

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Twynsta 40 mg/5 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 40 mg af telmisartani og 5 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 168,64 mg af sorbitoli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla

Bláar og hvítar sporöskjulaga tveggja laga töflur u.þ.b. 14 mm á lengd með áþrykktu vörunúmerinu A1 og merki fyrirtækisins á hvíta laginu.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð við frumkomnum háþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum:

Viðbótarmeðferð

Twynsta 40 mg/5 mg er ætlað fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með amlodipini 5 mg einu og sér.

Skipt um meðferð

Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið telmisartan og amlodipin í sitt hvorri töflunni geta í staðinn fengið Twynsta töflur sem innihalda sömu skammta.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af þessu lyfi er ein tafla á sólarhring.

Ráðlagður hámarksskammtur er ein tafla 80 mg telmisartan/10 mg amlodipin á sólarhring. Þetta lyf er ætlað til langtímameðferðar.

Samhliða notkun amlodipins og greipaldins eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð þar sem aðgengi amlodipins getur aukist hjá sumum sjúklingum og getur orsakað aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif (sjá kafla 4.5).

Viðbótarmeðferð

Twynsta 40 mg/5 mg má gefa sjúklingum þegar ekki næst fullnægjandi stjórnun á blóðþrýstingi með amlodipini 5 mg einu og sér.

Mælt er með að aðlaga skammta af hvoru lyfi fyrir sig (þ.e. amlodipini og telmisartani) áður en breytt er í samsettu meðferðina. Íhuga má að skipta beint út einlyfjameðferð í samsetta meðferð þegar það er klínískt viðeigandi.

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með 10 mg af amlodipini og fá skammtatakmarkandi aukaverkanir eins og þjúg, má skipta yfir á Twynsta 40 mg/5 mg einu sinni á sólarhring, þ.e. minnka skammtinn af amlodipini án þess að draga úr þeirri blóðþrýstingslækkandi heildarsvörun sem gert er ráð fyrir.

#### Skípt um meðferð

Sjúklingar sem fá telmisartan og amlodipin hvort í sinni töflunni geta í staðinn tekið Twynsta töflur sem innihalda sömu skammta af hvoru lyfi í einni töflu einu sinni á sólarhring.

#### Aldraðir (> 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða sjúklinga. Litlar upplýsingar liggja fyrir um mjög aldraða sjúklinga.

Mælt er með því að aldraðir fái hefðbundinn skammt af amlodipini, en gæta skal varúðar við aukningu skammta (sjá kafla 4.4).

#### Skert nýrnastarfsemi

Takmörkuð reynsla er fyrirbyggjandi hjá sjúklingum með mjög skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum á blóðskilun. Gæta skal varúðar þegar telmisartan/amlodipin er notað hjá þeim sjúklingum því amlodipin og telmisartan skiljast ekki út með blóðskilun (sjá einnig kafla 4.4).

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

#### Skert lifrarstarfsemi

Twynsta má ekki gefa sjúklingum með mjög skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Gæta skal varúðar þegar telmisartan/amlodipin er gefið sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Skammturinn af telmisartan á ekki að fara yfir 40 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4).

#### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun telmisartans/amlodipins hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Twynsta má taka með eða án matar. Mælt er með því að taka Twynsta inn með vökva.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnunum, tvíhýdrópýridínafleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Meðganga á öðrum eða síðasta þriðjungi (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Gallteppusjúkdómar eða mjög skert lifrarstarfsemi
- Lost (þar á meðal hjartalost)
- Hindrun á flæði úr vinstri slegli (þ.e. ósæðarlokuprengsli á háu stigi)
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep

Ekki má nota telmisartan/amlodipin samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð sem rannsóknir hafa sýnt að er örugg á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3. og 4.6).

### Skert lifrarstarfsemi

Telmisartan skilst aðallega út í galli. Búast má við minnkaðri úthreinsun telmisartans hjá sjúklingum með gallteppusjúkdóma eða skerta lifrarstarfsemi.

Helmingunartími amlodipíns er lengdur og AUC-gildi eru hærri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi; skammtaleiðbeiningar liggja ekki fyrir. Því skal hefja gjöf amlodipíns á neðri enda skammtabilsins og gæta skal varúðar, bæði við upphaf meðferðar og þegar skammturinn er aukinn. Telmisartan/amlodipín skal því nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

### Nýrnaæðaháþrýstingur

Aukin hættu er á mjög lágum blóðþrýstingi og skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem hafa þrængsli í báðum nýrnaslagæðum eða hafa aðeins eitt starfhæft nýra og þrængsli í nýrnaslagæð þess, ef þeir fá meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið.

### Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Þegar telmisartan/amlodipín er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum og kreatíníni í sermi. Engin reynsla er af notkun telmisartans/amlodipíns hjá sjúklingum sem nýlega hafa fengið ígrætt nýra. Telmisartan og amlodipín skiljast ekki út með blóðskilun.

### Minnkað blóðrúmmál í æðum

Einkenni blóðþrýstingsfalls geta komið fram, einkum eftir fyrsta skammt, hjá sjúklingum með vökva- og/eða natríumskort, t.d. vegna öflugrar þvagræsilyfjameðferðar, natríumsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta. Leiðréttu skal vökva- og/eða natríumskort áður en telmisartan er gefið. Ef blóðþrýstingsfall verður meðan á meðferð með telmisartani/amlodipíni stendur skal leggja sjúklinginn útaf og, ef nauðsynlegt er, gefa jafnþrýstna saltlausn í æð. Meðferð má halda áfram þegar blóðþrýstingur er orðinn stöðugur.

### Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

### Aðrir sjúkdómar sem valda örvun renín-angiótensín-aldósterónkerfisins

Hjá sjúklingum, þar sem vöðvaspenna í æðaveggjum og starfsemi nýrna eru fyrst og fremst háð virkni renín-angiótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með mikla hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þ.m.t. þrængsli í nýrnaslagæðum), hefur meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengt skyndilegum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, minnkuðum þvaglátum og í mjög sjaldgæfum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.8).

### Aldósterónheilkenni (primary aldosteronism)

Sjúklingar með aldósterónheilkenni svara almennt ekki meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem verka með hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu. Því er ekki mælt með notkun telmisartans.

### Ósæðar- og míturlokuprængsli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem eru með ósæðar- eða míturlokuprængsli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

### Hvikul hjartaöng, brátt hjartadrep

Engar upplýsingar liggja fyrir til stuðnings notkunar telmisartans/amlodipins við hvikulli hjartaöng, þegar hjartadrep á sér stað, eða innan mánaðar frá hjartadrepi.

### Sjúklingar með hjartabilun

Í langtímasamanburðarrannsókn með lyfleysu á amlodipini hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (NYHA flokkur III og IV) var oftast tilkynnt um lungnabjúg hjá hópnum sem fékk amlodipin heldur en hjá lyfleysuhópnum (sjá kafla 5.1). Því skal meðhöndla sjúklinga með hjartabilun með varúð.

Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, þar á meðal amlodipins, hjá sjúklingum með hjartabilun þar sem þeir geta aukið hættu á hjarta- og æðatilvikum og dauðsföllum.

### Sjúklingar með sykursýki sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum

Hjá þessum sjúklingum getur blóðsykursfall átt sér stað við meðferð með telmisartani. Þess vegna skal ihuga að hafa viðeigandi eftirlit með blóðsykri hjá þessum sjúklingum og aðlaga skammta af insúlíni eða sykursýkislyfjum eftir þörfum þegar við á.

### Blóðkalíumhækkun

Notkun lyfja sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur valdið blóðkalíumhækkun. Blóðkalíumhækkun getur verið lífshættuleg hjá öldruðum, sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sjúklingum með sykursýki, sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem geta aukið blóðþéttni kalíums og/eða sjúklingum með annað samhliða sjúkdómsástand.

Áður en samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið er ihuguð skal meta ávinnings/áhættuhlutfallið.

Helstu áhættuþættir blóðkalíumhækkunar sem hafa þarf í huga eru:

- Sykursýki, skert nýrnastarfsemi og aldur (> 70 ár)
- Samsett meðferð með einu öðru eða fleiri lyfjum sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið og/eða kalíumuppbót. Lyf eða lyfjaflokkar sem geta valdið blóðkalíumhækkun eru saltlíki sem innihalda kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf, ACE-hemlar, angíótensín II blokkar, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf, þ.m.t. sértækir COX-2 hemlar), heparín, ónæmisbælandi lyf (cyclosporin eða tacrolimus) og trimetoprim.
- Samhliða sjúkdómsástand, sérstaklega vökvaskortur, bráð hjartabilun, efnaskiptablóðsýring, versnun nýrnastarfsemi, skyndileg versnun á ástandi nýrna (t.d. vegna smitsjúkdóma), frumulýsa (t.d. bráð blóðþurrð í útlím, rákvöðvalýsa eða miklir áverkar).

Fylgjast skal náið með kalíumþéttni í sermi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.5).

### Aldraðir

Gæta skal varúðar við aukningu á skammti amlodipins hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

### Sorbitól

Hver tafla inniheldur 168,64 mg af sorbitóli (E420).

### Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### Annað

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf getur of mikil lækkun blóðþrýstings hjá sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóma í hjartavöðva eða blóðþurrðarsjúkdóma í hjarta- og æðum leitt til hjartadreps eða heilablóðfalls.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Engar milliverkanir milli lyfjanna tveggja í þessari lyfjasamsetningu með stöðluðum skömmtum hafa komið fram í klínískum rannsóknum.

Milliverkanir sem tengjast þessari lyfjasamsetningu  
Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Atriði sem hafa skal í huga við samhliða notkun

*Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf*

Blóðþrýstingslækkandi áhrif telmisartans/amlodipins geta aukist við samhliða notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

*Lyf sem gætu haft blóðþrýstingslækkandi verkun*

Með hliðsjón af lyfjafræðilegum eiginleikum má búast við að eftirfarandi lyf geti aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif allra blóðþrýstingslækkandi lyfja, þ.á m. þessa lyfs, t.d. baclofen, amifostin, geðrofslyf og þunglyndislyf. Blóðþrýstingsfall í uppréttri stöðu getur einnig versnað af áfengisnotkun.

*Barksterar (til inntöku)*

Draga úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Milliverkanir sem tengjast telmisartani

Ekki er mælt með samhliða notkun

*Kalíumsparandi þvagræsilyf eða kalíumuppþót*

Angiotensín II viðtakablokkar, svo sem telmisartan, draga úr kalíumtapi af völdum þvagræsilyfja. Kalíumsparandi þvagræsilyf, t.d. spironolakton, eplerenon, triamteren og amilorid, kalíumuppþót og saltlíki sem innihalda kalíum, geta leitt til marktækrar aukningar á kalíum í sermi. Ef ábending er fyrir samhliða notkun þeirra vegna staðfestrar kalíumlækkunar, skal nota þau með varúð og hafa náðið eftirlit með kalíumþéttni í sermi.

*Lítíum*

Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á lítíumþéttni í sermi og eitrunum vegna samhliða meðferðar með lítíum og ACE-hemlum, og einnig með angiotensín II blokkum, þ.m.t. telmisartani. Ef nauðsynlegt reynist að nota slíka samsetningu er mælt með nákvæmu eftirliti með þéttni lítíums í sermi.

*Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf með verkun á renín-angiotensín-aldósterónkerfið*

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiotensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiotensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

*Bólgueyðandi gígtarlyf (NSAID)*

Bólgueyðandi gígtarlyf (þ.e. acetýlsalicýlsýra í bólgueyðandi skömmtum, COX-2 hemlar og ósértæk bólgueyðandi gígtarlyf) geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum angiotensín II blokka. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingum með vökvaskort og öldruðum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi) getur samtímis gjöf angiotensín II blokka og lyfja sem hamla cýklóoxýgenasa leitt til enn frekari skerðingar á nýrnastarfsemi, þ.m.t. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar sem yfirleitt er afturkræf. Því skal gæta varúðar við samtímis gjöf þessara lyfja, sérstaklega hjá öldruðum. Gæta skal að nægilegri vökvaneyslu hjá sjúklingum og huga að eftirliti með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og með reglulegu millibili eftir það.

*Ramipril*

Í einni rannsókn leiddi samtímis gjöf telmisartans og ramiprils til allt að 2,5-faldrar aukningar á AUC<sub>0-24</sub> og C<sub>max</sub> ramiprils og ramiprilats. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki ljóst.

### Hafa skal samhliða notkun í huga

#### *Digoxín*

Þegar telmisartan var gefið samhliða digoxíni, kom fram hækkun á miðgildum hámarksplasmaþéttni (49%) og lágmarksþéttni (20%) digoxíns. Þegar meðferð með telmisartani er hafin, aðlöguð eða stöðvuð skal hafa eftirlit með digoxínþéttni til að viðhalda þéttni innan meðferðarbils.

### Milliverkanir sem tengjast amlodipini

#### Gæta skal varúðar við samhliða notkun

##### *CYP3A4-hemlar*

Samhliða notkun amlodipins og öflugra eða miðlungs öflugra CYP3A4-hemla (próteasahemla, azól sveppalyfja, makrólíða eins og erytrómýcíns eða klaritromýsíns, verapamils eða diltiazems) getur valdið verulegri aukningu á útsetningu fyrir amlodipini sem leiðir til aukinnar hættu á lágþrýstingi. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meira áberandi hjá öldruðum. Því kann að vera þörf á klínísku eftirliti og skammtaaðlögun.

##### *CYP3A4-virkjar*

Við samhliða gjöf með þekktum CYP3A4-virkjum, getur plasmáþéttni amlodipins verið breytileg. Því skal hafa eftirlit með blóðþrýstingi og athuga skammtafyrirmæli bæði á meðan og eftir samhliða gjöf, einkum með öflugum CYP3A4-virkjum (t.d. rifampicíni, hypericum perforatum (jóhannesarjurt)).

##### *Dantrólen (innrennsli)*

Hjá dýrum hefur banvænt sleglatif og hjartalost vegna blóðkalíumhækkunar komið fram eftir gjöf verapamils og gjöf dantrólens í bláæð. Vegna hættu á blóðkalíumhækkun er mælt með því að forðast samhliða notkun kalsíumgangaloka eins og amlodipins hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir illkynja ofhita (malignant hyperthermia) og við meðferð á illkynja ofhita.

##### *Greipaldin og greipaldinsafi*

Gjöf Twynsta með greipaldini eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð þar sem aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum og getur orsakað aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif.

### Hafa skal samhliða notkun í huga

##### *Tacrolimus*

Hætta er á aukinni blóðþéttni tacrolimus þegar það er gefið samhliða amlodipini en lyfjahvarfafræðilegur verkunarmáti þessarar milliverkunar er ekki að fullu skilinn. Þegar amlodipin er gefið sjúklingum sem eru á meðferð með tacrolimus þarf að fylgjast með blóðþéttni tacrolimus og aðlaga skammta ef við á til að forðast eiturrif tacrolimus.

##### *Cyclosporin*

Engar rannsóknir á lyfjamilliverkunum með cyclosporini og amlodipini hafa verið gerðar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eða öðrum hópum að undanskildum sjúklingum sem hafa gengist undir nýrnaígræðslu, þar sem aukning á breytilegri lágmarksþéttni cyclosporins kom fram (meðaltal 0% - 40%). Huga skal að eftirliti með þéttni cyclosporins hjá sjúklingum sem gengist hafa undir nýrnaígræðslu og fá amlodipin, og minnka skal cyclosporin skammta eftir þörfum.

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

mTOR hemlar eins og sirolimus, temsirolimus og everolimus eru hvarfefni CYP3A. Amlodipin er veikur CYP3A hemill. Amlodipin getur aukið útsetningu fyrir mTOR hemlum við samhliða notkun mTOR hemla.

### *Simvastatin*

Samtímis gjöf á endurteknum 10 mg skömmtum af amlodipini með 80 mg simvastatini leiddi til hækkunar á útsetningu fyrir simvastatini um allt að 77% samanborið við simvastatin eitt og sér. Þess vegna skal takmarka skammta simvastatins við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum sem fá amlodipin.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun telmisartans/amlodipins á meðgöngu. Dýrarannsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa ekki verið gerðar fyrir telmisartan/amlodipin.

### *Telmisartan*

Ekki er mælt með notkun angiotensín II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiotensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Dýrarannsóknir á telmisartani hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um hættu af notkun angiotensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir á aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi notkunar á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiotensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiotensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angiotensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu hefur eiturverkanir á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og eiturverkanir á nýbura (nýrnabilun, lágur blóðþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angiotensín II blokkar hafa verið notaðir á tveimur síðari þriðjungum meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angiotensín II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### *Amlodipin*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi amlodipins á meðgöngu.

Í dýrarannsóknunum komu fram eiturverkanir á æxlun við gjöf á stórum skömmtum (sjá kafla 5.3).

