgáló gyógyszert szed.

Műtét vagy érzéstelenítés esetén mondja meg az orvosának, hogy Ön Twynstát szed.

Gyermekek és serdülők

A Twynsta gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Twynsta

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet. Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy abba kell hagynia valamelyik gyógyszer szedését. Ez különösen az alább felsorolt gyógyszerekre vonatkozik, ha a Twynstával egyidejűleg alkalmazza:

- lítium tartalmú gyógyszerek, a depresszió bizonyos típusainak kezelésére,
- olyan gyógyszerek, amelyek emelhetik a vér káliumszintjét, mint például a káliumot tartalmazó sópótlók, kálium-megtakarító diuretikumok (egyes vízajtók),
- Angiotenzin II-receptor antagonisták
- Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirent szed (Lásd még a „Ne szedje a Twynstát” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

- NSAID-ok (nem szteroid gyulladáscsökkentők, pl. acetilszalicilsav vagy ibuprofén), heparin, immunszuppresszív szerek (pl. ciklosporin vagy takrolimusz) és a trimetoprim nevű antibiotikum,
- rifampicin, eritromicin, klaritromicin (antibiotikumok),
- orbáncfű,
- a HIV/AIDS kezelésére (pl. ritonavir) vagy gombafertőzések kezelésére (pl. ketokonazol) szolgáló gyógyszerek,
- diltiazem (szívgyógyszer),
- a magas koleszterinszint kezelésére szolgáló szimvasztatin,
- Digoxin.

A többi vérnyomáscsökkentőhöz hasonlóan a Twynsta hatása is csökkenhet, ha NSAID-ot (nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert, pl. acetilszalicilsavat vagy ibuprofént) vagy kortikoszteroidokat szed.

A Twynsta fokozhatja más vérnyomáscsökkentők, vagy potenciálisan vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerek (pl. baklofen, amifosztin, neuroleptikumok vagy antidepresszánsok) vérnyomáscsökkentő hatását.

A Twynsta egyidejű bevétele étellel és itallal

Az alkohol fokozhatja a vérnyomáscsökkentő hatást, amit felállás közben jelentkező szédülés formájában érezhet.

A Twynsta szedése alatt nem szabad grapefruit-levet és grapefruitot fogyasztani. Ennek oka, hogy a grapefruit és a grapefruit-lé néhány betegnél az amlodipin hatóanyag vérszintjének emelkedéséhez vezethet és fokozhatja a Twynsta vérnyomáscsökkentő hatását.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket szeretne. Kezelőorvosa valószínűleg azt fogja javasolni, hogy hagyja abba a Twynsta szedését, mielőtt teherbe esne, vagy amint megtudja, hogy terhes és a Twynsta helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A Twynsta alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén tilos szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Az amlodipin kis mennyiségben igazoltan átjut az anyatejbe. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat, vagy szoptatni kezd. A Twynsta szedése nem javasolt azoknak az anyáknak, akik szoptatnak, és orvosa más kezelést választhat, amennyiben Ön szoptatni szeretne, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülött.

Bármilyen gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A magas vérnyomás kezelése alatt egyeseknél előfordulhatnak olyan mellékhatások, mint az ájulás, álmoság, szédülés vagy forgó jellegű szédülés (vertigó). Ha Ön ilyen mellékhatásokat észlel, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Twynsta szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer 168,64 mg szorbitot tartalmaz tablettánként.

3. Hogyan kell szedni a Twynstát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja naponta egy tablettát. Próbálja meg minden nap ugyanabban az időpontban bevenni a tablettát. A Twynsta tablettát csak közvetlenül bevétel előtt vegye ki a buboréksomagolásból.

A Twynsta táplálékkal vagy anélkül is bevehető. A tablettát egy kevés vízzel vagy más alkoholmentes folyadékkal kell lenyelni.

Ha az Ön mája nem működik megfelelően, a szokásos adag nem lehet több naponta egy darab 40 mg/5 mg-os vagy egy darab 40 mg/10 mg-os tablettánál.

Ha az előírtnál több Twynstát vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be, azonnal forduljon orvosához, gyógyszerészéhez, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát. Alacsony vérnyomás és szapora szívverés jelentkezhet. Jelentettek lassú szívverést, szédülést, csökkent veseműködést, a veseelégtelenséget is beleértve, jelentős és tartós alacsony vérnyomást, beleértve a sokkot és a halált is.

Ha elfelejtette bevenni a Twynstát

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut, és a továbbiakban szedje a gyógyszert a szokásos módon. Ha egyik nap nem vette be a tablettát, a következő napon a szokásos adagot kell bevennie. **Ne** vegyen be kétszeres adagot az egyes kihagyott adagok pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Twynsta szedését

Fontos, hogy minden nap vegye be a Twynstát, amíg orvosa másképp nem rendelkezik. Ha Ön úgy érzi, hogy a Twynsta hatása túlságosan erős vagy gyenge, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet és azonnali orvosi kezelést igényelhet:

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi tünetek valamelyikét észleli:

Szepszis (gyakran „vérmérgezés”-nek nevezett, a szervezet egészét érintő súlyos fertőzés, ami magas lázzal és „nagyon beteg vagyok”-érzéssel jár), a bőr vagy a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata (angioödéma). Ezek a mellékhatások ritkán fordulnak elő (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek), azonban nagyon súlyosak, ezért a betegeknek abba kell hagyniuk a gyógyszer szedését, és azonnal kapcsolatba kell lépniük orvosukkal. Kezelés nélkül ezek a hatások halálos kimenetelűek is lehetnek. A szepszis megnövekedett előfordulási gyakoriságát csak a telmizartánnál figyelték meg, azonban előfordulása a Twynsta esetén sem zárható ki.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Szédülés, bokaduzzadás (ödéma).

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Álmoság, migrénes fejfájás, fejfájás, szúró érzés vagy zsibbadás a kezekben vagy a lábokban, forgó jellegű szédülés (vertigó), lassú szívverés, szívdobogásérzés (palpitáció), alacsony vérnyomás (hipotónia), felálláskor jelentkező szédülés (ortosztatikus hipotónia), kipirulás, köhögés, gyomorfájás (hasi fájdalom), hasmenés, hányinger, viszketés, ízületi fájdalom, izomgörcsök, izomfájdalom, merevedési zavar, gyengeség, mellkasi fájdalom, fáradtság, ödéma, magas májenzimszint.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Húgyhólyagfertőzés, depresszió, szorongás, álmatlanság, ájulás, a kéz és a láb idegeinek károsodása, a tapintás csökkent érzékenysége, ízérzékszavar, remegés, hányás, fogínytúlburjánzás, kellemetlen hasi

érzés, szájszárazság, ekcéma (egy bőrbetegség), bőrpír, bőrkiütés, hátfájás, lábfájás, sürgető éjszakai vizeletelési inger, rossz közérzet (rosszullét), magas húgysavszint a vérben.

Nagyon ritka mellékhatások (10000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

A tüdő szöveteinek egyre súlyosbodó hegesedése (intersticiális tüdőbetegség [főként a tüdő kötőszöveteinek gyulladása és az eozinofil granulociták számának megnövekedésével járó tüdőgyulladás]).