### Brjóstgjöf

Amlodipin skilst út í brjóstamjólk. Hlutfallið af skammti móður sem barnið fær með brjóstamjólki hefur verið áætlað að liggja á millifjórðungsbilinu 3-7%, að hámarki 15%. Áhrif amlodipins á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt.

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun telmisartans meðan á brjóstgjöf stendur, er ekki mælt með notkun telmisartans/amlodipins. Önnur meðferð, þar sem öryggi notkunar meðan á brjóstgjöf stendur er betur þekkt, er ákjósanlegri, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

### Frjósemi

Engin gögn úr samanburðarrannsóknum með staðlaða skammtasamsetningu eða öðru hvoru lyfinu eru fyrirliggjandi.

Sérstakar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun þar sem telmisartan og amlodipin eru notuð samhliða hafa ekki verið gerðar.

Í forklínískum rannsóknum hafa ekki komið fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum telmisartans.



Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar á höfði sæðisfrumna hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar upplýsingar eru ófullnægjandi hvað varðar hugsanleg áhrif amlodipíns á frjósemi. Í einni rannsókn á rottum komu fram aukaverkanir á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Twynsta hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að þeir gætu fengið aukaverkanir svo sem yfirlið, svefnhöfuga, sundl eða svima meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Því skal gæta varúðar við akstur og notkun véla. Ef sjúklingar fá þessar aukaverkanir skulu þeir forðast mögulega hættuleg verkefni svo sem að aka og nota vélar.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt á öryggisþáttum

Algengustu aukaverkanirnar eru sundl og útlímabjúgur. Alvarleg yfirlið geta í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fyrir (færri en 1 tilfelli af 1.000 sjúklingum).

Aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá af öðru hvoru lyfinu (telmisartani eða amlodipini) geta hugsanlega einnig átt við um Twynsta, jafnvel þó að þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins.

##### Samantekt á aukaverkunum

Öryggi notkunar Twynsta og hve vel það þolist hefur verið metið í fimm klínískum samanburðarrannsóknum sem tóku til fleiri en 3.500 sjúklinga. Fleiri en 2.500 þeirra fengu telmisartan í samsettri meðferð með amlodipini.

Aukaverkanir hafa verið flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt:  
mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Twynsta	Telmissartan	Amlodipin
<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</b>			
Sjaldgæfar		sýking í efri hluta öndunarfæra, þar með talin kokbólga og skútabólga, þvagfærasýking, þar með talin blöðrubólga	
Mjög sjaldgæfar	blöðrubólga	blóðsýking, þar með talin blóðsýking sem leitt getur til dauða <sup>1</sup>	
<b>Blóð og eitlar</b>			
Sjaldgæfar		blóðleysi	
Mjög sjaldgæfar		blóðflagnafæð, eosínfíklafjöld	
Koma örsjaldan fyrir			hvítkornafæð, blóðflagnafæð
<b>Ónæmiskerfi</b>			
Sjaldgæfar		ofnæmi, bráðaofnæmisviðbrögð	
Mjög sjaldgæfar			ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>			
Sjaldgæfar		blóðkalíumhækkun	
Mjög sjaldgæfar		blóðsykurslækkun (hjá sjúklingum með sykursýki)	
Koma örsjaldan fyrir			blóðsykurshækkun
<b>Geðræn vandamál</b>			
Sjaldgæfar			geðsveiflur
Mjög sjaldgæfar	þunglyndi, kvíði, svefnleysi		rugl
<b>Taugakerfi</b>			
Algengar	sundl		
Sjaldgæfar	svefnhöfgi, mígreni, höfuðverkur, húðskynstruflanir		
Mjög sjaldgæfar	yfirlið, úttaugakvilli,		

	skert húðskyn, bragðskynstruflanir, skjálfti		
Koma örsjaldan fyrir			utanstrýtuheilkenni, ofstæling
<b>Augu</b>			
Algengar			sjóntruflanir (þ.m.t. tvísýni)
Sjaldgæfar			sjónskerðing
Mjög sjaldgæfar		sjóntruflanir	
<b>Eyru og vöfundarhús</b>			
Sjaldgæfar	svimi		eyrnasuð
<b>Hjarta</b>			
Sjaldgæfar	hægtaktur, hjartsláttarónot		
Mjög sjaldgæfar		hraðtaktur	
Koma örsjaldan fyrir			hjartadrep, hjartsláttaróregla, sleglahraðsláttur, gáttatif
<b>Æðar</b>			
Sjaldgæfar	lágur blóðþrýstingur, stöðubundinn lág- þrýstingur, andlitsroði		
Koma örsjaldan fyrir			æðabólga
<b>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</b>			
Sjaldgæfar	hósti	mæði	mæði, nefslímhúðarbólga
Koma örsjaldan fyrir	millivefslungna- sjúkdómur <sup>3</sup>		
<b>Meltingarferi</b>			
Algengar			breyttar hægðavenjur (þ.m.t. niðurgangur og hægðatregða)
Sjaldgæfar	kviðverkir, niðurgangur, ógleði	uppþemba	

Mjög sjaldgæfar	uppköst, ofvöxtur í tannholdi, meltingartruflanir, munnþurrkur	magaóþægindi	
Koma örsjaldan fyrir			brisbólga, magabólga
<b>Lifur og gall</b>			
Mjög sjaldgæfar		óeðlileg lifrarstarfsemi, lifrarkvilli <sup>2</sup>	
Koma örsjaldan fyrir			lifrabólga, gula, hækkun lifrarensíma (yfirleitt í samræmi við gallteppu)
<b>Húð og undirhúð</b>			
Sjaldgæfar	kláði	óhófleg svitamyndun	hárlos, purpuri, litabreytingar í húð, óhófleg svitamyndun
Mjög sjaldgæfar	exem, roði, útbrot	ofsabjúgur (sem leiddi til dauða), lyfjaútbrot, eitrunarútbrot, ofsakláði	
Koma örsjaldan fyrir			ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, ofsakláði, húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni, ljósnæmi
Tíðni ekki þekkt			eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>			
Algengar			bólga í ökklum
Sjaldgæfar	liðverkir, vöðvakrampar (sinadrættir í fótleggjum), vöðvaverkir		
Mjög sjaldgæfar	bakverkir, verkir í útlimum (verkir í fótleggjum)	verkir í sinum (einkenni lík sinabólgu)	
<b>Nýru og þvagsfæri</b>			
Sjaldgæfar		skert nýrnastarfsemi,	truflanir á þvaglátum, tíð þvaglát

		þar með talin bráð nýrnabilun	
Mjög sjaldgæfar	næturþvagliát		
<b><i>Æxlunarfæri og brjóst</i></b>			
Sjaldgæfar	ristruflanir		brjóstastækkun hjá karlmönnum
<b><i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i></b>			
Algengar	útlímabjúgur		
Sjaldgæfar	þróttleysi, brjóstverkur, þreyta, bjúgur		verkir
Mjög sjaldgæfar	lasleiki	inflúensulík veikindi	
<b><i>Rannsóknaniðurstöður</i></b>			
Sjaldgæfar	aukning lifrarendsíma	aukning á kreatíníni í blóði	þyngdaraukning, þyngdartap
Mjög sjaldgæfar	aukning þvagsýru í blóði	hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði, minnkun á blóðrauða	

<sup>1</sup>: aukaverkunin getur verið vegna tilviljunar eða tengd verkun sem er ekki enn þekkt

<sup>2</sup>: flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi/lifransjúkdóma eftir markaðssetningu telmisartans komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessar aukaverkanir.

<sup>3</sup>: greint hefur verið frá tilvikum millivefslungnasjúkdóms (fyrst og fremst millivefslungnabólgu og rauðkyrningalungnabólgu (eosinophilic pneumonia)) eftir markaðssetningu telmisartans.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Gert er ráð fyrir að einkenni ofskömmunar líkist yfirdrífnum lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins. Gert er ráð fyrir að mest áberandi einkenni ofskömmunar telmisartans séu lágur blóðþrýstingur og hraðtaktur, en hægtaktur, sundl, aukning kreatíníns í sermi og bráð nýrnabilun hafa einnig verið skráð. Ofskömmun amlodipíns getur leitt til óhóflegrar útæðavíkkunar og hugsanlega hraðtaktur sem viðbragða við því. Greint hefur verið frá umtalsverðri og að öllum líkindum langvinnri lækkun blóðþrýstings sem leiddi til losts sem var banvænt.

### Meðferð

Hafa skal náði eftirlit með sjúklingnum og veita meðferð við einkennum sem og stuðningsmeðferð. Meðferðin fer eftir því hve langt er liðið frá inntöku lyfsins og því hve alvarleg einkennin eru. Mælt er með framköllun uppkastra og/eða magaskolun. Lyfjakol geta komið að gagni við meðferð ofskömmunar bæði telmisartans og amlodipíns.

Hafa skal reglulegt eftirlit með söltum og kreatíníni í sermi. Ef blóðþrýstingur fellur skal leggja sjúklinginn útaf og hafa hærra undir fótleggjum og gefa sölt og vökva án tafar. Veita skal stuðningsmeðferð.

Gagnlegt getur verið að gefa kalsíumglúkónat í bláæð til þess að vinna gegn áhrifum kalsíumgangaloka.

Magaskolon getur hjálpað í sumum tilvikum. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hefur verið sýnt fram á að notkun lyfjakola í allt að 2 klst. eftir gjöf á 10 mg af amlodipini dregur úr frásogshraða amlodipins. Telmisartan og amlodipin verða ekki fjarlægð með blóðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, angiótensín II blokkar og kalsíumgangalokar, ATC-flokkur: C09DB04.

Twynsta inniheldur tvö blóðþrýstingslækkandi lyf með mismunandi verkunarhátt sem lækka blóðþrýsting hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting: angiótensín II viðtakablokka, telmisartan, og tvíhýdrópýridín kalsíumgangaloka, amlodipin.

Samsetning þessara lyfja hefur samanlagða blóðþrýstingslækkandi verkun sem lækkar blóðþrýstinginn meira en hvort lyf fyrir sig.

Twynsta einu sinni á sólarhring veitir virka og stöðuga lækkun á blóðþrýstingi á sólarhringsskammtabilinu.

#### Telmisartan

Telmisartan er sértækur angiótensín II viðtakablokki (tegund AT<sub>1</sub>), sem er virkur eftir inntöku. Þekkt áhrif angiótensíns II eru tengd AT<sub>1</sub> undirflokki viðtaka sem telmisartan binst sterklega og hrindir angiótensíni II frá. Telmisartan hefur ekki að hluta til örvandi áhrif á AT<sub>1</sub> viðtakann. Telmisartan binst sértækt við AT<sub>1</sub> viðtakann. Bindingin er langtímabinding. Telmisartan hefur ekki sækni í aðra viðtaka, hvorki AT<sub>2</sub> né aðra minna skilgreinda AT viðtaka. Hlutverk þessara viðtaka er ekki þekkt né áhrif þeirra á hugsanlega oförvun af völdum angiótensíns II, en blóðþéttni þess eykst af völdum telmisartans. Aldósteróngildi í plasma lækka fyrir tilstilli telmisartans. Telmisartan hamlar ekki reníni í plasma hjá mönnum og blokkar ekki jónagöng. Telmisartan hamlar ekki angiótensín breytiensíminu (kínasa II), ensíminu sem einnig brýtur niður bradykinin. Því er ekki búist við því að það auki bradykininmiðlaðar aukaverkanir.

Hjá mönnum hamlar 80 mg skammtur af telmisartani angiótensín II miðlaðri blóðþrýstingshækkun nánast fullkomlega. Hömlunaráhrifin eru viðvarandi í sólarhring og eru mælanleg í allt að tvo sólarhringa.

Eftir fyrsta skammt af telmisartani koma blóðþrýstingslækkandi áhrifin smám saman fram innan 3 klukkustunda. Blóðþrýstingslækkunin nær yfirleitt hámarki 4 til 8 vikum eftir upphaf meðferðar og er viðvarandi meðan á langtímameðferð stendur.

Blóðþrýstingslækkandi áhrifin eru stöðug og til staðar í sólarhring eftir lyfjagjöf, þ.m.t. síðustu 4 klst. fyrir næsta skammt eins og sýnt hefur verið fram á með stöðugum blóðþrýstingsmælingum. Þetta er staðfest með því að hlutfall lægstu og hæstu mælingar er stöðugt yfir 80% eftir 40 mg og 80 mg skammta af telmisartani í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Tilhneiging til fylgni milli skammta og þess tíma sem tekur að ná upphafsgildum blóðþrýstings í slagbili er greinileg. Gögn um blóðþrýsting í lagbili stangast á hvað þetta varðar.

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkar telmisartan blóðþrýsting bæði í slagbili og lagbili án þess að hafa áhrif á hjartsláttarhraða. Enn á eftir að skilgreina hve stór þáttur þvagræsing og aukning útskilnaðar natríums er í blóðþrýstingslækkandi verkun lyfsins. Blóðþrýstingslækkandi verkun telmisartans er sambærileg við blóðþrýstingslækkandi verkun lyfja í öðrum flokkum blóðþrýstingslækkandi lyfja (sem sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum með samanburði telmisartans við amlodipin, atenolol, enalapril, hýdróklórtíazíð og lisinopril).

Ef meðferð með telmisartan er hætt skyndilega nær blóðþrýstingur yfirleitt þeim gildum sem hann var í fyrir meðferð á nokkrum dögum án skyndilegrar blóðþrýstingshækkunar.

Tíðni þurrs hósta var marktækt lægri hjá sjúklingum á meðferð með telmisartani en hjá þeim sem fengu ACE-blokka í klínískum rannsóknum þar sem gerður var beinn samanburður á þessum tveimur mismunandi blóðþrýstingslækkandi meðferðum.

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri.

VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætt á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

### Amlodipin

Amlodipin lokar fyrir innflæði kalsíumjóna og er í flokki tvíhýdrópýridína (lokar hægum kalsíumgöngum; kalsíumgangaloki) og hamlar flæði kalsíumjóna um frumuhimnuna í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, en það dregur úr mótstöðu í útæðum og þar með úr blóðþrýstingi. Niðurstöður rannsókna benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset tvíhýdrópýridíns og bindiset sem ekki binda tvíhýdrópýridín. Amlodipin er tiltölulega sértækt á æðar og hefur því meiri áhrif á vöðvafrumur í sléttum vöðvum í æðum en á hjartavöðvafrumur.

Hjá sjúklingum með háþrýsting hefur lyfjagjöf einu sinni á sólarhring klínískt marktæka blóðþrýstingslækkandi verkun, bæði í útafliggjandi og uppréttri stöðu, í heilan sólarhring. Vegna þess að verkun hefst rólega veldur gjöf amlodipins ekki skyndilegu blóðþrýstingsfalli. Hjá sjúklingum með háþrýsting og eðlilega nýrnastarfsemi leiddu meðferðarskammtar af amlodipini til minni mótstöðu í nýrnaæðum, aukins gaukulsíunarhraða og virks plasmaflæðis um nýru án breytinga á síunarhlutfalli eða próteina í þvagi.

Amlodipin hefur ekki verið sett í samband við nein óæskileg áhrif á efnaskipti eða breytingar á blóðfitum og má gefa það sjúklingum með astma, sykursýki og þvagsýrugigt.

Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun

Blóðaflfræðilegar rannsóknir og klínískar samanburðarrannsóknir byggðar á álagsprófum hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki II-IV hafa sýnt að amlodipin leiddi ekki til klínískrar versunar samkvæmt álagsþoli, útfallshlutfalli vinstri slegils og klínískum einkennum.

Samanburðarrannsókn með lyfleysu (PRAISE), sem gerð var til að meta sjúklinga með hjartabilun í NYHA-flokki III-IV sem fengu digoxin, þvagræsilyf og ACE-hemla sýndi að amlodipin leiddi ekki til aukinnar dánartíðni eða samanlagðrar dánartíðni og sjúkleika vegna hjartabilunar.

Við langtímaeftirfylgni hafði amlodipin engin áhrif á heildardánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma í samanburðarrannsókn á því og lyfleysu (PRAISE-2) hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki III og IV án klínískra einkenna eða hlutlægra greininga sem bentu til undirliggjandi blóðþurrðarsjúkdóms á stöðugum skömmtum af ACE-hemlum, digitalis og þvagræsilyfjum. Í þessum sama hópi tengdist amlodipin aukinni tíðni lungnabjúgs.

#### Telmisartan/amlodipin

Í 8 vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, þáttaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu á tveimur samhliða hópum sem tók til 1.461 sjúklings með allt frá vægum háþrýstingi til mikils háþrýstings (meðalþrýstingur í lagbili í stíjandi stöðu var  $\geq 95$  og  $\leq 119$  mmHg) leiddi meðferð, með hvorri skammtasamsetningu Twynsta sem var, til marktækt meiri lækkunar á blóðþrýstingi bæði í lagbili og slagbili og hærri tíðni stjórnar á blóðþrýstingi, en meðferð með hvoru lyfi fyrir sig.