A következő mellékhatásokat a telmizartán illetve az amlodipin összetevők esetén figyelték meg, melyek a Twynstánál is előfordulhatnak:

Telmizartán

Az önmagában telmizartánt szedő betegeknél a következő további mellékhatásokat jelentették:

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Húgyúti fertőzések, felső légúti fertőzés (pl. torokfájás, melléküreg-gyulladás, nátha), a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység), magas káliumszint a vérben, légszomj, puffadás, fokozott verejtékezés, a veseműködés károsodása, beleértve a heveny veseelégtelenséget is, emelkedett kreatininszint a vérben.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Bizonyos fehérvérsejtek számának emelkedése (eozinofília), alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), allergiás reakció (pl. bőrkiütés, viszketés, nehézlégzés, sípoló légzés, az arc feldagadása vagy alacsony vérnyomás), alacsony vércukorszint (cukorbetegségről), látásromlás, gyors szívverés, gyomorrontás, májműködési zavar, csalánkiütés (urtikária), gyógyszerkiütés, íngyulladás, influenza-szerű betegség (pl. izomfájdalom, általános rossz közérzet), csökkent hemoglobinszint (egy vérfehérje), magas kreatin-foszfokináz-(CPK)-aktivitás a vérben.

A forgalomba hozatalt követő esetekben tapasztalt kóros májfunkciós érték/májbetegség legtöbbször japán betegeknél fordult elő. Valószínűsíthető, hogy ezek a mellékhatások a japán betegeknél gyakrabban jelentkeznek.

Amlodipin

Az önmagában amlodipint szedő betegeknél a következő további mellékhatásokat jelentették:

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Hangulatváltozások, látásromlás, fülcsengés, légszomj, tüszögés/orrfolyás, a székelési szokások megváltozása, hajhullás, szokatlan véraláfutás és vérzés (vörösvértest-károsodás), bőrelszíneződés, túlzott verejtékezés, vizeletelési nehézség, sürgető vizeletelési inger, különösen éjjel, emlő-megnagyobbodás férfiaknál, fájdalom, hízás, fogyás.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Zavartság.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

A fehérvérsejtek számának csökkenése (leukopénia), alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), allergiás reakció (pl. bőrkiütés, viszketés, nehézlégzés, sípoló légzés, az arc feldagadása vagy alacsony vérnyomás), magas vércukorszint, akaratlan rángások vagy rángatózó mozgások, szívroham, szabálytalan szívverés, a vérerek gyulladása, hasnyálmirigy-gyulladás, a gyomor-nyálkahártya gyulladása (gasztritisz), májgyulladás, sárgaság, emelkedett májenzimszintek sárgasággal, a bőr és a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata (angioödéma), súlyos bőrreakciók, csalánkiütés (urtikária), súlyos allergiás reakció a bőr és a nyálkahártyák hólyagos kiütésével (exfoliatív dermatitisz, Stevens-Johnson szindróma), a bőr fokozott érzékenysége a napfényel szemben.

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

Súlyos allergiás reakció a bőr és a nyálkahártyák hólyagos kiütésével (toxikus epidermális nekrolízis).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A

mellékhatásokat közvetlenül a hatáság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Twynstát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Twynsta tablettát csak közvetlenül bevétel előtt vegye ki a buboréksomagolásból.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Twynsta?

- A készítmény hatóanyagai a telmizartán és az amlodipin. Egy tablettát 40 mg telmizartánt és 5 mg amlodipint (amlodipin-bezilát formájában) tartalmaz.
- Egyéb összetevők: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, brillantkék FCF (E 133), fekete vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), magnézium-sztearát, kukoricakeményítő, meglumin, mikrokristályos cellulóz, povidon K25, hidegen duzzadó keményítő (kukoricakeményítóből), nátrium-hidroxid, szorbit (E420).

Milyen a Twynsta külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Twynsta 40 mg/5 mg tablettát kék és fehér színű, ovális alakú, kétrétegű tablettát, a fehér oldalon A1 termékkód bevésséssel, a gyártó cégjelzésével ellátva.

A Twynsta 14, 28, 56 vagy 98 tablettát tartalmazó alumínium/alumínium buboréksomagolásban, illetve 30 × 1, 90 × 1, 360 (4 × 90 × 1) tablettát tartalmazó, adagonként perforált, alumínium/alumínium buboréksomagolásban és kartondobozban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 37 473922

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 Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

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, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Twynsta 40 mg/10 mg tabletta telmizartán/amlodipin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Twynsta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Twynsta szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Twynstát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Twynstát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Twynsta és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Twynsta tabletta két hatóanyagot tartalmaz, telmizartánt és amlodipint. Mindkét hatóanyag a magas vérnyomás kezelésére szolgál:

- A telmizartán az angiotenzin II-receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin II egy, a szervezetben termelődő olyan anyag, ami szűkíti a vérereket és ezzel növeli a vérnyomást. A telmizartán úgy hat, hogy gátolja az angiotenzin II hatását.
- Az amlodipin a kalciumcsatorna-blokkolóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Az amlodipin megakadályozza, hogy a kalcium bejusson az erek falába, ami meggátolja az erek szűkülését.

Ez azt jelenti, hogy mindkét hatóanyag együtt segít megakadályozni a vérerek szűkülését. Ennek eredményeképpen a vérerek ellazulnak, és a vérnyomás csökken.

A Twynsta a magas vérnyomás kezelésére szolgál

- azoknál a felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomását az önmagában adott amlodipin nem csökkentette megfelelő mértékben.
- azoknál a felnőtt betegeknél, akik már szednek telmizartánt és amlodipint külön tablettában, de ehelyett kényelmi szempontokból ugyanolyan adagot egy tablettában szeretnének szedni.

A magas vérnyomás, ha nem kezelik, számos szervben károsíthatja az ereket, ami a betegeket súlyos események, pl. szívroham, szív- vagy veseelégtelenség, szélütés vagy vakság kockázatának teszi ki. A magas vérnyomás a károsodások kialakulása előtt általában nem okoz panaszokat. Ezért fontos rendszeresen megmérni a vérnyomást annak ellenőrzésére, hogy az a normális tartományon belül van-e.

2. Tudnivalók a Twynsta szedése előtt

Ne szedje a Twynstát

- ha allergiás a telmizartánra vagy az amlodipinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás más dihidro-piridin típusú gyógyszerekre (a kalciumcsatorna-blokkolók egy típusa)
- ha több, mint 3 hónapos terhes. (Korai terhességben is jobb elkerülni a Twynsta alkalmazását – lásd a terhességre vonatkozó fejezetet.)

- ha súlyos májbetegsége, vagy epeúti elzáródása van (epefolyási zavar a májból és az epehólyagból).
- ha súlyos szívbetegségben szenved és emiatt alacsony a szív perctérfogata.
- ha cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése, és aliszkiren hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Ha az imént felsoroltak bármelyike érvényes Önre, a Twynsta szedése előtt forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Twynsta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha a következő állapotok vagy betegségek bármelyikében szenved, vagy korábban szenvedett:

- vesebetegség vagy veseátültetés
- a veseverőér szűkülete egyik, vagy mindkét vesében (artéria renális sztenózis),
- májbetegség,
- szívbetegség,
- emelkedett aldoszteronszint (ami víz- és sóvisszatartáshoz vezet a szervezetben, különböző ásványi anyagok egyensúlyzavarával a vérben),
- alacsony vérnyomás (hipotónia), ami kiszáradás (a test víztartalmának túlzott mértékű csökkenése) vagy vízajtó-kezelés következtében kialakult sóhiány, alacsony sótartalmú diéta esetén, valamint hasmenést vagy hányást követően fordulhat elő,
- emelkedett káliumszint a vérben,
- cukorbetegség,
- főverőérszűkület,
- nyugalomban vagy minimális terhelés esetén jelentkező, szív eredetű mellkasi fájdalom (instabil angina pectorisz),
- szívroham az elmúlt 4 hétben.

A Twynsta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkiren.
 Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben. Lásd még a „Ne szedje a Twynstát” pontban szereplő információkat.
- ha digoxint, a szívélgtelenség kezelésére szolgáló gyógyszert szed.

Műtét vagy érzéstelenítés esetén mondja meg az orvosának, hogy Ön Twynstát szed.

Gyermekek és serdülők

A Twynsta gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Twynsta

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet. Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy abba kell hagynia valamelyik gyógyszer szedését. Ez különösen az alább felsorolt gyógyszerekre vonatkozik, ha a Twynstával egyidejűleg alkalmazza:

- lítium tartalmú gyógyszerek, a depresszió bizonyos típusainak kezelésére,
- olyan gyógyszerek, amelyek emelhetik a vér káliumszintjét, mint például a káliumot tartalmazó sópótlók, kálium-megtakarító diuretikumok (egyes vízajtók),
- Angiotenzin II-receptor antagonisták
- Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirent szed (Lásd még a „Ne szedje a Twynstát” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

- NSAID-ok (nem szteroid gyulladáscsökkentők, pl. acetilszalicilsav vagy ibuprofén), heparin, immunszuppresszív szerek (pl. ciklosporin vagy takrolimusz) és a trimetoprim nevű antibiotikum,
- rifampicin, eritromicin, klaritromicin (antibiotikumok),
- orbáncfű,
- a HIV/AIDS kezelésére (pl. ritonavir) vagy gombafertőzések kezelésére (pl. ketokonazol) szolgáló gyógyszerek,
- diltiazem (szívgyógyszer),
- a magas koleszterinszint kezelésére szolgáló szimvasztatin,
- Digoxin.

A többi vérnyomáscsökkentőhöz hasonlóan a Twynsta hatása is csökkenhet, ha NSAID-ot (nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert, pl. acetilszalicilsavat vagy ibuprofént) vagy kortikoszteroidokat szed.

A Twynsta fokozhatja más vérnyomáscsökkentők, vagy potenciálisan vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerek (pl. baklofen, amifosztin, neuroleptikumok vagy antidepresszánsok) vérnyomáscsökkentő hatását.

A Twynsta egyidejű bevétele étellel és itallal

Az alkohol fokozhatja a vérnyomáscsökkentő hatást, amit felállás közben jelentkező szédülés formájában érezhet.

A Twynsta szedése alatt nem szabad grapefruit-levet és grapefruitot fogyasztani. Ennek oka, hogy a grapefruit és a grapefruit-lé néhány betegnél az amlodipin hatóanyag vérszintjének emelkedéséhez vezethet és fokozhatja a Twynsta vérnyomáscsökkentő hatását.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket szeretne. Kezelőorvosa valószínűleg azt fogja javasolni, hogy hagyja abba a Twynsta szedését, mielőtt teherbe esne, vagy amint megtudja, hogy terhes és a Twynsta helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A Twynsta alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén tilos szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Az amlodipin kis mennyiségben igazoltan átjut az anyatejbe. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat, vagy szoptatni kezd. A Twynsta szedése nem javasolt azoknak az anyáknak, akik szoptatnak, és orvosa más kezelést választhat, amennyiben Ön szoptatni szeretne, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülött.

Bármilyen gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A magas vérnyomás kezelése alatt egyeseknél előfordulhatnak olyan mellékhatások, mint az ájulás, álmoság, szédülés vagy forgó jellegű szédülés (vertigó). Ha Ön ilyen mellékhatásokat észlel, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Twynsta szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer 168,64 mg szorbitot tartalmaz tablettánként.

3. Hogyan kell szedni a Twynstát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja naponta egy tablettát. Próbálja meg minden nap ugyanabban az időpontban bevenni a tablettát. A Twynsta tablettát csak közvetlenül bevétel előtt vegye ki a buboréksomagolásból.

A Twynsta táplálékkal vagy anélkül is bevehető. A tablettát egy kevés vízzel vagy más alkoholmentes folyadékkal kell lenyelni.

Ha az Ön mája nem működik megfelelően, a szokásos adag nem lehet több naponta egy darab 40 mg/5 mg-os vagy egy darab 40 mg/10 mg-os tablettánál.

Ha az előírtnál több Twynstát vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be, azonnal forduljon orvosához, gyógyszerészéhez, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát. Alacsony vérnyomás és szapora szívverés jelentkezhet. Jelentettek lassú szívverést, szédülést, csökkent veseműködést, a veseelégtelenséget is beleértve, jelentős és tartós alacsony vérnyomást, beleértve a sokkot és a halált is.

Ha elfelejtette bevenni a Twynstát

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut, és a továbbiakban szedje a gyógyszert a szokásos módon. Ha egyik nap nem vette be a tablettát, a következő napon a szokásos adagot kell bevennie. **Ne** vegyen be kétszeres adagot az egyes kihagyott adagok pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Twynsta szedését

Fontos, hogy minden nap vegye be a Twynstát, amíg orvosa másképp nem rendelkezik. Ha Ön úgy érzi, hogy a Twynsta hatása túlságosan erős vagy gyenge, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet és azonnali orvosi kezelést igényelhet:

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi tünetek valamelyikét észleli:

Szepszis (gyakran „vérmérgezés”-nek nevezett, a szervezet egészét érintő súlyos fertőzés, ami magas lázzal és „nagyon beteg vagyok”-érzéssel jár), a bőr vagy nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata (angioödéma). Ezek a mellékhatások ritkán fordulnak elő (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek), azonban nagyon súlyosak, ezért a betegeknek abba kell hagyniuk a gyógyszer szedését, és azonnal kapcsolatba kell lépniük orvosukkal. Kezelés nélkül ezek a hatások halálos kimenetelűek is lehetnek. A szepszis megnövekedett előfordulási gyakoriságát csak a telmizartánnál figyelték meg, azonban előfordulása a Twynsta esetén sem zárható ki.

Gyakori mellékhatások: (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Szédülés, bokaduzzadás (ödéma)

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Álmoság, migrénes fejfájás, fejfájás, szúró érzés vagy zsibbadás a kezekben vagy a lábokban, forgó jellegű szédülés (vertigó), lassú szívverés, szívdobogásérzés (palpitáció), alacsony vérnyomás (hipotónia), felálláskor jelentkező szédülés (ortosztatikus hipotónia), kipirulás, köhögés, gyomorfájás (hasi fájdalom), hasmenés, hányinger, viszketés, ízületi fájdalom, izomgörcsök, izomfájdalom, merevedési zavar, gyengeség, mellkasi fájdalom, fáradtság, ödéma, magas májenzim szint.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Húgyhólyagfertőzés, depresszió, szorongás, álmatlanság, ájulás, a kéz és a láb idegeinek károsodása, a tapintás csökkent érzékenysége, ízérezésvizsgálat, remegés, hányás, fogínyvérzés, kellemetlen hasi

érzés, szájszárazság, ekcéma (egy bőrbetegség), bőrpír, bőrkiütés, hátfájás, lábfájás, sürgető éjszakai vizeletelési inger, rossz közérzet (rosszullét), magas húgysavszint a vérben.