Meðferð með Twynsta leiddi til skammtaháðrar lækkunar á blóðþrýstingi í slagbili/lagbili af meðferðarskömmum á öllu skammtabilinu. Lækkunin var -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) og -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Lækkun á blóðþrýstingi í lagbili  $< 90$  mmHg náðist hjá 71,6%, 74,8%, 82,1% og 85,3% sjúklinga í hverju tilviki fyrir sig. Gildin voru aðlöguð að grunnildum og landi.

Megnið af blóðþrýstingslækkuninni náðist innan 2 vikna frá upphafi meðferðar.

Í undirhópi 1.050 sjúklinga með miðlungsmikinn eða mikinn háþrýsting (lagbilsþrýstingur  $\geq 100$  mmHg) sýndu 32,7 – 51,8% nægilega svörun við einlyfjameðferð með annaðhvort telmisartani eða amlodipini. Meðalbreytingar sem fram komu á blóðþrýstingi í slagbili/lagbili af samsettri meðferð með 5 mg af amlodipini (-22,2/-17,2 mmHg með 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg með 80 mg/5 mg) voru sambærilegar eða meiri en þær breytingar sem komu fram með 10 mg af amlodipini (-21,0/-17,6 mmHg) og drógu einnig marktækt úr tíðni bjúgs (1,4% af 40 mg/5 mg; 0,5% af 80 mg/5 mg; 17,6% með 10 mg af amlodipini).

Sjálfvirkar blóðþrýstingsmælingar hjá undirhópi 562 sjúklinga á göngudeild staðfestu þær niðurstöður sem sáust við sólarhringsmælingar á slagbils- og lagbilsþrýstingi sem voru gerðar á sjúkrahúsi.

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virku lyfi og samhliða hópum fengu alls 1.097 sjúklingar með allt frá vægum til mikils háþrýstings, sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með 5 mg af amlodipini, Twynsta (40 mg/5 mg eða 80 mg/5 mg) eða amlodipin eitt sér (5 mg eða 10 mg). Eftir 8 vikna meðferð höfðu báðir styrkleikar samsetta lyfsins tölfræðilega marktæka yfirburði yfir báða styrkleika amlodipins einlyfjameðferðar í að lækka slagbils- og lagbilsþrýsting (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg með 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg á móti -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg með amlodipini 5 mg og 10 mg og hærri tíðni stjórnunar á blóðþrýstingi í lagbili samanborið við einlyfjameðferðirnar í hvoru tilviki fyrir sig (56,7%, 63,8% með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg á móti 42%, 56,7% með amlodipini 5 mg og 10 mg). Tíðni bjúgs var marktækt lægri með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg samanborið við amlodipin 10 mg (4,4% á móti 24,9% í hvoru tilviki fyrir sig).

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virku lyfi og samhliða hópum fengu alls 947 sjúklingar, með allt frá vægum til mikils háþrýstings, sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með 10 mg af amlodipini, Twynsta (40 mg/10 mg eða 80 mg/10 mg) eða amlodipin eitt sér (10 mg). Eftir 8 vikna meðferð höfðu báðir styrkleikar samsetta lyfsins tölfræðilega marktæka yfirburði yfir amlodipin einlyfjameðferð í að lækka lagbils- og slagbilsþrýsting (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg með 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg á móti -7,4/-6,5 mmHg með 10 mg af amlodipini) og hærri tíðni blóðþrýstings í lagbili innan eðlilegra marka samanborið við einlyfjameðferð (63,7%, 66,5% með 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg á móti 51,1% með 10 mg af amlodipini).



Í tveimur samsvarandi opnum langtímaeftirfylgnirannsóknum sem stóðu í 6 mánuði til viðbótar hélst verkun Twynsta á rannsóknartímanum. Ennfremur kom í ljós að sumir sjúklinganna sem ekki fengu bestu mögulegu stjórn á blóðþrýstingi með Twynsta, 40 mg/10 mg, náðu meiri lækkun á blóðþrýstingi þegar skammturinn af Twynsta var aukinn í 80 mg/10 mg.

Heildartíðni aukaverkana af Twynsta í klínísku rannsóknunum var lág, en aðeins 12,7% sjúklinga á meðferð fengu aukaverkanir. Algengustu aukaverkanirnar voru útlímabjúgur og sundl, sjá einnig kafla 4.8. Skráðar aukaverkanir voru í samræmi við þær aukaverkanir sem búist var við m.t.t. öryggis notkunar telmisartans og amlodipins. Engar nýjar eða alvarlegri aukaverkanir komu fram. Tíðni bjúgs (útlímabjúgs, almenns bjúgs og bjúgs) var stöðugt minni hjá sjúklingum sem fengu Twynsta samanborið við sjúklinga sem fengu 10 mg af amlodipini. Í þáttuðu rannsókninni var tíðni bjúgs 1,3% með Twynsta 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8% með Twynsta 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4% með 10 mg af amlodipini. Hjá sjúklingum sem ekki náðu bestu mögulegu stjórn á blóðþrýstingi með 5 mg af amlodipini var tíðni bjúgs 4,4% með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9% með 10 mg af amlodipini.

Blóðþrýstingslækkandi verkun Twynsta var svipuð án tillits til aldurs og kyns og var einnig svipuð hjá sjúklingum með og án sykursýki.

Twynsta hefur ekki verið rannsakað hjá öðrum sjúklingahópum en sjúklingum með háan blóðþrýsting. Telmisartan hefur verið rannsakað í viðamikilli (large outcome study) rannsókn hjá 25.620 sjúklingum í mikill hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (ONTARGET). Amlodipin hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með langvinna stöðuga hjartaöng, hjartaöng vegna æðakrampa og kransæðasjúkdóm sem staðfestur hefur verið með æðamyndatöku.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Twynsta hjá öllum undirhópum barna við háþrýstingi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Lyfjahvörf lyfjasamsetningarinnar með staðlaðri skammtasamsetningu

Hraði og umfang frásogs Twynsta samsvarar aðgengi telmisartans og amlodipins þegar þau eru gefin í töflum hvort í sínu lagi.

### Frásog

Frásog telmisartans er hratt þó að magn þess sem frásogast sé breytilegt. Heildaraðgengi telmisartans er að meðaltali um 50%. Þegar telmisartan er tekið með mat er minnkun svæðisins undir plasmabéttni-tímaferli ( $AUC_{0-\infty}$ ) telmisartans á bilinu u.þ.b. 6% (40 mg skammtur) til u.þ.b. 19% (160 mg skammtur). Þremur klukkustundum eftir inntöku er plasmabéttni svipuð hvort sem telmisartan er tekið á fastandi maga eða með mat.

Eftir gjöf meðferðarskammta til inntöku frásogast amlodipin vel og næst hámarksblóðþéttni 6-12 klukkustundum eftir inntöku. Heildaraðgengi er áætlað á bilinu 64 til 80%. Aðgengi amlodipins er óháð máltíðum.

### Dreifing

Telmisartan er að stórum hluta bundið plasmapróteinum (> 99,5%), aðallega albúminu og alfa-1 sýru glýkópróteinu. Sýnilegt dreifingarrúmmál við jafnvægi ( $V_{dss}$ ) er að meðaltali um það bil 500 l.

Dreifingarrúmmál amlodipins er um það bil 21 l/kg. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að um það bil 97,5% amlodipins í blóði er bundið plasmapróteinum hjá sjúklingum með háþrýsting.

### Umbrot

Telmissartan umbrotnar með samtengingu við glúkúróníð upprunalega lyfsins. Ekki hefur verið sýnt fram á neina lyfjafræðilega virkni samtengda umbrotsefnisins.

Amlodipin umbrotnar ítarlega í lifur (um það bil 90%) í óvirk umbrotsefni.

### Brotthvarf

Lyfjahvörf telmissartans einkennast af tvífasa niðurbroti með endanlegan helmingunartíma > 20 klukkustundir. Hámarksplasmaþéttni ( $C_{max}$ ) og að minna leyti AUC-gildi aukast með skammti, en þó ekki hlutfallslega. Ekkert bendir til klínískt mikilvægrar uppsöfnunar telmissartans þegar það er tekið í ráðlögðum skömmtum. Plasmaþéttni var hærri hjá konum en körlum án áhrifa á verkun sem máli skiptu.

Eftir inntöku (og eftir gjöf í bláæð) útskilst telmissartan nær eingöngu í hægðum, aðallega sem óbreytt efnasamband. Uppsafnaður útskilnaður í þvagi er < 1% af skammtinum. Heildarúthreinsun úr plasma ( $Cl_{tot}$ ) er mikil (um það bil 1.000 ml/mín.) samanborið við blóðflæði í lifur (um 1.500 ml/mín.).

Brotthvarf amlodipins úr plasma er tvífasa með endanlegan helmingunartíma um það bil 30 til 50 klst. sem samræmist lyfjagjöf einu sinni á sólarhring. Plasmaþéttni við jafnvægi næst eftir samfellda gjöf í 7-8 sólarhringa. Tíu prósent af upphaflegu amlodipini og 60% af umbrotsefnum amlodipins útskiljast í þvagi.

### Línulegt/ólínulegt samband

Ekki er búist við að sú litla minnkun sem verður á AUC fyrir telmissartan dragi úr verkun meðferðar. Ekkert línulegt sambandi er milli skammta og plasmaþéttni.  $C_{max}$  og í minna mæli AUC aukast en ekki hlutfallslega við skammta stærri en 40 mg.

Lyfjahvörf amlodipins eru línuleg.

### Börn (yngri en 18 ára)

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum.

### Kyn

Munur var á plasmaþéttni telmissartans og var  $C_{max}$  um það bil þrefalt hærra og AUC um það bil tvöfalt hærra hjá konum en körlum.

### Aldraðir

Lyfjahvörf telmissartans hjá öldruðum eru í engu frábrugðin því sem þau eru hjá yngri sjúklingum. Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipins í plasma er svipaður hjá öldruðum og hjá yngri einstaklingum. Hjá öldruðum er úthreinsun telmissartans heldur minni og þar af leiðir að AUC-gildi hækkar og helmingunartími útskilnaðar lengist.

### Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla og mjög mikla skerðingu á nýrnastarfsemi tvöfaldaðist plasmaþéttni telmissartans. Hins vegar var plasmaþéttni minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem voru í blóðskilun. Telmissartan er að miklu leyti bundið plasmapróteinum hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og er ekki hægt að fjarlægja það með blóðskilun. Helmingunartími útskilnaðar er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf amlodipins verða ekki fyrir marktækum breytingum vegna skertrar nýrnastarfsemi.

### Skert lifrastarfsemi

Rannsóknir á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi sýndu allt að 100% aukningu á heildaraðgengi telmissartans. Helmingunartími útskilnaðar telmissartans er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi hafa minnkaða úthreinsun amlodipins og þar af leiðandi um það bil 40-60% aukningu á AUC.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Þar sem forklínískar upplýsingar um eiturverkanir telmisartans og amlodipins sýna að þær skarast ekki var ekki búist við auknum eiturverkunum af samsetningu lyfjanna. Þetta hefur verið staðfest með fremur langvarandi (13 vikna) rannsókn á eiturverkunum hjá rottum, þar sem skammtar sem voru 3,2/0,8; 10/2,5 og 40/10 mg/kg af telmisartani og amlodipini voru prófaðir.

Forklínískar upplýsingar sem eru fyrirliggjandi um hvort lyf í þessari lyfjasamsetningu með stöðluðum skömmtum fara hér á eftir.

#### Telmisartan

Í forklínískum rannsóknum ollu skammtar, sem gáfu sambærilega útsetningu fyrir lyfinu og verður á klínísku skammtabili, lækkun gilda fyrir rauð blóðkorn (fækkun rauðra blóðkorna, lækkun hemóglóbíns og lækkun blóðkornahlutfalls), breytingum á blóðflæði nýrna (hækkun BUN (blood urea nitrogen) og kreatíníns), sem og hækkun kalíums í sermi hjá dýrum með eðlilegan blóðþrýsting. Hjá hundum varð víkkun og rýrnun á nýrnapiplum. Skemmdir á magaslímhúð (fleiddur, sár eða bólgur) sáust einnig hjá rottum og hundum. Komið var í veg fyrir þessar lyfjamiðluðu aukaverkanir, sem þekktar eru úr forklínískum rannsóknum bæði á ACE-hemlum og angíótensín II viðtakahemlum, með gjöf saltvatns til drykkjar. Hjá báðum tegundum sást aukin renínvirkni í plasma og ofvöxtur/offjölgun „juxtglomerular“ frumna í nýrum. Þessar breytingar, sem einnig eru þekkt áhrif lyfja í flokki ACE-hemla og annarra angíótensín II viðtakahemla, virðast ekki vera klínískt mikilvægar. Engar skýrar vísbendingar um vansköpunarvaldandi áhrif komu fram, en við eitrunarskammtastærðir telmisartans sáust áhrif á þroska eftir fæðingu afkvæma, svo sem minni líkamsþyngd og síðkomin opnun augna.

Ekkert benti til stökkbreytingarvaldandi áhrifa eða mikilvægra litningasundrandi áhrifa í *in vitro* rannsóknum og engar vísbendingar voru um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum.

#### Amlodipin

##### *Eiturverkanir á æxlun*

Æxlunarrannsóknir hjá rottum og músum sýndu seinkun á goti, aukna lengd gota og minnkaða lifun unga við skammta sem eru u.þ.b. 50 sinnum stærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn á grundvelli mg/kg.

##### *Skert frjósemi*

Engin áhrif komu fram á frjósemi hjá rottum sem fengu meðferð með amlodipin maleati til inntöku (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum sem voru allt að 10 mg af amlodipini/kg/sólarhring (u.þ.b. áttfaldur\* ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem er 10 mg/sólarhring á grundvelli mg/m<sup>2</sup>).

Í annarri rannsókn á rottum, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besílat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, kom í ljós minnkun á eggbúsörvandi hormóni og testósteróni í plasma ásamt minnkaðri þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

##### *Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif*

Rottur og mýs sem fengu amlodipin með fæði í tvö ár, í þéttni sem reiknuð var til að gefa dagskammta sem námu 0,5; 1,25 og 2,5 mg/kg/sólarhring, sýndu engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif. Stærsti skammturinn (ráðlagður klínískur hámarksskammtur hjá músum og tvöfaldur\* ráðlagður klínískur hámarksskammtur hjá rottum sem er 10 mg á grundvelli mg/m<sup>2</sup>) var nálægt þolanlegum hámarksskammti hjá músum en ekki hjá rottum.

Rannsóknir á stökkbreytingum sýndu engin lyfjatengd áhrif á gen eða litninga.

\*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Vatnsfrí kísilkvoða  
Brilliant blue FCF (E 133)  
Svart járnoxíð (E172)  
Gult járnoxíð (E172)  
Magnesíumsterat  
Maíssterkja  
Meglúmín  
Örkristallaður sellulósi  
Póvídón K25  
Forgelatíneruð sterkja (framléidd úr maíssterkju)  
Natríumhýdroxíð  
Sorbitól (E420)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.  
Töflurnar á einungis að taka úr þynnunum rétt fyrir inntöku.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Ál/álþynnur (PA/Al/PVC/Al) í öskju sem inniheldur 14, 28, 56, 98 töflur eða ál/ál rifgataðar stakskammtaþynnur (PA/Al/PVC/Al) í öskju sem inniheldur 30 x 1, 90 x 1 og fjölpakkningar með 360 (4 þökkum með 90 x 1) töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/10/648/001 (14 töflur)  
EU/1/10/648/002 (28 töflur)  
EU/1/10/648/003 (30 x 1 tafla)

EU/1/10/648/004 (56 töflur)  
EU/1/10/648/005 (90 x 1 tafla)  
EU/1/10/648/006 (98 töflur)  
EU/1/10/648/007 (360 (4 x 90 x 1) töflur)

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. október 2010  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. ágúst 2015

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Twynsta 40 mg/10 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 40 mg af telmisartani og 10 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 168,64 mg af sorbitoli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla

Bláar og hvítar sporöskjulaga tveggja laga töflur u.þ.b. 14 mm á lengd með áþrykktu vörunúmerinu A2 og merki fyrirtækisins á hvíta laginu.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð við frumkomnum háþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum:

Viðbótarmeðferð

Twynsta 40 mg/10 mg er ætlað fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með amlodipini 10 mg einu og sér.

Skipt um meðferð

Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið telmisartan og amlodipin í sitt hvorri töflunni geta í staðinn fengið Twynsta töflur sem innihalda sömu skammta.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af þessu lyfi er ein tafla á sólarhring.

Ráðlagður hámarksskammtur er ein tafla 80 mg telmisartan/10 mg amlodipin á sólarhring. Þetta lyf er ætlað til langtímameðferðar.

Samhliða notkun amlodipins og greipaldins eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð þar sem aðgengi amlodipins getur aukist hjá sumum sjúklingum og getur orsakað aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif (sjá kafla 4.5).

Viðbótarmeðferð

Twynsta 40 mg/10 mg má gefa sjúklingum þegar ekki næst fullnægjandi stjórnun á blóðþrýstingi með amlodipini 10 mg einu og sér.

Mælt er með að aðlaga skammta af hvoru lyfi fyrir sig (þ.e. amlodipini og telmisartani) áður en breytt er í samsettu meðferðina. Íhuga má að skipta beint út einlyfjameðferð í samsetta meðferð þegar það er klínískt viðeigandi.

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með 10 mg af amlodipini og fá skammtatakmarkandi aukaverkanir eins og þjúg, má skipta yfir á Twynsta 40 mg/5 mg einu sinni á sólarhring, þ.e. minnka skammtinn af amlodipini án þess að draga úr þeirri blóðþrýstingslækkandi heildarsvörun sem gert er ráð fyrir.

#### Skípt um meðferð

Sjúklingar sem fá telmisartan og amlodipin hvort í sinni töflunni geta í staðinn tekið Twynsta töflur sem innihalda sömu skammta af hvoru lyfi í einni töflu einu sinni á sólarhring.

#### Aldraðir (> 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða sjúklinga. Litlar upplýsingar liggja fyrir um mjög aldraða sjúklinga.

Mælt er með því að aldraðir fái hefðbundinn skammt af amlodipini, en gæta skal varúðar við aukningu skammta (sjá kafla 4.4).

#### Skert nýrnastarfsemi

Takmörkuð reynsla er fyrirbyggjandi hjá sjúklingum með mjög skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum á blóðskilun. Gæta skal varúðar þegar telmisartan/amlodipin er notað hjá þeim sjúklingum því amlodipin og telmisartan skiljast ekki út með blóðskilun (sjá einnig kafla 4.4).

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

#### Skert lifrarstarfsemi

Twynsta má ekki gefa sjúklingum með mjög skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Gæta skal varúðar þegar telmisartan/amlodipin er gefið sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Skammturinn af telmisartan á ekki að fara yfir 40 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4).

#### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun telmisartans/amlodipins hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Twynsta má taka með eða án matar. Mælt er með því að taka Twynsta inn með vökva.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnunum, tvíhýdrópýridínafleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Meðganga á öðrum eða síðasta þriðjungi (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Gallteppusjúkdómar eða mjög skert lifrarstarfsemi
- Lost (þar á meðal hjartalost)
- Hindrun á flæði úr vinstri slegli (þ.e. ósæðarlokuprengsli á háu stigi)
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep

Ekki má nota telmisartan/amlodipin samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð sem rannsóknir hafa sýnt að er örugg á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3. og 4.6).

### Skert lifrarstarfsemi

Telmisartan skilst aðallega út í galli. Búast má við minnkaðri úthreinsun telmisartans hjá sjúklingum með gallteppusjúkdóma eða skerta lifrarstarfsemi.

Helmingunartími amlodipíns er lengdur og AUC-gildi eru hærri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi; skammtaleiðbeiningar liggja ekki fyrir. Því skal hefja gjöf amlodipíns á neðri enda skammtabilsins og gæta skal varúðar, bæði við upphaf meðferðar og þegar skammturinn er aukinn. Telmisartan/amlodipín skal því nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

### Nýrnaæðaháþrýstingur

Aukin hættu er á mjög lágum blóðþrýstingi og skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem hafa þrængsli í báðum nýrnaslagæðum eða hafa aðeins eitt starfhæft nýra og þrængsli í nýrnaslagæð þess, ef þeir fá meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið.

### Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Þegar telmisartan/amlodipín er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum og kreatíníni í sermi. Engin reynsla er af notkun telmisartans/amlodipíns hjá sjúklingum sem nýlega hafa fengið ígrætt nýra. Telmisartan og amlodipín skiljast ekki út með blóðskilun.

### Minnkað blóðrúmmál í æðum

Einkenni blóðþrýstingsfalls geta komið fram, einkum eftir fyrsta skammt, hjá sjúklingum með vökva- og/eða natríumskort, t.d. vegna öflugrar þvagræsilyfjameðferðar, natríumsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta. Leiðréttu skal vökva- og/eða natríumskort áður en telmisartan er gefið. Ef blóðþrýstingsfall verður meðan á meðferð með telmisartani/amlodipíni stendur skal leggja sjúklinginn útaf og, ef nauðsynlegt er, gefa jafnþrýstna saltlausn í æð. Meðferð má halda áfram þegar blóðþrýstingur er orðinn stöðugur.

### Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

### Aðrir sjúkdómar sem valda örvun renín-angiótensín-aldósterónkerfisins

Hjá sjúklingum, þar sem vöðvaspenna í æðaveggjum og starfsemi nýrna eru fyrst og fremst háð virkni renín-angiótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með mikla hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þ.m.t. þrængsli í nýrnaslagæðum), hefur meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengt skyndilegum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, minnkuðum þvaglátum og í mjög sjaldgæfum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.8).

### Aldósterónheilkenni (primary aldosteronism)

Sjúklingar með aldósterónheilkenni svara almennt ekki meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem verka með hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu. Því er ekki mælt með notkun telmisartans.

### Ósæðar- og míturlokupþrængsli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem eru með ósæðar- eða míturlokupþrængsli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.



### Hvikul hjartaöng, brátt hjartadrep

Engar upplýsingar liggja fyrir til stuðnings notkunar telmisartans/amlodipins við hvikulli hjartaöng, þegar hjartadrep á sér stað, eða innan mánaðar frá hjartadrepi.

### Sjúklingar með hjartabilun

Í langtímasamanburðarrannsókn með lyfleysu á amlodipini hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (NYHA flokkur III og IV) var oftast tilkynnt um lungnabjúg hjá hópnum sem fékk amlodipin heldur en hjá lyfleysuhópnum (sjá kafla 5.1). Því skal meðhöndla sjúklinga með hjartabilun með varúð. Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, þar á meðal amlodipins, hjá sjúklingum með hjartabilun þar sem þeir geta aukið hættu á hjarta- og æðatilvikum og dauðsföllum.

### Sjúklingar með sykursýki sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum

Hjá þessum sjúklingum getur blóðsykursfall átt sér stað við meðferð með telmisartani. Þess vegna skal íhuga að hafa viðeigandi eftirlit með blóðsykri hjá þessum sjúklingum og aðlaga skammta af insúlíni eða sykursýkislyfjum eftir þörfum þegar við á.

### Blóðkalíumhækkun

Notkun lyfja sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur valdið blóðkalíumhækkun. Blóðkalíumhækkun getur verið lífshættuleg hjá öldruðum, sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sjúklingum með sykursýki, sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem geta aukið blóðþéttni kalíums og/eða sjúklingum með annað samhliða sjúkdómsástand.

Áður en samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið er íhuguð skal meta ávinnings/áhættuhlutfallið.

Helstu áhættuþættir blóðkalíumhækkunar sem hafa þarf í huga eru:

- Sykursýki, skert nýrnastarfsemi og aldur (> 70 ár)
- Samsett meðferð með einu öðru eða fleiri lyfjum sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið og/eða kalíumuppbót. Lyf eða lyfjaflokkar sem geta valdið blóðkalíumhækkun eru saltlíki sem innihalda kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf, ACE-hemlar, angíótensín II blokkar, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf, þ.m.t. sértækir COX-2 hemlar), heparín, ónæmisbælandi lyf (cyclosporin eða tacrolimus) og trimetoprim.
- Samhliða sjúkdómsástand, sérstaklega vökvaskortur, bráð hjartabilun, efnaskiptablóðsýring, versnun nýrnastarfsemi, skyndileg versnun á ástandi nýrna (t.d. vegna smitsjúkdóma), frumulýsa (t.d. bráð blóðþurrð í útlím, rákvöðvalýsa eða miklir áverkar).

Fylgjast skal náið með kalíumþéttni í sermi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.5).

### Aldraðir

Gæta skal varúðar við aukningu á skammti amlodipins hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

### Sorbitól

Hver tafla inniheldur 168,64 mg af sorbitóli (E420).

### Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### Annað

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf getur of mikil lækkun blóðþrýstings hjá sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóma í hjartavöðva eða blóðþurrðarsjúkdóma í hjarta- og æðum leitt til hjartadreps eða heilablóðfalls.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Engar milliverkanir milli lyfjanna tveggja í þessari lyfjasamsetningu með stöðluðum skömmtum hafa komið fram í klínískum rannsóknum.

Milliverkanir sem tengjast þessari lyfjasamsetningu  
Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Atriði sem hafa skal í huga við samhliða notkun

*Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf*

Blóðþrýstingslækkandi áhrif telmisartans/amlodipins geta aukist við samhliða notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

*Lyf sem gætu haft blóðþrýstingslækkandi verkun*

Með hliðsjón af lyfjafræðilegum eiginleikum má búast við að eftirfarandi lyf geti aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif allra blóðþrýstingslækkandi lyfja, þ.á m. þessa lyfs, t.d. baclofen, amifostin, geðrofslyf og þunglyndislyf. Blóðþrýstingsfall í uppréttri stöðu getur einnig versnað af áfengisnotkun.

*Barksterar (til inntöku)*

Draga úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Milliverkanir sem tengjast telmisartani

Ekki er mælt með samhliða notkun

*Kalíumsparandi þvagræsilyf eða kalíumuppþót*

Angiotensín II viðtakablokkar, svo sem telmisartan, draga úr kalíumtapi af völdum þvagræsilyfja. Kalíumsparandi þvagræsilyf, t.d. spironolakton, eplerenon, triamteren og amilorid, kalíumuppþót og saltlíki sem innihalda kalíum, geta leitt til marktækrar aukningar á kalíum í sermi. Ef ábending er fyrir samhliða notkun þeirra vegna staðfestrar kalíumlækkunar, skal nota þau með varúð og hafa náðið eftirlit með kalíumþéttni í sermi.

*Lítíum*

Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á lítíumþéttni í sermi og eitrunum vegna samhliða meðferðar með lítíum og ACE-hemlum, og einnig með angíótensín II blokkum, þ.m.t. telmisartani. Ef nauðsynlegt reynist að nota slíka samsetningu er mælt með nákvæmu eftirliti með þéttni lítíums í sermi.

*Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf með verkun á renín-angíótensín-aldósterónkerfið*

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

*Bólgueyðandi gígtarlyf (NSAID)*

Bólgueyðandi gígtarlyf (þ.e. acetýlsalicýlsýra í bólgueyðandi skömmtum, COX-2 hemlar og ósértæk bólgueyðandi gígtarlyf) geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum angíótensín II blokka. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingum með vökvaskort og öldruðum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi) getur samtímis gjöf angíótensín II blokka og lyfja sem hamla cýklóoxýgenasa leitt til enn frekari skerðingar á nýrnastarfsemi, þ.m.t. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar sem yfirleitt er afturkræf. Því skal gæta varúðar við samtímis gjöf þessara lyfja, sérstaklega hjá öldruðum. Gæta skal að nægilegri vökvaneyslu hjá sjúklingum og huga að eftirliti með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og með reglulegu millibili eftir það.

*Ramipril*

Í einni rannsókn leiddi samtímis gjöf telmisartans og ramiprils til allt að 2,5-faldrar aukningar á AUC<sub>0-24</sub> og C<sub>max</sub> ramiprils og ramiprilats. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki ljóst.

### Hafa skal samhliða notkun í huga

#### *Digoxín*

Þegar telmisartan var gefið samhliða digoxíni, kom fram hækkun á miðgildum hámarksplasmabéttni (49%) og lágmarksþéttni (20%) digoxíns. Þegar meðferð með telmisartani er hafin, aðlöguð eða stöðvuð skal hafa eftirlit með digoxínþéttni til að viðhalda þéttni innan meðferðarbils.

### Milliverkanir sem tengjast amlodipini

#### Gæta skal varúðar við samhliða notkun

##### *CYP3A4-hemlar*

Samhliða notkun amlodipins og öflugra eða miðlungs öflugra CYP3A4-hemla (próteasahemla, azól sveppalyfja, makrólíða eins og erytrómýcíns eða klaritromýsíns, verapamils eða diltiazems) getur valdið verulegri aukningu á útsetningu fyrir amlodipini sem leiðir til aukinnar hættu á lágþrýstingi. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meira áberandi hjá öldruðum. Því kann að vera þörf á klínísku eftirliti og skammtaaðlögun.

##### *CYP3A4-virkjar*

Við samhliða gjöf með þekktum CYP3A4-virkjum, getur plasmabéttni amlodipins verið breytileg. Því skal hafa eftirlit með blóðþrýstingi og athuga skammtafyrirmæli bæði á meðan og eftir samhliða gjöf, einkum með öflugum CYP3A4-virkjum (t.d. rifampicíni, hypericum perforatum (jóhannesarjurt)).

##### *Dantrólen (innrennsli)*

Hjá dýrum hefur banvænt sleglatif og hjartalost vegna blóðkalíumhækkunar komið fram eftir gjöf verapamils og gjöf dantrólens í bláæð. Vegna hættu á blóðkalíumhækkun er mælt með því að forðast samhliða notkun kalsíumgangaloka eins og amlodipins hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir illkynja ofhita (malignant hyperthermia) og við meðferð á illkynja ofhita.

##### *Greipaldin og greipaldinsafi*

Gjöf Twynsta með greipaldini eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð þar sem aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum og getur orsakað aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif.

### Hafa skal samhliða notkun í huga

##### *Tacrolimus*

Hætta er á aukinni blóðþéttni tacrolimus þegar það er gefið samhliða amlodipini en lyfjahvarfafræðilegur verkunarmáti þessarar milliverkunar er ekki að fullu skilinn. Þegar amlodipin er gefið sjúklingum sem eru á meðferð með tacrolimus þarf að fylgjast með blóðþéttni tacrolimus og aðlaga skammta ef við á til að forðast eiturrif tacrolimus.

##### *Cyclosporin*

Engar rannsóknir á lyfjamilliverkunum með cyclosporini og amlodipini hafa verið gerðar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eða öðrum hópum að undanskildum sjúklingum sem hafa gengist undir nýrnaígræðslu, þar sem aukning á breytilegri lágmarksþéttni cyclosporins kom fram (meðaltal 0% - 40%). Huga skal að eftirliti með þéttni cyclosporins hjá sjúklingum sem gengist hafa undir nýrnaígræðslu og fá amlodipin, og minnka skal cyclosporin skammta eftir þörfum.

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

mTOR hemlar eins og sirolimus, temsirolimus og everolimus eru hvarfefni CYP3A. Amlodipin er veikur CYP3A hemill. Amlodipin getur aukið útsetningu fyrir mTOR hemlum við samhliða notkun mTOR hemla.

### *Simvastatin*

Samtímis gjöf á endurteknum 10 mg skömmtum af amlodipini með 80 mg simvastatini leiddi til hækkunar á útsetningu fyrir simvastatini um allt að 77% samanborið við simvastatin eitt og sér. Þess vegna skal takmarka skammta simvastatins við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum sem fá amlodipin.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun telmisartans/amlodipins á meðgöngu. Dýrarannsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa ekki verið gerðar fyrir telmisartan/amlodipin.

### *Telmisartan*

Ekki er mælt með notkun angiotensín II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiotensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Dýrarannsóknir á telmisartani hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um hættu af notkun angiotensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir á aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi notkunar á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiotensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiotensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angiotensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu hefur eiturverkanir á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og eiturverkanir á nýbura (nýrnabilun, lágur blóðþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angiotensín II blokkar hafa verið notaðir á tveimur síðari þriðjungum meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angiotensín II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### *Amlodipin*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi amlodipins á meðgöngu.

Í dýrarannsóknunum komu fram eiturverkanir á æxlun við gjöf á stórum skömmtum (sjá kafla 5.3).

### Brjóstgjöf

Amlodipin skilst út í brjóstamjólki. Hlutfallið af skammti móður sem barnið fær með brjóstamjólki hefur verið áætlað að liggja á millifjórðungsbilinu 3-7%, að hámarki 15%. Áhrif amlodipins á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt.

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun telmisartans meðan á brjóstgjöf stendur, er ekki mælt með notkun telmisartans/amlodipins. Önnur meðferð, þar sem öryggi notkunar meðan á brjóstgjöf stendur er betur þekkt, er ákjósanlegri, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

### Frjósemi

Engin gögn úr samanburðarrannsóknum með staðlaða skammtasamsetningu eða öðru hvoru lyfinu eru fyrirbyggjandi.

Sérstakar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun þar sem telmisartan og amlodipin eru notuð samhliða hafa ekki verið gerðar.