Nagyon ritka mellékhatások (10000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

A tüdő szöveteinek egyre súlyosbodó hegesedése (intersticiális tüdőbetegség [főként a tüdő kötőszöveteinek gyulladása és az eozinofil granulociták számának megnövekedésével járó tüdőgyulladás]).

A következő mellékhatásokat a telmizartán illetve az amlodipin összetevők esetén figyelték meg, melyek a Twynstánál is előfordulhatnak:

Telmizartán

Az önmagában telmizartánt szedő betegeknél a következő további mellékhatásokat jelentették:

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Húgyúti fertőzések, felső légúti fertőzés (pl. torokfájás, melléküreg-gyulladás, nátha), a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység), magas káliumszint a vérben, légszomj, puffadás, fokozott verejtékezés, a veseműködés károsodása, beleértve a heveny veseelégtelenséget is, emelkedett kreatininszint a vérben.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Bizonyos fehérvérsejtek számának emelkedése (eozinofília), alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), allergiás reakció (pl. bőrkiütés, viszketés, nehézlégzés, sípoló légzés, az arc feldagadása vagy alacsony vérnyomás), alacsony vércukorszint (cukorbetegségről), látásromlás, gyors szívverés, gyomorrontás, májműködési zavar, csalánkiütés (urtikária), gyógyszerkiütés, íngyulladás, influenza-szerű betegség (pl. izomfájdalom, általános rossz közérzet), csökkent hemoglobinszint (egy vérfehérje), magas kreatin-foszfokináz-(CPK)-aktivitás a vérben.

A forgalomba hozatalt követő esetekben tapasztalt kóros májfunkciós érték/májbetegség legtöbbször japán betegeknél fordult elő. Valószínűsíthető, hogy ezek a mellékhatások a japán betegeknél gyakrabban jelentkeznek.

Amlodipin

Az önmagában amlodipint szedő betegeknél a következő további mellékhatásokat jelentették:

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Hangulatváltozások, látásromlás, fülszűrés, légszomj, tüszögés/orrfolyás, a székelési szokások megváltozása, hajhullás, szokatlan véraláfutás és vérzés (vörösvértest-károsodás), bőrelszíneződés, túlzott verejtékezés, vizeletelési nehézség, sürgető vizeletelési inger, különösen éjjel, emlő-megnagyobbodás férfiaknál, fájdalom, hízás, fogyás.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Zavartság.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

A fehérvérsejtek számának csökkenése (leukopénia), alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), allergiás reakció (pl. bőrkiütés, viszketés, nehézlégzés, sípoló légzés, az arc feldagadása vagy alacsony vérnyomás), magas vércukorszint, akaratlan rángások vagy rángatózó mozgások, szívroham, szabálytalan szívverés, a vérerek gyulladása, hasnyálmirigy-gyulladás, a gyomor-nyálkahártya gyulladása (gasztritisz), májgyulladás, sárgaság, emelkedett májenzimszintek sárgasággal, a bőr és a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata (angioödéma), súlyos bőrreakciók, csalánkiütés (urtikária), súlyos allergiás reakció a bőr és a nyálkahártyák hólyagos kiütésével (exfoliatív dermatitisz, Stevens-Johnson szindróma), a bőr fokozott érzékenysége a napfényel szemben.

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

Súlyos allergiás reakció a bőr és a nyálkahártyák hólyagos kiütésével (toxikus epidermális nekrolízis).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A

mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Twynstát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Twynsta tablettát csak közvetlenül bevétel előtt vegye ki a buboréksomagolásból.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Twynsta?

- A készítmény hatóanyagai a telmizartán és az amlodipin. Egy tablettát 40 mg telmizartánt és 10 mg amlodipint (amlodipin-bezilát formájában) tartalmaz.
- Egyéb összetevők: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, brillantkék FCF (E 133), fekete vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), magnézium-sztearát, kukoricakeményítő, meglumin, mikrokristályos cellulóz, povidon K25, hidegen duzzadó keményítő (kukoricakeményítóből), nátrium-hidroxid, szorbit (E420).

Milyen a Twynsta külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Twynsta 40 mg/10 mg tablettát kék és fehér színű, ovális alakú, kétrétegű tablettát, a fehér oldalon A2 termékkód bevéséssel, a gyártó cégjelzésével ellátva.

A Twynsta 14, 28, 56 vagy 98 tablettát tartalmazó alumínium/alumínium buboréksomagolásban, illetve 30 × 1, 90 × 1, 360 (4 × 90 × 1) tablettát tartalmazó, adagonként perforált, alumínium/alumínium buboréksomagolásban és kartondobozban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 37 473922

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 Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

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, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Twynsta 80 mg/5 mg tabletta telmizartán/amlodipin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Twynsta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Twynsta szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Twynstát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Twynstát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Twynsta és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Twynsta tabletta két hatóanyagot tartalmaz, telmizartánt és amlodipint. Mindkét hatóanyag a magas vérnyomás kezelésére szolgál:

- A telmizartán az angiotenzin II-receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin II egy, a szervezetben termelődő olyan anyag, ami szűkíti a vérereket és ezzel növeli a vérnyomást. A telmizartán úgy hat, hogy gátolja az angiotenzin II hatását.
- Az amlodipin a kalciumcsatorna-blokkolóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Az amlodipin megakadályozza, hogy a kalcium bejusson az erek falába, ami meggátolja az erek szűkülését.

Ez azt jelenti, hogy mindkét hatóanyag együtt segít megakadályozni a vérerek szűkülését. Ennek eredményeképpen a vérerek ellazulnak, és a vérnyomás csökken.

A Twynsta a magas vérnyomás kezelésére szolgál

- azoknál a felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomását az önmagában adott amlodipin nem csökkentette megfelelő mértékben.
- azoknál a felnőtt betegeknél, akik már szednek telmizartánt és amlodipint külön tablettában, de helyett kényelmi szempontokból ugyanolyan adagot egy tablettában szeretnének szedni.

A magas vérnyomás, ha nem kezelik, számos szervben károsíthatja az ereket, ami a betegeket súlyos események, pl. szívroham, szív- vagy veseelégtelenség, szélütés vagy vakság kockázatának teszi ki. A magas vérnyomás a károsodások kialakulása előtt általában nem okoz panaszokat. Ezért fontos rendszeresen megmérni a vérnyomást annak ellenőrzésére, hogy az a normális tartományon belül van-e.

2. Tudnivalók a Twynsta szedése előtt

Ne szedje a Twynstát

- ha allergiás a telmizartánra vagy az amlodipinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás más dihidro-piridin típusú gyógyszerekre (a kalciumcsatorna-blokkolók egy típusa).
- ha több, mint 3 hónapos terhes. (Korai terhességben is jobb elkerülni a Twynsta alkalmazását – lásd a terhességre vonatkozó fejezetet.)

- ha súlyos májbetegsége, vagy epeúti elzáródása van (epeelfolyási zavar a májból és az epehólyagból).
- ha súlyos szívbetegségben szenved és emiatt alacsony a szív perctérfogata.
- ha cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése, és aliszkiren hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Ha az imént felsoroltak bármelyike érvényes Önre, a Twynsta szedése előtt forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Twynsta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha a következő állapotok vagy betegségek bármelyikében szenved, vagy korábban szenvedett:

- vesebetegség vagy veseátültetés,
- a veseverőér szűkülete egyik, vagy mindkét vesében (artéria renális sztenózis),
- májbetegség,
- szívbetegség,
- emelkedett aldoszteronszint (ami víz- és sóvisszatartáshoz vezet a szervezetben, különböző ásványi anyagok egyensúlyzavarával a vérben),
- alacsony vérnyomás (hipotónia), ami kiszáradás (a test víztartalmának túlzott mértékű csökkenése) vagy vízajtó-kezelés következtében kialakult sóhiány, alacsony sótartalmú diéta esetén, valamint hasmenést vagy hányást követően fordulhat elő,
- emelkedett káliumszint a vérben,
- cukorbetegség,
- főverőérszűkület,
- nyugalomban vagy minimális terhelés esetén jelentkező, szív eredetű mellkasi fájdalom (instabil angina pectorisz),
- szívroham az elmúlt 4 hétben.

A Twynsta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkiren.
 Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben. Lásd még a „Ne szedje a Twynstát” pontban szereplő információkat.
- ha digoxint, a szívélgtelenség kezelésére szolgáló gyógyszert szed.

Műtét vagy érzéstelenítés esetén mondja meg az orvosának, hogy Ön Twynstát szed.

Gyermekek és serdülők

A Twynsta gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Twynsta

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet. Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy abba kell hagynia valamelyik gyógyszer szedését. Ez különösen az alább felsorolt gyógyszerekre vonatkozik, ha a Twynstával egyidejűleg alkalmazza:

- lítium tartalmú gyógyszerek, a depresszió bizonyos típusainak kezelésére,
- olyan gyógyszerek, amelyek emelhetik a vér káliumszintjét, mint például a káliumot tartalmazó sópótlók, kálium-megtakarító diuretikumok (egyes vízajtók),
- Angiotenzin II-receptor antagonisták
- Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirent szed (Lásd még a „Ne szedje a Twynstát” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

- NSAID-ok (nem szteroid gyulladáscsökkentők, pl. acetilszalicilsav vagy ibuprofén), heparin, immunszuppresszív szerek (pl. ciklosporin vagy takrolimusz) és a trimetoprim nevű antibiotikum,
- rifampicin, eritromicin, klaritromicin (antibiotikumok),
- orbáncfű,
- a HIV/AIDS kezelésére (pl. ritonavir) vagy gombafertőzések kezelésére (pl. ketokonazol) szolgáló gyógyszerek,
- diltiazem (szívgyógyszer),
- a magas koleszterinszint kezelésére szolgáló szimvasztatin,
- Digoxin.

A többi vérnyomáscsökkentőhöz hasonlóan a Twynsta hatása is csökkenhet, ha NSAID-ot (nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert, pl. acetilszalicilsavat vagy ibuprofént) vagy kortikoszteroidokat szed.

A Twynsta fokozhatja más vérnyomáscsökkentők, vagy potenciálisan vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerek (pl. baklofen, amifosztin, neuroleptikumok vagy antidepresszánsok) vérnyomáscsökkentő hatását.

A Twynsta egyidejű bevétele étellel és itallal

Az alkohol fokozhatja a vérnyomáscsökkentő hatást, amit felállás közben jelentkező szédülés formájában érezhet.

A Twynsta szedése alatt nem szabad grapefruit-levet és grapefruitot fogyasztani. Ennek oka, hogy a grapefruit és a grapefruit-lé néhány betegnél az amlodipin hatóanyag vérszintjének emelkedéséhez vezethet és fokozhatja a Twynsta vérnyomáscsökkentő hatását.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket szeretne. Kezelőorvosa valószínűleg azt fogja javasolni, hogy hagyja abba a Twynsta szedését, mielőtt teherbe esne, vagy amint megtudja, hogy terhes és a Twynsta helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A Twynsta alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén tilos szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Az amlodipin kis mennyiségben igazoltan átjut az anyatejbe. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat, vagy szoptatni kezd. A Twynsta szedése nem javasolt azoknak az anyáknak, akik szoptatnak, és orvosa más kezelést választhat, amennyiben Ön szoptatni szeretne, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülött.

Bármilyen gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A magas vérnyomás kezelése alatt egyeseknél előfordulhatnak olyan mellékhatások, mint az ájulás, álmoság, szédülés vagy forgó jellegű szédülés (vertigó). Ha Ön ilyen mellékhatásokat észlel, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Twynsta szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer tablettaként 337,28 mg szorbitot tartalmaz.

A szorbit fruktózforrás. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette, hogy Ön bizonyos cukrokra érzékeny, vagy az örökletes fruktóztoleranciának nevezett ritka genetikai betegséget állapították meg Önnél, amely során szervezete nem tudja lebontani a fruktózt, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön bevennie vagy Önnél alkalmaznák ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Twynstát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja naponta egy tablettát. Próbálja meg minden nap ugyanabban az időpontban bevenni a tablettát. A Twynsta tablettát csak közvetlenül bevétele előtt vegye ki a buboréksomagolásból.

A Twynsta táplálékkal vagy anélkül is bevehető. A tablettát egy kevés vízzel vagy más alkoholmentes folyadékkal kell lenyelni.

Ha az Ön mája nem működik megfelelően, a szokásos adag nem lehet több naponta egy darab 40 mg/5 mg-os vagy egy darab 40 mg/10 mg-os tablettánál.

Ha az előírtnál több Twynstát vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be, azonnal forduljon orvosához, gyógyszerészéhez, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát. Alacsony vérnyomás és szapora szívverés jelentkezhets. Jelentettek lassú szívverést, szédülést, csökkent veseműködést, a veseelégtelenséget is beleértve, jelentős és tartós alacsony vérnyomást, beleértve a sokkot és a halált is.

Ha elfelejtette bevenni a Twynstát

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut, és a továbbiakban szedje a gyógyszert a szokásos módon. Ha egyik nap nem vette be a tablettát, a következő napon a szokásos adagot kell bevennie. **Ne** vegyen be kétszeres adagot az egyes kihagyott adagok pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Twynsta szedését

Fontos, hogy minden nap vegye be a Twynstát, amíg orvosa másképp nem rendelkezik. Ha Ön úgy érzi, hogy a Twynsta hatása túlságosan erős vagy gyenge, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet és azonnali orvosi kezelést igényelhet:

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi tünetek valamelyikét észleli:

Szepszis (gyakran „vérmérgezés”-nek nevezett, a szervezet egészét érintő súlyos fertőzés, ami magas lázzal és „nagyon beteg vagyok”-érzéssel jár), a bőr vagy a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata (angioödéma). Ezek a mellékhatások ritkán fordulnak elő (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek), azonban nagyon súlyosak, ezért a betegeknek abba kell hagyniuk a gyógyszer szedését, és azonnal kapcsolatba kell lépniük orvosukkal. Kezelés nélkül ezek a hatások halálos kimenetelűek is lehetnek. A szepszis megnövekedett előfordulási gyakoriságát csak a telmizartánnál figyelték meg, azonban előfordulása a Twynsta esetén sem zárható ki.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Szédülés, bokaduzzadás (ödéma).