Í forklínískum rannsóknum hafa ekki komið fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum telmisartans.

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar á höfði sæðisfrumna hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar upplýsingar eru ófullnægjandi hvað varðar hugsanleg áhrif amlodipíns á frjósemi. Í einni rannsókn á rottum komu fram aukaverkanir á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Twynsta hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að þeir gætu fengið aukaverkanir svo sem yfirlíð, svefnhöfuga, sundl eða svima meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Því skal gæta varúðar við akstur og notkun véla. Ef sjúklingar fá þessar aukaverkanir skulu þeir forðast mögulega hættuleg verkefni svo sem að aka og nota vélar.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt á öryggisþáttum

Algengustu aukaverkanirnar eru sundl og útlímabjúgur. Alvarleg yfirlíð geta í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fyrir (færri en 1 tilfelli af 1.000 sjúklingum).

Aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá af öðru hvoru lyfinu (telmisartani eða amlodipíni) geta hugsanlega einnig átt við um Twynsta, jafnvel þó að þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins.

##### Samantekt á aukaverkunum

Öryggi notkunar Twynsta og hve vel það þolist hefur verið metið í fimm klínískum samanburðarrannsóknum sem tóku til fleiri en 3.500 sjúklinga. Fleiri en 2.500 þeirra fengu telmisartan í samsettri meðferð með amlodipíni.

Aukaverkanir hafa verið flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt:  
mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Twynsta	Telmissartan	Amlodipin
<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</b>			
Sjaldgæfar		sýking í efri hluta öndunarfæra, þar með talin kokbólga og skútabólga, þvagfærasýking, þar með talin blöðrubólga	
Mjög sjaldgæfar	blöðrubólga	blóðsýking, þar með talin blóðsýking sem leitt getur til dauða <sup>1</sup>	
<b>Blóð og eitlar</b>			
Sjaldgæfar		blóðleysi	
Mjög sjaldgæfar		blóðflagnafæð, eosínfíklafjöld	
Koma örsjaldan fyrir			hvítkornafæð, blóðflagnafæð
<b>Ónæmiskerfi</b>			
Sjaldgæfar		ofnæmi, bráðaofnæmisviðbrögð	
Mjög sjaldgæfar			ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>			
Sjaldgæfar		blóðkalíumhækkun	
Mjög sjaldgæfar		blóðsykurslækkun (hjá sjúklingum með sykursýki)	
Koma örsjaldan fyrir			blóðsykurshækkun
<b>Geðræn vandamál</b>			
Sjaldgæfar			geðsveiflur
Mjög sjaldgæfar	þunglyndi, kvíði, svefnleysi		rugl
<b>Taugakerfi</b>			
Algengar	sundl		
Sjaldgæfar	svefnhöfgi, mígreni, höfuðverkur, húðskynstruflanir		
Mjög sjaldgæfar	yfirlið, úttaugakvilli,		

	skert húðskyn, bragðskynstruflanir, skjálfti		
Koma örsjaldan fyrir			utanstrýtuheilkenni, ofstæling
<b>Augu</b>			
Algengar			sjóntruflanir (þ.m.t. tvísýni)
Sjaldgæfar			sjónskerðing
Mjög sjaldgæfar		sjóntruflanir	
<b>Eyru og vöfundarhús</b>			
Sjaldgæfar	svimi		eyrnasuð
<b>Hjarta</b>			
Sjaldgæfar	hægtaktur, hjartsláttarónot		
Mjög sjaldgæfar		hraðtaktur	
Koma örsjaldan fyrir			hjartadrep, hjartsláttaróregla, sleglahraðsláttur, gáttatif
<b>Æðar</b>			
Sjaldgæfar	lágur blóðþrýstingur, stöðubundinn lág- þrýstingur, andlitsroði		
Koma örsjaldan fyrir			æðabólga
<b>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</b>			
Sjaldgæfar	hósti	mæði	mæði, nefslímhúðarbólga
Koma örsjaldan fyrir	millivefslungna- sjúkdómur <sup>3</sup>		
<b>Meltingarferi</b>			
Algengar			breyttar hægðavenjur (þ.m.t. niðurgangur og hægðatregða)
Sjaldgæfar	kviðverkir, niðurgangur, ógleði	uppþemba	

Mjög sjaldgæfar	uppköst, ofvöxtur í tannholdi, meltingartruflanir, munnþurrkur	magaóþægindi	
Koma örsjaldan fyrir			brísbólga, magabólga
<b>Lifur og gall</b>			
Mjög sjaldgæfar		óeðlileg lifrarstarfsemi, lifrarkvilli <sup>2</sup>	
Koma örsjaldan fyrir			lifrabólga, gula, hækkun lifrarensíma (yfirleitt í samræmi við galleppu)
<b>Húð og undirhúð</b>			
Sjaldgæfar	kláði	óhófleg svitamyndun	hárlos, purpuri, litabreytingar í húð, óhófleg svitamyndun
Mjög sjaldgæfar	exem, roði, útbrot	ofsabjúgur (sem leiddi til dauða), lyfjaútbrot, eitrunarútbrot, ofsakláði	
Koma örsjaldan fyrir			ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, ofsakláði, húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni, ljósnæmi
Tíðni ekki þekkt			eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>			
Algengar			bólga í ökklum
Sjaldgæfar	liðverkir, vöðvakrampar (sinadrættir í fótleggjum), vöðvaverkir		
Mjög sjaldgæfar	bakverkir, verkir í útlimum (verkir í fótleggjum)	verkir í sinum (einkenni lík sinabólgu)	
<b>Nýru og þvagsfæri</b>			
Sjaldgæfar		skert nýrnastarfsemi,	truflanir á þvaglátum, tíð þvaglát



		þar með talin bráð nýrnabilun	
Mjög sjaldgæfar	næturþvagliát		
<b><i>Æxlunarferi og brjóst</i></b>			
Sjaldgæfar	ristruflanir		brjóstastækkun hjá karlmönnum
<b><i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i></b>			
Algengar	útlímabjúgur		
Sjaldgæfar	þróttleysi, brjóstverkur, þreyta, bjúgur		verkir
Mjög sjaldgæfar	lasleiki	inflúensulík veikindi	
<b><i>Rannsóknaniðurstöður</i></b>			
Sjaldgæfar	aukning lifrarendsíma	aukning á kreatíníni í blóði	þyngdaraukning, þyngdartap
Mjög sjaldgæfar	aukning þvagsýru í blóði	hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði, minnkun á blóðrauða	

<sup>1</sup>: aukaverkunin getur verið vegna tilviljunar eða tengd verkun sem er ekki enn þekkt

<sup>2</sup>: flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi/lifrarjúkdóma eftir markaðssetningu telmisartans komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessar aukaverkanir.

<sup>3</sup>: greint hefur verið frá tilvikum millivefslungnasjúkdóms (fyrst og fremst millivefslungnabólgu og rauðkyrningalungnabólgu (eosinophilic pneumonia)) eftir markaðssetningu telmisartans.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Gert er ráð fyrir að einkenni ofskömmunar líkist yfirdrífnum lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins. Gert er ráð fyrir að mest áberandi einkenni ofskömmunar telmisartans séu lágur blóðþrýstingur og hraðtaktur, en hægtaktur, sundl, aukning kreatíníns í sermi og bráð nýrnabilun hafa einnig verið skráð. Ofskömmun amlodipíns getur leitt til óhóflegrar útæðavíkkunar og hugsanlega hraðtaktur sem viðbragða við því. Greint hefur verið frá umtalsverðri og að öllum líkindum langvinnri lækkun blóðþrýstings sem leiddi til losts sem var banvænt.

### Meðferð

Hafa skal náði eftirlit með sjúklingnum og veita meðferð við einkennum sem og stuðningsmeðferð. Meðferðin fer eftir því hve langt er liðið frá inntöku lyfsins og því hve alvarleg einkennin eru. Mælt er með framköllun uppkastra og/eða magaskolun. Lyfjakol geta komið að gagni við meðferð ofskömmunar bæði telmisartans og amlodipíns.

Hafa skal reglulegt eftirlit með söltum og kreatíníni í sermi. Ef blóðþrýstingur fellur skal leggja sjúklinginn útaf og hafa hærra undir fótleggjum og gefa sölt og vökva án tafar. Veita skal stuðningsmeðferð.

Gagnlegt getur verið að gefa kalsíumglúkónat í bláæð til þess að vinna gegn áhrifum kalsíumgangaloka.

Magaskolon getur hjálpað í sumum tilvikum. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hefur verið sýnt fram á að notkun lyfjakola í allt að 2 klst. eftir gjöf á 10 mg af amlodipini dregur úr frásogshraða amlodipins. Telmisartan og amlodipin verða ekki fjarlægð með blóðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, angiótensín II blokkar og kalsíumgangalokar, ATC-flokkur: C09DB04.

Twynsta inniheldur tvö blóðþrýstingslækkandi lyf með mismunandi verkunarhátt sem lækka blóðþrýsting hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting: angiótensín II viðtakablokka, telmisartan, og tvíhýdrópýridín kalsíumgangaloka, amlodipin.

Samsetning þessara lyfja hefur samanlagða blóðþrýstingslækkandi verkun sem lækkar blóðþrýstinginn meira en hvort lyf fyrir sig.

Twynsta einu sinni á sólarhring veitir virka og stöðuga lækkun á blóðþrýstingi á sólarhringsskammtabilinu.

#### Telmisartan

Telmisartan er sértækur angiótensín II viðtakablokki (tegund AT<sub>1</sub>), sem er virkur eftir inntöku. Þekkt áhrif angiótensíns II eru tengd AT<sub>1</sub> undirflokki viðtaka sem telmisartan binst sterklega og hrindir angiótensíni II frá. Telmisartan hefur ekki að hluta til örvandi áhrif á AT<sub>1</sub> viðtakann. Telmisartan binst sértækt við AT<sub>1</sub> viðtakann. Bindingin er langtímabinding. Telmisartan hefur ekki sækni í aðra viðtaka, hvorki AT<sub>2</sub> né aðra minna skilgreinda AT viðtaka. Hlutverk þessara viðtaka er ekki þekkt né áhrif þeirra á hugsanlega oförvun af völdum angiótensíns II, en blóðþéttni þess eykst af völdum telmisartans. Aldósteróngildi í plasma lækka fyrir tilstilli telmisartans. Telmisartan hamlar ekki reníni í plasma hjá mönnum og blokkar ekki jónagöng. Telmisartan hamlar ekki angiótensín breytiensíminu (kínasa II), ensíminu sem einnig brýtur niður bradykinin. Því er ekki búist við því að það auki bradykininmiðlaðar aukaverkanir.

Hjá mönnum hamlar 80 mg skammtur af telmisartani angiótensín II miðlaðri blóðþrýstingshækkun nánast fullkomlega. Hömlunaráhrifin eru viðvarandi í sólarhring og eru mælanleg í allt að tvo sólarhringa.

Eftir fyrsta skammt af telmisartani koma blóðþrýstingslækkandi áhrifin smám saman fram innan 3 klukkustunda. Blóðþrýstingslækkunin nær yfirleitt hámarki 4 til 8 vikum eftir upphaf meðferðar og er viðvarandi meðan á langtímameðferð stendur.

Blóðþrýstingslækkandi áhrifin eru stöðug og til staðar í sólarhring eftir lyfjagjöf, þ.m.t. síðustu 4 klst. fyrir næsta skammt eins og sýnt hefur verið fram á með stöðugum blóðþrýstingsmælingum. Þetta er staðfest með því að hlutfall lægstu og hæstu mælingar er stöðugt yfir 80% eftir 40 mg og 80 mg skammta af telmisartani í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Tilhneiging til fylgni milli skammta og þess tíma sem tekur að ná upphafsgildum blóðþrýstings í slagbili er greinileg. Gögn um blóðþrýsting í lagbili stangast á hvað þetta varðar.

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkar telmisartan blóðþrýsting bæði í slagbili og lagbili án þess að hafa áhrif á hjartsláttarhraða. Enn á eftir að skilgreina hve stór þáttur þvagræsing og aukning útskilnaðar natríums er í blóðþrýstingslækkandi verkun lyfsins. Blóðþrýstingslækkandi verkun telmisartans er sambærileg við blóðþrýstingslækkandi verkun lyfja í öðrum flokkum blóðþrýstingslækkandi lyfja (sem sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum með samanburði telmisartans við amlodipin, atenolol, enalapril, hýdróklórtíazíð og lisinopril).

Ef meðferð með telmisartan er hætt skyndilega nær blóðþrýstingur yfirleitt þeim gildum sem hann var í fyrir meðferð á nokkrum dögum án skyndilegrar blóðþrýstingshækkunar.

Tíðni þurrs hósta var marktækt lægri hjá sjúklingum á meðferð með telmisartani en hjá þeim sem fengu ACE-blokka í klínískum rannsóknum þar sem gerður var beinn samanburður á þessum tveimur mismunandi blóðþrýstingslækkandi meðferðum.

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri.

VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

### Amlodipin

Amlodipin lokar fyrir innflæði kalsíumjóna og er í flokki tvíhýdrópýridína (lokar hægum kalsíumgöngum; kalsíumgangaloki) og hamlar flæði kalsíumjóna um frumuhimnuna í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, en það dregur úr mótstöðu í útæðum og þar með úr blóðþrýstingi. Niðurstöður rannsókna benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset tvíhýdrópýridíns og bindiset sem ekki binda tvíhýdrópýridín. Amlodipin er tiltölulega sértækt á æðar og hefur því meiri áhrif á vöðvafrumur í sléttum vöðvum í æðum en á hjartavöðvafrumur.

Hjá sjúklingum með háþrýsting hefur lyfjagjöf einu sinni á sólarhring klínískt marktæka blóðþrýstingslækkandi verkun, bæði í útafliggjandi og uppréttri stöðu, í heilan sólarhring. Vegna þess að verkun hefst rólega veldur gjöf amlodipins ekki skyndilegu blóðþrýstingsfalli. Hjá sjúklingum með háþrýsting og eðlilega nýrnastarfsemi leiddu meðferðarskammtar af amlodipini til minni mótstöðu í nýrnaæðum, aukins gaukulsíunarhraða og virks plasmaflæðis um nýru án breytinga á síunarhlutfalli eða próteina í þvagi.

Amlodipin hefur ekki verið sett í samband við nein óæskileg áhrif á efnaskipti eða breytingar á blóðfitum og má gefa það sjúklingum með astma, sykursýki og þvagsýrugigt.

Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun

Blóðaflfræðilegar rannsóknir og klínískar samanburðarrannsóknir byggðar á álagsprófum hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki II-IV hafa sýnt að amlodipin leiddi ekki til klínískrar versunar samkvæmt álagsþoli, útfallshlutfalli vinstri slegils og klínískum einkennum.

Samanburðarrannsókn með lyfleysu (PRAISE), sem gerð var til að meta sjúklinga með hjartabilun í NYHA-flokki III-IV sem fengu digoxin, þvagræsilyf og ACE-hemla sýndi að amlodipin leiddi ekki til aukinnar dánartíðni eða samanlagðrar dánartíðni og sjúkleika vegna hjartabilunar.

Við langtímaeftirfylgni hafði amlodipin engin áhrif á heildardánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma í samanburðarrannsókn á því og lyfleysu (PRAISE-2) hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki III og IV án klínískra einkenna eða hlutlægra greininga sem bentu til undirliggjandi blóðþurrðarsjúkdóms á stöðugum skömmtum af ACE-hemlum, digitalis og þvagræsilyfjum. Í þessum sama hópi tengdist amlodipin aukinni tíðni lungnabjúgs.

#### Telmisartan/amlodipin

Í 8 vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, þáttaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu á tveimur samhliða hópum sem tók til 1.461 sjúklings með allt frá vægum háþrýstingi til mikils háþrýstings (meðalþrýstingur í lagbili í stíjandi stöðu var  $\geq 95$  og  $\leq 119$  mmHg) leiddi meðferð, með hvorri skammtasamsetningu Twynsta sem var, til marktækt meiri lækkunar á blóðþrýstingi bæði í lagbili og slagbili og hærri tíðni stjórnar á blóðþrýstingi, en meðferð með hvoru lyfi fyrir sig.

Meðferð með Twynsta leiddi til skammtaháðrar lækkunar á blóðþrýstingi í slagbili/lagbili af meðferðarskömmum á öllu skammtabilinu. Lækkunin var -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) og -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Lækkun á blóðþrýstingi í lagbili  $< 90$  mmHg náðist hjá 71,6%, 74,8%, 82,1% og 85,3% sjúklinga í hverju tilviki fyrir sig. Gildin voru aðlöguð að grunnildum og landi.

Megnið af blóðþrýstingslækkuninni náðist innan 2 vikna frá upphafi meðferðar.

Í undirhópi 1.050 sjúklinga með miðlungsmikinn eða mikinn háþrýsting (lagbilsþrýstingur  $\geq 100$  mmHg) sýndu 32,7 – 51,8% nægilega svörun við einlyfjameðferð með annaðhvort telmisartani eða amlodipini. Meðalbreytingar sem fram komu á blóðþrýstingi í slagbili/lagbili af samsettri meðferð með 5 mg af amlodipini (-22,2/-17,2 mmHg með 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg með 80 mg/5 mg) voru sambærilegar eða meiri en þær breytingar sem komu fram með 10 mg af amlodipini (-21,0/-17,6 mmHg) og drógu einnig marktækt úr tíðni bjúgs (1,4% af 40 mg/5 mg; 0,5% af 80 mg/5 mg; 17,6% með 10 mg af amlodipini).

Sjálfvirkar blóðþrýstingsmælingar hjá undirhópi 562 sjúklinga á göngudeild staðfestu þær niðurstöður sem sáust við sólarhringsmælingar á slagbils- og lagbilsþrýstingi sem voru gerðar á sjúkrahúsi.

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virku lyfi og samhliða hópum fengu alls 1.097 sjúklingar með allt frá vægum til mikils háþrýstings, sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með 5 mg af amlodipini, Twynsta (40 mg/5 mg eða 80 mg/5 mg) eða amlodipin eitt sér (5 mg eða 10 mg). Eftir 8 vikna meðferð höfðu báðir styrkleikar samsetta lyfsins tölfræðilega marktæka yfirburði yfir báða styrkleika amlodipins einlyfjameðferðar í að lækka slagbils- og lagbilsþrýsting (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg með 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg á móti -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg með amlodipini 5 mg og 10 mg og hærri tíðni stjórnunar á blóðþrýstingi í lagbili samanborið við einlyfjameðferðirnar í hvoru tilviki fyrir sig (56,7%, 63,8% með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg á móti 42%, 56,7% með amlodipini 5 mg og 10 mg). Tíðni bjúgs var marktækt lægri með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg samanborið við amlodipin 10 mg (4,4% á móti 24,9% í hvoru tilviki fyrir sig).

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virku lyfi og samhliða hópum fengu alls 947 sjúklingar, með allt frá vægum til mikils háþrýstings, sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með 10 mg af amlodipini, Twynsta (40 mg/10 mg eða 80 mg/10 mg) eða amlodipin eitt sér (10 mg). Eftir 8 vikna meðferð höfðu báðir styrkleikar samsetta lyfsins tölfræðilega marktæka yfirburði yfir amlodipin einlyfjameðferð í að lækka lagbils- og slagbilsþrýsting (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg með 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg á móti -7,4/-6,5 mmHg með 10 mg af amlodipini) og hærri tíðni blóðþrýstings í lagbili innan eðlilegra marka samanborið við einlyfjameðferð (63,7%, 66,5% með 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg á móti 51,1% með 10 mg af amlodipini).

Í tveimur samsvarandi opnum langtímaeftirfylgnirannsóknnum sem stóðu í 6 mánuði til viðbótar hélst verkun Twynsta á rannsóknartímanum. Ennfremur kom í ljós að sumir sjúklinganna sem ekki fengu bestu mögulegu stjórn á blóðþrýstingi með Twynsta, 40 mg/10 mg, náðu meiri lækkun á blóðþrýstingi þegar skammturinn af Twynsta var aukinn í 80 mg/10 mg.

Heildartíðni aukaverkana af Twynsta í klínísku rannsóknunum var lág, en aðeins 12,7% sjúklinga á meðferð fengu aukaverkanir. Algengustu aukaverkanirnar voru útlímabjúgur og sundl, sjá einnig kafla 4.8. Skráðar aukaverkanir voru í samræmi við þær aukaverkanir sem búist var við m.t.t. öryggis notkunar telmisartans og amlodipins. Engar nýjar eða alvarlegri aukaverkanir komu fram. Tíðni bjúgs (útlímabjúgs, almenns bjúgs og bjúgs) var stöðugt minni hjá sjúklingum sem fengu Twynsta samanborett við sjúklinga sem fengu 10 mg af amlodipini. Í þáttuðu rannsókninni var tíðni bjúgs 1,3% með Twynsta 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8% með Twynsta 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4% með 10 mg af amlodipini. Hjá sjúklingum sem ekki náðu bestu mögulegu stjórn á blóðþrýstingi með 5 mg af amlodipini var tíðni bjúgs 4,4% með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9% með 10 mg af amlodipini.

Blóðþrýstingslækkandi verkun Twynsta var svipuð án tillits til aldurs og kyns og var einnig svipuð hjá sjúklingum með og án sykursýki.

Twynsta hefur ekki verið rannsakað hjá öðrum sjúklingahópum en sjúklingum með háan blóðþrýsting. Telmisartan hefur verið rannsakað í viðamikilli (large outcome study) rannsókn hjá 25.620 sjúklingum í mikill hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (ONTARGET). Amlodipin hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með langvinna stöðuga hjartaöng, hjartaöng vegna æðakrampa og kransæðasjúkdóm sem staðfestur hefur verið með æðamyndatöku.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Twynsta hjá öllum undirhópum barna við háþrýstingi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Lyfjahvörf lyfjasamsetningarinnar með staðlaðri skammtasamsetningu

Hraði og umfang frásogs Twynsta samsvarar aðgengi telmisartans og amlodipins þegar þau eru gefin í töflum hvort í sínu lagi.

### Frásog

Frásog telmisartans er hratt þó að magn þess sem frásogast sé breytilegt. Heildaraðgengi telmisartans er að meðaltali um 50%. Þegar telmisartan er tekið með mat er minnkun svæðisins undir plasmabéttni-tímaferli ( $AUC_{0-\infty}$ ) telmisartans á bilinu u.þ.b. 6% (40 mg skammtur) til u.þ.b. 19% (160 mg skammtur). Þremur klukkustundum eftir inntöku er plasmabéttni svipuð hvort sem telmisartan er tekið á fastandi maga eða með mat.

Eftir gjöf meðferðarskammta til inntöku frásogast amlodipin vel og næst hámarksblóðþéttni 6-12 klukkustundum eftir inntöku. Heildaraðgengi er áætlað á bilinu 64 til 80%. Aðgengi amlodipins er óháð máltíðum.

### Dreifing

Telmisartan er að stórum hluta bundið plasmapróteinum (> 99,5%), aðallega albúmini og alfa-1 sýru glýkópróteini. Sýnilegt dreifingarrúmmál við jafnvægi ( $V_{dss}$ ) er að meðaltali um það bil 500 l.

Dreifingarrúmmál amlodipins er um það bil 21 l/kg. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að um það bil 97,5% amlodipins í blóði er bundið plasmapróteinum hjá sjúklingum með háþrýsting.

### Umbrot

Telmisartan umbrotnar með samtengingu við glúkúróníð upprunalega lyfsins. Ekki hefur verið sýnt fram á neina lyfjafræðilega virkni samtengda umbrotsefnisins.

Amlodipin umbrotnar ítarlega í lifur (um það bil 90%) í óvirk umbrotsefni.

### Brotthvarf

Lyfjahvörf telmisartans einkennast af tvífasa niðurbroti með endanlegan helmingunartíma > 20 klukkustundir. Hámarksplasmaþéttni ( $C_{max}$ ) og að minna leyti AUC-gildi aukast með skammti, en þó ekki hlutfallslega. Ekkert bendir til klínískt mikilvægrar uppsöfnunar telmisartans þegar það er tekið í ráðlögðum skömmtum. Plasmaþéttni var hærri hjá konum en körlum án áhrifa á verkun sem máli skiptu.

Eftir inntöku (og eftir gjöf í bláæð) útskilst telmisartan nær eingöngu í hægðum, aðallega sem óbreytt efnasamband. Uppsafnaður útskilnaður í þvagi er < 1% af skammtinum. Heildarúthreinsun úr plasma ( $Cl_{tot}$ ) er mikil (um það bil 1.000 ml/mín.) samanborið við blóðflæði í lifur (um 1.500 ml/mín.).

Brotthvarf amlodipins úr plasma er tvífasa með endanlegan helmingunartíma um það bil 30 til 50 klst. sem samræmist lyfjagjöf einu sinni á sólarhring. Plasmaþéttni við jafnvægi næst eftir samfellda gjöf í 7-8 sólarhringa. Tíu prósent af upphaflegu amlodipini og 60% af umbrotsefnum amlodipins útskiljast í þvagi.

### Línulegt/ólínulegt samband

Ekki er búist við að sú litla minnkun sem verður á AUC fyrir telmisartan dragi úr verkun meðferðar. Ekkert línulegt sambengi er milli skammta og plasmaþéttni.  $C_{max}$  og í minna mæli AUC aukast en ekki hlutfallslega við skammta stærri en 40 mg.

Lyfjahvörf amlodipins eru línuleg.

### Börn (yngri en 18 ára)

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum.

### Kyn

Munur var á plasmaþéttni telmisartans og var  $C_{max}$  um það bil þrefalt hærra og AUC um það bil tvöfalt hærra hjá konum en körlum.

### Aldraðir

Lyfjahvörf telmisartans hjá öldruðum eru í engu frábrugðin því sem þau eru hjá yngri sjúklingum. Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipins í plasma er svipaður hjá öldruðum og hjá yngri einstaklingum. Hjá öldruðum er úthreinsun telmisartan heldur minni og þar af leiðir að AUC-gildi hækkar og helmingunartími útskilnaðar lengist.

### Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla og mjög mikla skerðingu á nýrnastarfsemi tvöfaldaðist plasmaþéttni telmisartans. Hins vegar var plasmaþéttni minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem voru í blóðskilun. Telmisartan er að miklu leyti bundið plasmapróteinum hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og er ekki hægt að fjarlægja það með blóðskilun. Helmingunartími útkilnaðar er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf amlodipins verða ekki fyrir marktækum breytingum vegna skertrar nýrnastarfsemi.

### Skert lifrarstarfsemi

Rannsóknir á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi sýndu allt að 100% aukningu á heildaraðgengi telmisartans. Helmingunartími útskilnaðar telmisartans er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi hafa minnkaða úthreinsun amlodipins og þar af leiðandi um það bil 40-60% aukningu á AUC.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Þar sem forklínískar upplýsingar um eiturverkanir telmisartans og amlodipins sýna að þær skarast ekki var ekki búist við auknum eiturverkunum af samsetningu lyfjanna. Þetta hefur verið staðfest með fremur langvarandi (13 vikna) rannsókn á eiturverkunum hjá rottum, þar sem skammtar sem voru 3,2/0,8; 10/2,5 og 40/10 mg/kg af telmisartani og amlodipini voru prófaðir.

Forklínískar upplýsingar sem eru fyrirliggjandi um hvort lyf í þessari lyfjasamsetningu með stöðluðum skömmtum fara hér á eftir.

#### Telmisartan

Í forklínískum rannsóknum ollu skammtar, sem gáfu sambærilega útsetningu fyrir lyfinu og verður á klínísku skammtabili, lækkun gilda fyrir rauð blóðkorn (fækkun rauðra blóðkorna, lækkun hemóglóbíns og lækkun blóðkornahlutfalls), breytingum á blóðflæði nýrna (hækkun BUN (blood urea nitrogen) og kreatínins), sem og hækkun kalíums í sermi hjá dýrum með eðlilegan blóðþrýsting. Hjá hundum varð víkkun og rýrnun á nýrnáþlum. Skemmdir á magaslímhúð (fleiddur, sár eða bólgur) sást einnig hjá rottum og hundum. Komið var í veg fyrir þessar lyfjamiðluðu aukaverkanir, sem þekktar eru úr forklínískum rannsóknum bæði á ACE-hemlum og angíótensín II viðtakahemlum, með gjöf saltvatns til drykkjar. Hjá báðum tegundum sást aukin renínvirkni í plasma og ofvöxtur/offjölgun „juxtglomerular“ frumna í nýrum. Þessar breytingar, sem einnig eru þekkt áhrif lyfja í flokki ACE-hemla og annarra angíótensín II viðtakahemla, virðast ekki vera klínískt mikilvægar. Engar skýrar vísbendingar um vansköpunarvaldandi áhrif komu fram, en við eitrunarskammtastærðir telmisartans sást áhrif á þroska eftir fæðingu afkvæma, svo sem minni líkamsþyngd og síðkomin opnun augna.

Ekkert benti til stökkbreytingarvaldandi áhrifa eða mikilvægra litningasundrandi áhrifa í *in vitro* rannsóknum og engar vísbendingar voru um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum.

#### Amlodipin

##### *Eiturverkanir á æxlun*

Æxlunarrannsóknir hjá rottum og músum sýndu seinkun á goti, aukna lengd gota og minnkaða lifun unga við skammta sem eru u.þ.b. 50 sinnum stærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn á grundvelli mg/kg.

##### *Skert frjósemi*

Engin áhrif komu fram á frjósemi hjá rottum sem fengu meðferð með amlodipin maleati til inntöku (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum sem voru allt að 10 mg af amlodipini/kg/sólarhring (u.þ.b. áttfaldur\* ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem er 10 mg/sólarhring á grundvelli mg/m<sup>2</sup>).

Í annarri rannsókn á rottum, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besílat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, kom í ljós minnkun á eggbúsörvandi hormóni og testósteróni í plasma ásamt minnkaðri þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

##### *Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif*

Rottur og mýs sem fengu amlodipin með fæði í tvö ár, í þéttni sem reiknuð var til að gefa dagskammta sem námu 0,5; 1,25 og 2,5 mg/kg/sólarhring, sýndu engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif. Stærsti skammturinn (ráðlagður klínískur hámarksskammtur hjá músum og tvöfaldur\* ráðlagður klínískur hámarksskammtur hjá rottum sem er 10 mg á grundvelli mg/m<sup>2</sup>) var nálægt þolanlegum hámarksskammti hjá músum en ekki hjá rottum.

Rannsóknir á stökkbreytingum sýndu engin lyfjatengd áhrif á gen eða litninga.

\*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Vatnsfrí kísilkvoða  
Brilliant blue FCF (E 133)  
Svart járnoxíð (E172)  
Gult járnoxíð (E172)  
Magnesíumsterat  
Maíssterkja  
Meglúmín  
Örkristallaður sellulósi  
Póvídón K25  
Forgelatíneruð sterkja (framleidd úr maíssterkju)  
Natríumhýdroxíð  
Sorbitól (E420)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.  
Töflurnar á einungis að taka úr þynnunum rétt fyrir inntöku.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Ál/álþynnur (PA/Al/PVC/Al) í öskju sem inniheldur 14, 28, 56, 98 töflur eða ál/ál rifgataðar stakskammtaþynnur (PA/Al/PVC/Al) í öskju sem inniheldur 30 x 1, 90 x 1 og fjölpakkningar með 360 (4 þökkum með 90 x 1) töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/10/648/008 (14 töflur)  
EU/1/10/648/009 (28 töflur)  
EU/1/10/648/010 (30 x 1 tafla)



EU/1/10/648/011 (56 töflur)  
EU/1/10/648/012 (90 x 1 tafla)  
EU/1/10/648/013 (98 töflur)  
EU/1/10/648/014 (360 (4 x 90 x 1) töflur)

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. október 2010  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. ágúst 2015

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Twynsta 80 mg/5 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 5 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 337,28 mg af sorbitoli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla

Bláar og hvítar sporöskjulaga tveggja laga töflur u.þ.b. 16 mm á lengd með áþrykktu vörunúmerinu A3 og merki fyrirtækisins á hvíta laginu.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð við frumkomnum háþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum:

Viðbótarmeðferð

Twynsta 80 mg/5 mg er ætlað fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með Twynsta 40 mg/5 mg.

Skipt um meðferð

Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið telmisartan og amlodipin í sitt hvorri töflunni geta í staðinn fengið Twynsta töflur sem innihalda sömu skammta.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af þessu lyfi er ein tafla á sólarhring.

Ráðlagður hámarksskammtur er ein tafla 80 mg telmisartan/10 mg amlodipin á sólarhring. Þetta lyf er ætlað til langtímameðferðar.

Samhliða notkun amlodipins og greipaldins eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð þar sem aðgengi amlodipins getur aukist hjá sumum sjúklingum og getur orsakað aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif (sjá kafla 4.5).

Viðbótarmeðferð

Twynsta 80 mg/5 mg má gefa sjúklingum þegar ekki næst fullnægjandi stjórnun á blóðþrýstingi með Twynsta 40 mg/5 mg.

Mælt er með að aðlaga skammta af hvoru lyfi fyrir sig (þ.e. amlodipini og telmisartani) áður en breytt er í samsettu meðferðina. Íhuga má að skipta beint út einlyfjameðferð í samsetta meðferð þegar það er klínískt viðeigandi.