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Álmoság, migrénes fejfájás, fejfájás, szúró érzés vagy zsibbadás a kezekben vagy a lábokban, forgó jellegű szédülés (vertigó), lassú szívverés, szívdobogásérzés (palpitáció), alacsony vérnyomás (hipotónia), felálláskor jelentkező szédülés (ortosztatikus hipotónia), kipirulás, köhögés, gyomorfájás

(hasi fájdalom), hasmenés, hányinger, viszketés, ízületi fájdalom, izomgörcsök, izomfájdalom, merevedési zavar, gyengeség, mellkasi fájdalom, fáradtság, ödéma, magas májenzimszint.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Húgyhólyagfertőzés, depresszió, szorongás, álmatlanság, ájulás, a kéz és a láb idegeinek károsodása, a tapintás csökkent érzékenysége, ízérzékszavar, remegés, hányás, fogínytúlburjánzás, kellemetlen hasi érzés, szájszárazság, ekcéma (egy bőrbetegség), bőrpír, bőrkiütés, hátfájás, lábfájás, sürgető éjszakai vizelési inger, rossz közérzet (rosszullét), magas húgysavszint a vérben.

Nagyon ritka mellékhatások (10000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

A tüdő szöveteinek egyre súlyosbodó hegesedése (intersticiális tüdőbetegség [főként a tüdő kötőszöveteinek gyulladása és az eozinofil granulociták számának megnövekedésével járó tüdőgyulladás]).

A következő mellékhatásokat a telmizartán illetve az amlodipin összetevők esetén figyelték meg, melyek a Twynstánál is előfordulhatnak:

Telmizartán

Az önmagában telmizartánt szedő betegeknél a következő további mellékhatásokat jelentették:

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Húgyúti fertőzések, felső légúti fertőzés (pl. torokfájás, melléküreg-gyulladás, nátha), a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység), magas káliumszint a vérben, légszomj, puffadás, fokozott verejtékezés, a veseműködés károsodása, beleértve a heveny veseelégtelenséget is, emelkedett kreatininszint a vérben.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Bizonyos fehérvérsejtek számának emelkedése (eozinofília), alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), allergiás reakció (pl. bőrkiütés, viszketés, nehézlégzés, sípoló légzés, az arc feldagadása vagy alacsony vérnyomás), alacsony vércukorszint (cukorbetegségről), látásromlás, gyors szívverés, gyomorrontás, májműködési zavar, csalánkiütés (urtikária), gyógyszerkiütés, íngyulladás, influenza-szerű betegség (pl. izomfájdalom, általános rossz közérzet), csökkent hemoglobinszint (egy vérférfi), magas kreatin-foszfokináz-(CPK)-aktivitás a vérben.

A forgalomba hozatalt követő esetekben tapasztalt kóros májfunkciós érték/májbetegség legtöbbször japán betegeknél fordult elő. Valószínűsíthető, hogy ezek a mellékhatások a japán betegeknél gyakrabban jelentkeznek.

Amlodipin

Az önmagában amlodipint szedő betegeknél a következő további mellékhatásokat jelentették:

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Hangulatváltozások, látásromlás, fülcengés, légszomj, tüsszögés/orrfolyás, a székelési szokások megváltozása, hajhullás, szokatlan véraláfutás és vérzés (vörösvértest-károsodás), bőrelszíneződés, túlzott verejtékezés, vizelési nehézség, sürgető vizelési inger, különösen éjjel, emlő-megnagyobbodás férfiaknál, fájdalom, hízás, fogyás.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Zavartság.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

A fehérvérsejtek számának csökkenése (leukopénia), alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), allergiás reakció (pl. bőrkiütés, viszketés, nehézlégzés, sípoló légzés, az arc feldagadása vagy alacsony vérnyomás), magas vércukorszint, akaratlan rángások vagy rángatózó mozgások, szívroham, szabálytalan szívverés, a vérerek gyulladása, hasnyálmirigy-gyulladás, a gyomor-nyálkahártya gyulladása (gasztritisz), májgyulladás, sárgaság, emelkedett májenzimszintek sárgasággal, a bőr és a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata (angioödéma), súlyos bőrreakciók, csalánkiütés (urtikária), súlyos allergiás reakció a bőr és a nyálkahártyák hólyagos kiütésével (exfoliatív dermatitisz, Stevens-Johnson szindróma), a bőr fokozott érzékenysége a napfényel szemben.

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

Súlyos allergiás reakció a bőr és a nyálkahártyák hólyagos kiütésével (toxikus epidermális nekrolízis).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Twynstát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Twynsta tablettát csak közvetlenül bevétel előtt vegye ki a buboréksomagolásból.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Twynsta?

- A készítmény hatóanyagai a telmizartán és az amlodipin. Egy tablettá 80 mg telmizartánt és 5 mg amlodipint (amlodipin-bezilát formájában) tartalmaz.
- Egyéb összetevők: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, brillantkék FCF (E 133), fekete vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), magnézium-sztearát, kukoricakeményítő, meglumin, mikrokristályos cellulóz, povidon K25, hidegen duzzadó keményítő (kukoricakeményítóból), nátrium-hidroxid, szorbit (E420).

Milyen a Twynsta külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Twynsta 80 mg/5 mg tablettá kék és fehér színű, ovális alakú, kétrétegű tablettá, a fehér oldalon A3 termékkód bevéséssel, a gyártó cégjelzésével ellátva.

A Twynsta 14, 28, 56 vagy 98 tablettát tartalmazó alumínium/alumínium buboréksomagolásban, illetve 30 × 1, 90 × 1, 360 (4 × 90 × 1) tablettát tartalmazó, adagonként perforált, alumínium/alumínium buboréksomagolásban és kartondobozban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

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

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 37 473922

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 Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

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, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Twynsta 80 mg/10 mg tabletta telmizartán/amlodipin

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Twynsta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Twynsta szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Twynstát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Twynstát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Twynsta és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Twynsta tabletta két hatóanyagot tartalmaz, telmizartánt és amlodipint. Mindkét hatóanyag a magas vérnyomás kezelésére szolgál:

- A telmizartán az angiotenzin II-receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin II egy, a szervezetben termelődő olyan anyag, ami szűkíti a vérereket és ezzel növeli a vérnyomást. A telmizartán úgy hat, hogy gátolja az angiotenzin II hatását.
- Az amlodipin a kalciumcsatorna-blokkolóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Az amlodipin megakadályozza, hogy a kalcium bejusson az erek falába, ami meggátolja az erek szűkülését.

Ez azt jelenti, hogy mindkét hatóanyag együtt segít megakadályozni a vérerek szűkülését. Ennek eredményeképpen a vérerek ellazulnak, és a vérnyomás csökken.

A Twynsta a magas vérnyomás kezelésére szolgál

- azoknál a felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomását az önmagában adott amlodipin nem csökkentette megfelelő mértékben.
- azoknál a felnőtt betegeknél, akik már szednek telmizartánt és amlodipint külön tablettában, de ehelyett kényelmi szempontokból ugyanolyan adagot egy tablettában szeretnének szedni.

A magas vérnyomás, ha nem kezelik, számos szervben károsíthatja az ereket, ami a betegeket súlyos események, pl. szívroham, szív- vagy veseelégtelenség, szélütés vagy vakság kockázatának teszi ki. A magas vérnyomás a károsodások kialakulása előtt általában nem okoz panaszokat. Ezért fontos rendszeresen megmérni a vérnyomást annak ellenőrzésére, hogy az a normális tartományon belül van-e.

2. Tudnivalók a Twynsta szedése előtt

Ne szedje a Twynstát

- ha allergiás a telmizartánra vagy az amlodipinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás más dihidro-piridin típusú gyógyszerekre (a kalciumcsatorna-blokkolók egy típusa).
- ha több, mint 3 hónapos terhes. (Korai terhességben is jobb elkerülni a Twynsta alkalmazását – lásd a terhességre vonatkozó fejezetet.)

- ha súlyos májbetegsége, vagy epeúti elzáródása van (epeelfolyási zavar a májból és az epehólyagból).
- ha súlyos szívbetegségben szenved és emiatt alacsony a szív perctérfogata.
- ha cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése, és aliszkiren hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Ha az imént felsoroltak bármelyike érvényes Önre, a Twynsta szedése előtt forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Twynsta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha a következő állapotok vagy betegségek bármelyikében szenved, vagy korábban szenvedett:

- vesebetegség vagy veseátültetés,
- a veseverőér szűkülete egyik, vagy mindkét vesében (artéria renális sztenózis),
- májbetegség,
- szívbetegség,
- emelkedett aldoszteronszint (ami víz- és sóvisszatartáshoz vezet a szervezetben, különböző ásványi anyagok egyensúlyzavarával a vérben),
- alacsony vérnyomás (hipotónia), ami kiszáradás (a test víztartalmának túlzott mértékű csökkenése) vagy vízajtó-kezelés következtében kialakult sóhiány, alacsony sótartalmú diéta esetén, valamint hasmenést vagy hányást követően fordulhat elő,
- emelkedett káliumszint a vérben,
- cukorbetegség,
- főverőérszűkület,
- nyugalomban vagy minimális terhelés esetén jelentkező, szív eredetű mellkasi fájdalom (instabil angina pectorisz),
- szívroham az elmúlt 4 hétben.

A Twynsta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkiren.
 Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben. Lásd még a „Ne szedje a Twynstát” pontban szereplő információkat.
- ha digoxint, a szívélgtelenség kezelésére szolgáló gyógyszert szed.

Műtét vagy érzéstelenítés esetén mondja meg az orvosának, hogy Ön Twynstát szed.

Gyermekek és serdülők

A Twynsta gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Twynsta

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet. Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy abba kell hagynia valamelyik gyógyszer szedését. Ez különösen az alább felsorolt gyógyszerekre vonatkozik, ha a Twynstával egyidejűleg alkalmazza:

- lítium tartalmú gyógyszerek, a depresszió bizonyos típusainak kezelésére,
- olyan gyógyszerek, amelyek emelhetik a vér káliumszintjét, mint például a káliumot tartalmazó sópótlók, kálium-megtakarító diuretikumok (egyes vízajtók),
- Angiotenzin II-receptor antagonisták
- Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirent szed (Lásd még a „Ne szedje a Twynstát” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

- NSAID-ok (nem szteroid gyulladáscsökkentők, pl. acetilszalicilsav vagy ibuprofén), heparin, immunszuppresszív szerek (pl. ciklosporin vagy takrolimusz) és a trimetoprim nevű antibiotikum,
- rifampicin, eritromicin, klaritromicin (antibiotikumok),
- orbáncfű,
- a HIV/AIDS kezelésére (pl. ritonavir) vagy gombafertőzések kezelésére (pl. ketokonazol) szolgáló gyógyszerek,
- diltiazem (szívgyógyszer),
- a magas koleszterinszint kezelésére szolgáló szimvasztatin,
- Digoxin.

A többi vérnyomáscsökkentőhöz hasonlóan a Twynsta hatása is csökkenhet, ha NSAID-ot (nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert, pl. acetilszalicilsavat vagy ibuprofént) vagy kortikoszteroidokat szed.

A Twynsta fokozhatja más vérnyomáscsökkentők, vagy potenciálisan vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerek (pl. baklofen, amifosztin, neuroleptikumok vagy antidepresszánsok) vérnyomáscsökkentő hatását.

A Twynsta egyidejű bevétele étellel és itallal

Az alkohol fokozhatja a vérnyomáscsökkentő hatást, amit felállás közben jelentkező szédülés formájában érezhet.

A Twynsta szedése alatt nem szabad grapefruit-levet és grapefruitot fogyasztani. Ennek oka, hogy a grapefruit és a grapefruit-lé néhány betegnél az amlodipin hatóanyag vérszintjének emelkedéséhez vezethet és fokozhatja a Twynsta vérnyomáscsökkentő hatását.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket szeretne. Kezelőorvosa valószínűleg azt fogja javasolni, hogy hagyja abba a Twynsta szedését, mielőtt teherbe esne, vagy amint megtudja, hogy terhes és a Twynsta helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A Twynsta alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén tilos szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Az amlodipin kis mennyiségben igazoltan átjut az anyatejbe. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat, vagy szoptatni kezd. A Twynsta szedése nem javasolt azoknak az anyáknak, akik szoptatnak, és orvosa más kezelést választhat, amennyiben Ön szoptatni szeretne, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülött.

Bármilyen gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A magas vérnyomás kezelése alatt egyeseknél előfordulhatnak olyan mellékhatások, mint az ájulás, álmoság, szédülés vagy forgó jellegű szédülés (vertigó). Ha Ön ilyen mellékhatásokat észlel, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Twynsta szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer tablettaként 337,28 mg szorbitot tartalmaz.

A szorbit fruktózforrás. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette, hogy Ön bizonyos cukrokra érzékeny, vagy az örökletes fruktóztoleranciának nevezett ritka genetikai betegséget állapították meg Önnél, amely során szervezete nem tudja lebontani a fruktózt, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön bevenné vagy Önnél alkalmaznák ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Twynstát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja naponta egy tablettát. Próbálja meg minden nap ugyanabban az időpontban bevenni a tablettát. A Twynsta tablettát csak közvetlenül bevétele előtt vegye ki a buboréksomagolásból.

A Twynsta táplálékkal vagy anélkül is bevehető. A tablettát egy kevés vízzel vagy más alkoholmentes folyadékkal kell lenyelni.

Ha az Ön mája nem működik megfelelően, a szokásos adag nem lehet több naponta egy darab 40 mg/5 mg-os vagy egy darab 40 mg/10 mg-os tablettánál.

Ha az előírtnál több Twynstát vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be, azonnal forduljon orvosához, gyógyszerészéhez, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát. Alacsony vérnyomás és szapora szívverés jelentkezhets. Jelentettek lassú szívverést, szédülést, csökkent veseműködést, a veseelégtelenséget is beleértve, jelentős és tartós alacsony vérnyomást, beleértve a sokkot és a halált is.

Ha elfelejtette bevenni a Twynstát

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut, és a továbbiakban szedje a gyógyszert a szokásos módon. Ha egyik nap nem vette be a tablettát, a következő napon a szokásos adagot kell bevennie. **Ne** vegyen be kétszeres adagot az egyes kihagyott adagok pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Twynsta szedését

Fontos, hogy minden nap vegye be a Twynstát, amíg orvosa másképp nem rendelkezik. Ha Ön úgy érzi, hogy a Twynsta hatása túlságosan erős vagy gyenge, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet és azonnali orvosi kezelést igényelhet:

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi tünetek valamelyikét észleli:

Szepszis* (gyakran „vérmérgezés”-nek nevezett, a szervezet egészét érintő súlyos fertőzés, ami magas lázzal és „nagyon beteg vagyok”-érzéssel jár), a bőr vagy a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata (angioödéma). Ezek a mellékhatások ritkán fordulnak elő (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek), azonban nagyon súlyosak, ezért a betegeknek abba kell hagyniuk a gyógyszer szedését, és azonnal kapcsolatba kell lépniük orvosukkal. Kezelés nélkül ezek a hatások halálos kimenetelűek is lehetnek. A szepszis megnövekedett előfordulási gyakoriságát csak a telmizartánnál figyelték meg, azonban előfordulása a Twynsta esetén sem zárható ki.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Szédülés, bokaduzzadás (ödéma).

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Álmoság, migrénes fejfájás, fejfájás, szúró érzés vagy zsibbadás a kezekben vagy a lábakban, forgó jellegű szédülés (vertigó), lassú szívverés, szívdobogásérzés (palpitáció), alacsony vérnyomás (hipotónia), felálláskor jelentkező szédülés (ortosztatikus hipotónia), kipirulás, köhögés, gyomorfájás

(hasi fájdalom), hasmenés, hányinger, viszketés, ízületi fájdalom, izomgörcsök, izomfájdalom, merevedési zavar, gyengeség, mellkasi fájdalom, fáradtság, ödéma, magas májenzimszint.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Húgyhólyagfertőzés, depresszió, szorongás, álmatlanság, ájulás, a kéz és a láb idegeinek károsodása, a tapintás csökkent érzékenysége, ízérzékszavar, remegés, hányás, fogínytúlburjánzás, kellemetlen hasi érzés, szájszárazság, ekcéma (egy bőrbetegség), bőrpír, bőrkiütés, hátfájás, lábfájás, sürgető éjszakai vizeletelési inger, rossz közérzet (rosszullét), magas húgysavszint a vérben.

Nagyon ritka mellékhatások (10000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

A tüdő szöveteinek egyre súlyosbodó hegesedése (intersticiális tüdőbetegség [főként a tüdő kötőszöveteinek gyulladása és az eozinofil granulociták számának megnövekedésével járó tüdőgyulladás]).

A következő mellékhatásokat a telmizartán illetve az amlodipin összetevők esetén figyelték meg, melyek a Twynstánál is előfordulhatnak:

Telmizartán

Az önmagában telmizartánt szedő betegeknél a következő további mellékhatásokat jelentették:

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Húgyúti fertőzések, felső légúti fertőzés (pl. torokfájás, melléküreg-gyulladás, nátha), a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység), magas káliumszint a vérben, légszomj, puffadás, fokozott verejtékezés, a veseműködés károsodása, beleértve a heveny veseelégtelenséget is, emelkedett kreatininszint a vérben.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Bizonyos fehérvérsejtek számának emelkedése (eozinofília), alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), allergiás reakció (pl. bőrkiütés, viszketés, nehézlégzés, sípoló légzés, az arc feldagadása vagy alacsony vérnyomás), alacsony vércukorszint (cukorbetegségnél), látásromlás, gyors szívverés, gyomorrontás, májműködési zavar, csalánkiütés (urtikária), gyógyszerkiütés, íngyulladás, influenza-szerű betegség (pl. izomfájdalom, általános rossz közérzet), csökkent hemoglobinszint (egy vérférfi), magas kreatin-foszfokináz-(CPK)-aktivitás a vérben.

A forgalomba hozatalt követő esetekben tapasztalt kóros májfunkciós érték/májbetegség legtöbbször japán betegeknél fordult elő. Valószínűsíthető, hogy ezek a mellékhatások a japán betegeknél gyakrabban jelentkeznek.

Amlodipin

Az önmagában amlodipint szedő betegeknél a következő további mellékhatásokat jelentették:

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Hangulatváltozások, látásromlás, fülcengés, légszomj, tüszögés/orrfolyás, a székelési szokások megváltozása, hajhullás, szokatlan véraláfutás és vérzés (vörösvértest-károsodás), bőrelszíneződés, túlzott verejtékezés, vizeletelési nehézség, sürgető vizeletelési inger, különösen éjjel, emlő-megnagyobbodás férfiaknál, fájdalom, hízás, fogyás.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Zavartság.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

A fehérvérsejtek számának csökkenése (leukopénia), alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), allergiás reakció (pl. bőrkiütés, viszketés, nehézlégzés, sípoló légzés, az arc feldagadása vagy alacsony vérnyomás), magas vércukorszint, akaratlan rángások vagy rángatózó mozgások, szívroham, szabálytalan szívverés, a vérerek gyulladása, hasnyálmirigy-gyulladás, a gyomor-nyálkahártya gyulladása (gasztritisz), májgyulladás, sárgaság, emelkedett májenzimszintek sárgasággal, a bőr és a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata (angioödéma), súlyos bőrreakciók, csalánkiütés (urtikária), súlyos allergiás reakció a bőr és a nyálkahártyák hólyagos kiütésével (exfoliatív dermatitisz, Stevens-Johnson szindróma), a bőr fokozott érzékenysége a napfényel szemben.

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

Súlyos allergiás reakció a bőr és a nyálkahártyák hólyagos kiütésével (toxikus epidermális nekrolízis).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Twynstát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Twynsta tablettát csak közvetlenül bevétel előtt vegye ki a buboréksomagolásból.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Twynsta?

- A készítmény hatóanyagai a telmizartán és az amlodipin. Egy tablettát 80 mg telmizartánt és 10 mg amlodipint (amlodipin-bezilát formájában) tartalmaz.
- Egyéb összetevők: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, brillantkék FCF (E 133), fekete vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), magnézium-sztearát, kukoricakeményítő, meglumin, mikrokristályos cellulóz, povidon K25, hidegen duzzadó keményítő (kukoricakeményítóből), nátrium-hidroxid, szorbit (E420).

Milyen a Twynsta külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Twynsta 80 mg/10 mg tablettát kék és fehér színű, ovális alakú, kétrétegű tablettát, a fehér oldalon A4 termékkód bevéséssel, a gyártó cégjelzésével ellátva.

A Twynsta 14, 28, 56 vagy 98 tablettát tartalmazó alumínium/alumínium buboréksomagolásban, illetve 30 × 1, 90 × 1, 360 (4 × 90 × 1) tablettát tartalmazó, adagonként perforált, alumínium/alumínium buboréksomagolásban és kartondobozban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

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

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.