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með 10 mg af amlodipini og fá skammtatakmarkandi aukaverkanir eins og þjúg, má skipta yfir á Twynsta 40 mg/5 mg einu sinni á sólarhring, þ.e. minnka skammtinn af amlodipini án þess að draga úr þeirri blóðþrýstingslækkandi heildarsvörun sem gert er ráð fyrir.

#### Skípt um meðferð

Sjúklingar sem fá telmisartan og amlodipin hvort í sinni töflunni geta í staðinn tekið Twynsta töflur sem innihalda sömu skammta af hvoru lyfi í einni töflu einu sinni á sólarhring.

#### Aldraðir (> 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða sjúklinga. Litlar upplýsingar liggja fyrir um mjög aldraða sjúklinga.

Mælt er með því að aldraðir fái hefðbundinn skammt af amlodipini, en gæta skal varúðar við aukningu skammta (sjá kafla 4.4).

#### Skert nýrnastarfsemi

Takmörkuð reynsla er fyrirbyggjandi hjá sjúklingum með mjög skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum á blóðskilun. Gæta skal varúðar þegar telmisartan/amlodipin er notað hjá þeim sjúklingum því amlodipin og telmisartan skiljast ekki út með blóðskilun (sjá einnig kafla 4.4).

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

#### Skert lifrarstarfsemi

Twynsta má ekki gefa sjúklingum með mjög skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Gæta skal varúðar þegar telmisartan/amlodipin er gefið sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Skammturinn af telmisartan á ekki að fara yfir 40 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4).

#### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun telmisartans/amlodipins hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Twynsta má taka með eða án matar. Mælt er með því að taka Twynsta inn með vökva.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnunum, tvíhýdrópýridínafleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Meðganga á öðrum eða síðasta þriðjungi (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Gallteppusjúkdómar eða mjög skert lifrarstarfsemi
- Lost (þar á meðal hjartalost)
- Hindrun á flæði úr vinstri slegli (þ.e. ósæðarlokuprengsli á háu stigi)
- Blóðaflræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep

Ekki má nota telmisartan/amlodipin samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð sem rannsóknir hafa sýnt að er örugg á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3. og 4.6).

### Skert lifrarstarfsemi

Telmisartan skilst aðallega út í galli. Búast má við minnkaðri úthreinsun telmisartans hjá sjúklingum með gallteppusjúkdóma eða skerta lifrarstarfsemi.

Helmingunartími amlodipíns er lengdur og AUC-gildi eru hærri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi; skammtaleiðbeiningar liggja ekki fyrir. Því skal hefja gjöf amlodipíns á neðri enda skammtabilsins og gæta skal varúðar, bæði við upphaf meðferðar og þegar skammturinn er aukinn. Telmisartan/amlodipín skal því nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

### Nýrnaæðaháþrýstingur

Aukin hættu er á mjög lágum blóðþrýstingi og skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem hafa þrængsli í báðum nýrnaslagæðum eða hafa aðeins eitt starfhæft nýra og þrængsli í nýrnaslagæð þess, ef þeir fá meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið.

### Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Þegar telmisartan/amlodipín er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum og kreatíníni í sermi. Engin reynsla er af notkun telmisartans/amlodipíns hjá sjúklingum sem nýlega hafa fengið ígrætt nýra. Telmisartan og amlodipín skiljast ekki út með blóðskilun.

### Minnkað blóðrúmmál í æðum

Einkenni blóðþrýstingsfalls geta komið fram, einkum eftir fyrsta skammt, hjá sjúklingum með vökva- og/eða natríumskort, t.d. vegna öflugrar þvagræsilyfjameðferðar, natríumsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta. Leiðréttu skal vökva- og/eða natríumskort áður en telmisartan er gefið. Ef blóðþrýstingsfall verður meðan á meðferð með telmisartani/amlodipíni stendur skal leggja sjúklinginn útaf og, ef nauðsynlegt er, gefa jafnþrýstna saltlausn í æð. Meðferð má halda áfram þegar blóðþrýstingur er orðinn stöðugur.

### Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

### Aðrir sjúkdómar sem valda örvun renín-angiótensín-aldósterónkerfisins

Hjá sjúklingum, þar sem vöðvaspenna í æðaveggjum og starfsemi nýrna eru fyrst og fremst háð virkni renín-angiótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með mikla hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þ.m.t. þrængsli í nýrnaslagæðum), hefur meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengt skyndilegum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, minnkuðum þvaglátum og í mjög sjaldgæfum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.8).

### Aldósterónheilkenni (primary aldosteronism)

Sjúklingar með aldósterónheilkenni svara almennt ekki meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem verka með hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu. Því er ekki mælt með notkun telmisartans.

### Ósæðar- og míturlokupþrængsli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem eru með ósæðar- eða míturlokupþrængsli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

### Hvikul hjartaöng, brátt hjartadrep

Engar upplýsingar liggja fyrir til stuðnings notkunar telmisartans/amlodipins við hvikulli hjartaöng, þegar hjartadrep á sér stað, eða innan mánaðar frá hjartadrepi.

### Sjúklingar með hjartabilun

Í langtímasamanburðarrannsókn með lyfleysu á amlodipini hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (NYHA flokkur III og IV) var oftast tilkynnt um lungnabjúg hjá hópnum sem fékk amlodipin heldur en hjá lyfleysuhópnum (sjá kafla 5.1). Því skal meðhöndla sjúklinga með hjartabilun með varúð. Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, þar á meðal amlodipins, hjá sjúklingum með hjartabilun þar sem þeir geta aukið hættu á hjarta- og æðatilvikum og dauðsföllum.

### Sjúklingar með sykursýki sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum

Hjá þessum sjúklingum getur blóðsykursfall átt sér stað við meðferð með telmisartani. Þess vegna skal ihuga að hafa viðeigandi eftirlit með blóðsykri hjá þessum sjúklingum og aðlaga skammta af insúlíni eða sykursýkislyfjum eftir þörfum þegar við á.

### Blóðkalíumhækkun

Notkun lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið getur valdið blóðkalíumhækkun. Blóðkalíumhækkun getur verið lífshættuleg hjá öldruðum, sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sjúklingum með sykursýki, sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem geta aukið blóðþéttni kalíums og/eða sjúklingum með annað samhliða sjúkdómsástand.

Áður en samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið er ihuguð skal meta ávinnings/áhættuhlutfallið.

Helstu áhættuþættir blóðkalíumhækkunar sem hafa þarf í huga eru:

- Sykursýki, skert nýrnastarfsemi og aldur (> 70 ár)
- Samsett meðferð með einu öðru eða fleiri lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið og/eða kalíumuppbót. Lyf eða lyfjaflokkar sem geta valdið blóðkalíumhækkun eru saltlíki sem innihalda kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf, ACE-hemlar, angiótensín II blokkar, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf, þ.m.t. sértækir COX-2 hemlar), heparín, ónæmisbælandi lyf (cyclosporin eða tacrolimus) og trimetoprim.
- Samhliða sjúkdómsástand, sérstaklega vökvaskortur, bráð hjartabilun, efnaskiptablóðsýring, versnun nýrnastarfsemi, skyndileg versnun á ástandi nýrna (t.d. vegna smitsjúkdóma), frumulýsa (t.d. bráð blóðþurrð í útlím, rákvöðvalýsa eða miklir áverkar).

Fylgjast skal náið með kalíumþéttni í sermi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.5).

### Aldraðir

Gæta skal varúðar við aukningu á skammti amlodipins hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

### Sorbitól

Lyfið inniheldur 337,28 mg af sorbitóli í hverri töflu.

Sorbitól breytist í frúktósa. Ekki er mælt með að sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol noti Twynsta.

### Natríum

Hver tafla inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaus.

### Annað

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf getur of mikil lækkun blóðþrýstings hjá sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóma í hjartavöðva eða blóðþurrðarsjúkdóma í hjarta- og æðum leitt til hjartadreps eða heilablóðfalls.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Engar milliverkanir milli lyfjanna tveggja í þessari lyfjasamsetningu með stöðluðum skömmtum hafa komið fram í klínískum rannsóknum.

Milliverkanir sem tengjast þessari lyfjasamsetningu  
Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Atriði sem hafa skal í huga við samhliða notkun

*Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf*

Blóðþrýstingslækkandi áhrif telmisartans/amlodipins geta aukist við samhliða notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

*Lyf sem gætu haft blóðþrýstingslækkandi verkun*

Með hliðsjón af lyfjafræðilegum eiginleikum má búast við að eftirfarandi lyf geti aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif allra blóðþrýstingslækkandi lyfja, þ.á m. þessa lyfs, t.d. baclofen, amifostin, geðrofslyf og þunglyndislyf. Blóðþrýstingsfall í uppréttri stöðu getur einnig versnað af áfengisnotkun.

*Barksterar (til inntöku)*

Draga úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Milliverkanir sem tengjast telmisartani

Ekki er mælt með samhliða notkun

*Kalíumsparandi þvagræsilyf eða kalíumuppþót*

Angiotensín II viðtakablokkar, svo sem telmisartan, draga úr kalíumtapi af völdum þvagræsilyfja. Kalíumsparandi þvagræsilyf, t.d. spironolakton, eplerenon, triamteren og amilorid, kalíumuppþót og saltlíki sem innihalda kalíum, geta leitt til marktækrar aukningar á kalíum í sermi. Ef ábending er fyrir samhliða notkun þeirra vegna staðfestrar kalíumlækkunar, skal nota þau með varúð og hafa náð eftirlit með kalíumþéttni í sermi.

*Lítíum*

Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á lítíumþéttni í sermi og eitrunum vegna samhliða meðferðar með lítíum og ACE-hemlum, og einnig með angíótensín II blokkum, þ.m.t. telmisartani. Ef nauðsynlegt reynist að nota slíka samsetningu er mælt með nákvæmu eftirliti með þéttni lítíums í sermi.

*Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf með verkun á renín-angíótensín-aldósterónkerfið*

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

*Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)*

Bólgueyðandi gigtarlyf (þ.e. acetýlsalicýlsýra í bólgueyðandi skömmtum, COX-2 hemlar og ósértæk bólgueyðandi gigtarlyf) geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum angíótensín II blokka. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingum með vökvaskort og öldruðum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi) getur samtímis gjöf angíótensín II blokka og lyfja sem hamla cýklóoxýgenasa leitt til enn frekari skerðingar á nýrnastarfsemi, þ.m.t. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar sem yfirleitt er afturkræf. Því skal gæta varúðar við samtímis gjöf þessara lyfja, sérstaklega hjá öldruðum. Gæta skal að nægilegri vökvaneyslu hjá sjúklingum og huga að eftirliti með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og með reglulegu millibili eftir það.

### *Ramipril*

Í einni rannsókn leiddi samtímis gjöf telmisartans og ramiprils til allt að 2,5-faldrar aukningar á  $AUC_{0-24}$  og  $C_{max}$  ramiprils og ramiprilats. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki ljóst.

### Hafa skal samhliða notkun í huga

#### *Digoxín*

Þegar telmisartan var gefið samhliða digoxíni, kom fram hækkun á miðgildum hámarksplasmabéttni (49%) og lágmarksþéttni (20%) digoxíns. Þegar meðferð með telmisartani er hafin, aðlöguð eða stöðvuð skal hafa eftirlit með digoxínþéttni til að viðhalda þéttni innan meðferðarbils.

### Milliverkanir sem tengjast amlodipini

#### Gæta skal varúðar við samhliða notkun

#### *CYP3A4-hemlar*

Samhliða notkun amlodipins og öflugra eða miðlungs öflugra CYP3A4-hemla (próteasahemla, azól sveppalyfja, makrólíða eins og erytrómýcíns eða klaritromýsíns, verapamils eða diltiazems) getur valdið verulegri aukningu á útsetningu fyrir amlodipini sem leiðir til aukinnar hættu á lágþrýstingi. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meira áberandi hjá öldruðum. Því kann að vera þörf á klínísku eftirliti og skammtaaðlögun.

#### *CYP3A4-virkjar*

Við samhliða gjöf með þekktum CYP3A4-virkjum, getur plasmabéttni amlodipins verið breytileg. Því skal hafa eftirlit með blóðþrýstingi og athuga skammtafyrirmæli bæði á meðan og eftir samhliða gjöf, einkum með öflugum CYP3A4-virkjum (t.d. rifampicíni, hypericum perforatum (jóhannesarjurt)).

#### *Dantrólen (innrennsli)*

Hjá dýrum hefur banvænt sleglatif og hjartalost vegna blóðkalíumhækkunar komið fram eftir gjöf verapamils og gjöf dantrólens í bláæð. Vegna hættu á blóðkalíumhækkun er mælt með því að forðast samhliða notkun kalsíumgangaloka eins og amlodipins hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir illkynja ofhita (malignant hyperthermia) og við meðferð á illkynja ofhita.

#### *Greipaldin og greipaldinsafi*

Gjöf Twynsta með greipaldini eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð þar sem aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum og getur orsakað aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif.

### Hafa skal samhliða notkun í huga

#### *Tacrolimus*

Hætta er á aukinni blóðþéttni tacrolimus þegar það er gefið samhliða amlodipini en lyfjahvarfafræðilegur verkunarmáti þessarar milliverkunar er ekki að fullu skilinn. Þegar amlodipin er gefið sjúklingum sem eru á meðferð með tacrolimus þarf að fylgjast með blóðþéttni tacrolimus og aðlaga skammta ef við á til að forðast eituhrif tacrolimus.

#### *Cyclosporin*

Engar rannsóknir á lyfjamilliverkunum með cyclosporini og amlodipini hafa verið gerðar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eða öðrum hópum að undanskildum sjúklingum sem hafa gengist undir nýrnaígræðslu, þar sem aukning á breytilegri lágmarksþéttni cyclosporins kom fram (meðaltal 0% - 40%). Huga skal að eftirliti með þéttni cyclosporins hjá sjúklingum sem gengist hafa undir nýrnaígræðslu og fá amlodipin, og minnka skal cyclosporin skammta eftir þörfum.

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

mTOR hemlar eins og sirolimus, temsirolimus og everolimus eru hvarfefni CYP3A. Amlodipin er veikur CYP3A hemill. Amlodipin getur aukið útsetningu fyrir mTOR hemlum við samhliða notkun mTOR hemla.

### *Simvastatin*

Samtímis gjöf á endurteknum 10 mg skömmtum af amlodipini með 80 mg simvastatini leiddi til hækkunar á útsetningu fyrir simvastatini um allt að 77% samanborið við simvastatin eitt og sér. Þess vegna skal takmarka skammta simvastatins við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum sem fá amlodipin.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun telmisartans/amlodipins á meðgöngu. Dýrarannsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa ekki verið gerðar fyrir telmisartan/amlodipin.

### *Telmisartan*

Ekki er mælt með notkun angiotensín II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiotensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Dýrarannsóknir á telmisartani hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um hættu af notkun angiotensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir á aðra blóðþrýstinglækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi notkunar á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiotensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiotensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstinglækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angiotensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu hefur eiturverkanir á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og eiturverkanir á nýbura (nýrnabilun, lágur blóðþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angiotensín II blokkar hafa verið notaðir á tveimur síðari þriðjungum meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angiotensín II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### *Amlodipin*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi amlodipins á meðgöngu.

Í dýrarannsóknunum komu fram eiturverkanir á æxlun við gjöf á stórum skömmtum (sjá kafla 5.3).

### Brjóstgjöf

Amlodipin skilst út í brjóstamjólk. Hlutfallið af skammti móður sem barnið fær með brjóstamjólki hefur verið áætlað að liggja á millifjórðungsbilinu 3-7%, að hámarki 15%. Áhrif amlodipins á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt.

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun telmisartans meðan á brjóstgjöf stendur, er ekki mælt með notkun telmisartans/amlodipins. Önnur meðferð, þar sem öryggi notkunar meðan á brjóstgjöf stendur er betur þekkt, er ákjósanlegri, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

### Frjósemi

Engin gögn úr samanburðarrannsóknum með staðlaða skammtasamsetningu eða öðru hvoru lyfinu eru fyrirbyggjandi.

Sérstakar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun þar sem telmisartan og amlodipin eru notuð samhliða hafa ekki verið gerðar.

Í forklínískum rannsóknum hafa ekki komið fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum telmisartans.



Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar á höfði sæðisfrumna hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar upplýsingar eru ófullnægjandi hvað varðar hugsanleg áhrif amlodipíns á frjósemi. Í einni rannsókn á rottum komu fram aukaverkanir á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Twynsta hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að þeir gætu fengið aukaverkanir svo sem yfirlíð, svefnhöfuga, sundl eða svima meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Því skal gæta varúðar við akstur og notkun véla. Ef sjúklingar fá þessar aukaverkanir skulu þeir forðast mögulega hættuleg verkefni svo sem að aka og nota vélar.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt á öryggisþáttum

Algengustu aukaverkanirnar eru sundl og útlímabjúgur. Alvarleg yfirlíð geta í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fyrir (færri en 1 tilfelli af 1.000 sjúklingum).

Aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá af öðru hvoru lyfinu (telmisartani eða amlodipíni) geta hugsanlega einnig átt við um Twynsta, jafnvel þó að þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins.

##### Samantekt á aukaverkunum

Öryggi notkunar Twynsta og hve vel það þolist hefur verið metið í fimm klínískum samanburðarrannsóknum sem tóku til fleiri en 3.500 sjúklinga. Fleiri en 2.500 þeirra fengu telmisartan í samsettri meðferð með amlodipíni.

Aukaverkanir hafa verið flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt:  
mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Twynsta	Telmissartan	Amlodipin
<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</b>			
Sjaldgæfar		sýking í efri hluta öndunarfæra, þar með talin kokbólga og skútabólga, þvagfærasýking, þar með talin blöðrubólga	
Mjög sjaldgæfar	blöðrubólga	blóðsýking, þar með talin blóðsýking sem leitt getur til dauða <sup>1</sup>	
<b>Blóð og eitlar</b>			
Sjaldgæfar		blóðleysi	
Mjög sjaldgæfar		blóðflagnafæð, eosínfíklafjöld	
Koma örsjaldan fyrir			hvítkornafæð, blóðflagnafæð
<b>Ónæmiskerfi</b>			
Sjaldgæfar		ofnæmi, bráðaofnæmisviðbrögð	
Mjög sjaldgæfar			ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>			
Sjaldgæfar		blóðkalíumhækkun	
Mjög sjaldgæfar		blóðsykurslækkun (hjá sjúklingum með sykursýki)	
Koma örsjaldan fyrir			blóðsykurshækkun
<b>Geðræn vandamál</b>			
Sjaldgæfar			geðsveiflur
Mjög sjaldgæfar	þunglyndi, kvíði, svefnleysi		rugl
<b>Taugakerfi</b>			
Algengar	sundl		
Sjaldgæfar	svefnhöfgi, mígreni, höfuðverkur, húðskynstruflanir		
Mjög sjaldgæfar	yfirlið, úttaugakvilli,		

	skert húðskyn, bragðskynstruflanir, skjálfti		
Koma örsjaldan fyrir			utanstrýtuheilkenni, ofstæling
<b>Augu</b>			
Algengar			sjóntruflanir (þ.m.t. tvísýni)
Sjaldgæfar			sjónskerðing
Mjög sjaldgæfar		sjóntruflanir	
<b>Eyru og vöfundarhús</b>			
Sjaldgæfar	svimi		eyrnasuð
<b>Hjarta</b>			
Sjaldgæfar	hægtaktur, hjartsláttarónot		
Mjög sjaldgæfar		hraðtaktur	
Koma örsjaldan fyrir			hjartadrep, hjartsláttaróregla, sleglahraðsláttur, gáttatif
<b>Æðar</b>			
Sjaldgæfar	lágur blóðþrýstingur, stöðubundinn lág- þrýstingur, andlitsroði		
Koma örsjaldan fyrir			æðabólga
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>			
Sjaldgæfar	hósti	mæði	mæði, nefslímhúðarbólga
Koma örsjaldan fyrir	millivefslungna- sjúkdómur <sup>3</sup>		
<b>Meltingarfæri</b>			
Algengar			breyttar hægðavenjur (þ.m.t. niðurgangur og hægðatregða)
Sjaldgæfar	kviðverkir, niðurgangur, ógleði	uppþemba	

Mjög sjaldgæfar	uppköst, ofvöxtur í tannholdi, meltingartruflanir, munnþurrkur	magaóþægindi	
Koma örsjaldan fyrir			brísbólga, magabólga
<b>Lifur og gall</b>			
Mjög sjaldgæfar		óeðlileg lifrarstarfsemi, lifrarkvilli <sup>2</sup>	
Koma örsjaldan fyrir			lifrabólga, gula, hækkun lifrarensíma (yfirleitt í samræmi við galleppu)
<b>Húð og undirhúð</b>			
Sjaldgæfar	kláði	óhófleg svitamyndun	hárlos, purpuri, litabreytingar í húð, óhófleg svitamyndun
Mjög sjaldgæfar	exem, roði, útbrot	ofsabjúgur (sem leiddi til dauða), lyfjaútbrot, eitrunarútbrot, ofsakláði	
Koma örsjaldan fyrir			ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, ofsakláði, húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni, ljósnæmi
Tíðni ekki þekkt			eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>			
Algengar			bólga í ökklum
Sjaldgæfar	liðverkir, vöðvakrampar (sinadrættir í fótleggjum), vöðvaverkir		
Mjög sjaldgæfar	bakverkir, verkir í útlimum (verkir í fótleggjum)	verkir í sinum (einkenni lík sinabólgu)	
<b>Nýru og þvagsfæri</b>			
Sjaldgæfar		skert nýrnastarfsemi,	truflanir á þvaglátum, tíð þvaglát

		þar með talin bráð nýrnabilun	
Mjög sjaldgæfar	næturþvagliát		
<b><i>Æxlunarferi og brjóst</i></b>			
Sjaldgæfar	ristruflanir		brjóstastækkun hjá karlmönnum
<b><i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i></b>			
Algengar	útlímabjúgur		
Sjaldgæfar	þróttleysi, brjóstverkur, þreyta, bjúgur		verkir
Mjög sjaldgæfar	lasleiki	inflúensulík veikindi	
<b><i>Rannsóknaniðurstöður</i></b>			
Sjaldgæfar	aukning lifrarendsíma	aukning á kreatíníni í blóði	þyngdaraukning, þyngdartap
Mjög sjaldgæfar	aukning þvagsýru í blóði	hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði, minnkun á blóðrauða	

<sup>1</sup>: aukaverkunin getur verið vegna tilviljunar eða tengd verkun sem er ekki enn þekkt

<sup>2</sup>: flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi/lifrarjúkdóma eftir markaðssetningu telmisartans komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessar aukaverkanir.

<sup>3</sup>: greint hefur verið frá tilvikum millivefslungnasjúkdóms (fyrst og fremst millivefslungnabólgu og rauðkyrningalungnabólgu (eosinophilic pneumonia)) eftir markaðssetningu telmisartans.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Gert er ráð fyrir að einkenni ofskömmunar líkist yfirdrifnum lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins. Gert er ráð fyrir að mest áberandi einkenni ofskömmunar telmisartans séu lágur blóðþrýstingur og hraðtaktur, en hægtaktur, sundl, aukning kreatíníns í sermi og bráð nýrnabilun hafa einnig verið skráð. Ofskömmun amlodipíns getur leitt til óhóflegrar útæðavíkkunar og hugsanlega hraðtaktur sem viðbragða við því. Greint hefur verið frá umtalsverðri og að öllum líkindum langvinnri lækkun blóðþrýstings sem leiddi til losts sem var banvænt.

### Meðferð

Hafa skal náði eftirlit með sjúklingnum og veita meðferð við einkennum sem og stuðningsmeðferð. Meðferðin fer eftir því hve langt er liðið frá inntöku lyfsins og því hve alvarleg einkennin eru. Mælt er með framköllun uppkasta og/eða magaskolun. Lyfjakol geta komið að gagni við meðferð ofskömmunar bæði telmisartans og amlodipíns.

Hafa skal reglulegt eftirlit með söltum og kreatíníni í sermi. Ef blóðþrýstingur fellur skal leggja sjúklinginn útaf og hafa hærra undir fótleggjum og gefa sölt og vökva án tafar. Veita skal stuðningsmeðferð.

Gagnlegt getur verið að gefa kalsíumglúkónat í bláæð til þess að vinna gegn áhrifum kalsíumgangaloka.

Magaskolon getur hjálpað í sumum tilvikum. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hefur verið sýnt fram á að notkun lyfjakola í allt að 2 klst. eftir gjöf á 10 mg af amlodipini dregur úr frásogshraða amlodipins. Telmisartan og amlodipin verða ekki fjarlægð með blóðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, angiótensín II blokkar og kalsíumgangalokar, ATC-flokkur: C09DB04.

Twynsta inniheldur tvö blóðþrýstingslækkandi lyf með mismunandi verkunarhátt sem lækka blóðþrýsting hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting: angiótensín II viðtakablokka, telmisartan, og tvíhýdrópýridín kalsíumgangaloka, amlodipin.

Samsetning þessara lyfja hefur samanlagða blóðþrýstingslækkandi verkun sem lækkar blóðþrýstinginn meira en hvort lyf fyrir sig.

Twynsta einu sinni á sólarhring veitir virka og stöðuga lækkun á blóðþrýstingi á sólarhringsskammtabilinu.

#### Telmisartan

Telmisartan er sértækur angiótensín II viðtakablokki (tegund AT<sub>1</sub>), sem er virkur eftir inntöku. Þekkt áhrif angiótensíns II eru tengd AT<sub>1</sub> undirflokki viðtaka sem telmisartan binst sterklega og hrindir angiótensíni II frá. Telmisartan hefur ekki að hluta til örvandi áhrif á AT<sub>1</sub> viðtakann. Telmisartan binst sértækt við AT<sub>1</sub> viðtakann. Bindingin er langtímabinding. Telmisartan hefur ekki sækni í aðra viðtaka, hvorki AT<sub>2</sub> né aðra minna skilgreinda AT viðtaka. Hlutverk þessara viðtaka er ekki þekkt né áhrif þeirra á hugsanlega oförvun af völdum angiótensíns II, en blóðþéttni þess eykst af völdum telmisartans. Aldósteróngildi í plasma lækka fyrir tilstilli telmisartans. Telmisartan hamlar ekki reníni í plasma hjá mönnum og blokkar ekki jónagöng. Telmisartan hamlar ekki angiótensín breytiensíminu (kínasa II), ensíminu sem einnig brýtur niður bradykinin. Því er ekki búist við því að það auki bradykininmiðlaðar aukaverkanir.

Hjá mönnum hamlar 80 mg skammtur af telmisartani angiótensín II miðlaðri blóðþrýstingshækkun nánast fullkomlega. Hömlunaráhrifin eru viðvarandi í sólarhring og eru mælanleg í allt að tvo sólarhringa.

Eftir fyrsta skammt af telmisartani koma blóðþrýstingslækkandi áhrifin smám saman fram innan 3 klukkustunda. Blóðþrýstingslækkunin nær yfirleitt hámarki 4 til 8 vikum eftir upphaf meðferðar og er viðvarandi meðan á langtímameðferð stendur.

Blóðþrýstingslækkandi áhrifin eru stöðug og til staðar í sólarhring eftir lyfjagjöf, þ.m.t. síðustu 4 klst. fyrir næsta skammt eins og sýnt hefur verið fram á með stöðugum blóðþrýstingsmælingum. Þetta er staðfest með því að hlutfall lægstu og hæstu mælingar er stöðugt yfir 80% eftir 40 mg og 80 mg skammta af telmisartani í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Tilhneiging til fylgni milli skammta og þess tíma sem tekur að ná upphafsgildum blóðþrýstings í slagbili er greinileg. Gögn um blóðþrýsting í lagbili stangast á hvað þetta varðar.

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkar telmisartan blóðþrýsting bæði í slagbili og lagbili án þess að hafa áhrif á hjartsláttarhraða. Enn á eftir að skilgreina hve stór þáttur þvagæsing og aukning útskilnaðar natríums er í blóðþrýstingslækkandi verkun lyfsins. Blóðþrýstingslækkandi verkun telmisartans er sambærileg við blóðþrýstingslækkandi verkun lyfja í öðrum flokkum blóðþrýstingslækkandi lyfja (sem sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum með samanburði telmisartans við amlodipin, atenolol, enalapril, hýdróklórtíazíð og lisinopril).

Ef meðferð með telmisartan er hætt skyndilega nær blóðþrýstingur yfirleitt þeim gildum sem hann var í fyrir meðferð á nokkrum dögum án skyndilegrar blóðþrýstingshækkunar.

Tíðni þurrs hósta var marktækt lægri hjá sjúklingum á meðferð með telmisartani en hjá þeim sem fengu ACE-blokka í klínískum rannsóknum þar sem gerður var beinn samanburður á þessum tveimur mismunandi blóðþrýstingslækkandi meðferðum.

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri.

VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

### Amlodipin

Amlodipin lokar fyrir innflæði kalsíumjóna og er í flokki tvíhýdrópýridína (lokar hægum kalsíumgöngum; kalsíumgangaloki) og hamlar flæði kalsíumjóna um frumuhimnuna í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, en það dregur úr mótstöðu í útæðum og þar með úr blóðþrýstingi. Niðurstöður rannsókna benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset tvíhýdrópýridíns og bindiset sem ekki binda tvíhýdrópýridín. Amlodipin er tiltölulega sértækt á æðar og hefur því meiri áhrif á vöðvafrumur í sléttum vöðvum í æðum en á hjartavöðvafrumur.

Hjá sjúklingum með háþrýsting hefur lyfjagjöf einu sinni á sólarhring klínískt marktæka blóðþrýstingslækkandi verkun, bæði í útafliggjandi og uppréttri stöðu, í heilan sólarhring. Vegna þess að verkun hefst rólega veldur gjöf amlodipins ekki skyndilegu blóðþrýstingsfalli. Hjá sjúklingum með háþrýsting og eðlilega nýrnastarfsemi leiddu meðferðarskammtar af amlodipini til minni mótstöðu í nýrnaæðum, aukins gaukulsíunarhraða og virks plasmaflæðis um nýru án breytinga á síunarhlutfalli eða próteina í þvagi.

Amlodipin hefur ekki verið sett í samband við nein óæskileg áhrif á efnaskipti eða breytingar á blóðfitum og má gefa það sjúklingum með astma, sykursýki og þvagsýrugigt.

Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun

Blóðaflfræðilegar rannsóknir og klínískar samanburðarrannsóknir byggðar á álagsprófum hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki II-IV hafa sýnt að amlodipin leiddi ekki til klínískrar versunar samkvæmt álagsþoli, útfallshlutfalli vinstri slegils og klínískum einkennum.

Samanburðarrannsókn með lyfleysu (PRAISE), sem gerð var til að meta sjúklinga með hjartabilun í NYHA-flokki III-IV sem fengu digoxin, þvagræsilyf og ACE-hemla sýndi að amlodipin leiddi ekki til aukinnar dánartíðni eða samanlagðrar dánartíðni og sjúkleika vegna hjartabilunar.

Við langtímaeftirfylgni hafði amlodipin engin áhrif á heildardánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma í samanburðarrannsókn á því og lyfleysu (PRAISE-2) hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki III og IV án klínískra einkenna eða hlutlægra greininga sem bentu til undirliggjandi blóðþurrðarsjúkdóms á stöðugum skömmtum af ACE-hemlum, digitalis og þvagræsilyfjum. Í þessum sama hópi tengdist amlodipin aukinni tíðni lungnabjúgs.

#### Telmisartan/amlodipin

Í 8 vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, þáttaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu á tveimur samhliða hópum sem tók til 1.461 sjúklings með allt frá vægum háþrýstingi til mikils háþrýstings (meðalþrýstingur í lagbili í stíjandi stöðu var  $\geq 95$  og  $\leq 119$  mmHg) leiddi meðferð, með hvorri skammtasamsetningu Twynsta sem var, til marktækt meiri lækkunar á blóðþrýstingi bæði í lagbili og slagbili og hærri tíðni stjórnar á blóðþrýstingi, en meðferð með hvoru lyfi fyrir sig.

Meðferð með Twynsta leiddi til skammtaháðrar lækkunar á blóðþrýstingi í slagbili/lagbili af meðferðarskömmum á öllu skammtabilinu. Lækkunin var -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) og -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Lækkun á blóðþrýstingi í lagbili  $< 90$  mmHg náðist hjá 71,6%, 74,8%, 82,1% og 85,3% sjúklinga í hverju tilviki fyrir sig. Gildin voru aðlöguð að grunnildum og landi.

Megnið af blóðþrýstingslækkuninni náðist innan 2 vikna frá upphafi meðferðar.

Í undirhópi 1.050 sjúklinga með miðlungsmikinn eða mikinn háþrýsting (lagbilsþrýstingur  $\geq 100$  mmHg) sýndu 32,7 – 51,8% nægilega svörun við einlyfjameðferð með annaðhvort telmisartani eða amlodipini. Meðalbreytingar sem fram komu á blóðþrýstingi í slagbili/lagbili af samsettri meðferð með 5 mg af amlodipini (-22,2/-17,2 mmHg með 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg með 80 mg/5 mg) voru sambærilegar eða meiri en þær breytingar sem komu fram með 10 mg af amlodipini (-21,0/-17,6 mmHg) og drógu einnig marktækt úr tíðni bjúgs (1,4% af 40 mg/5 mg; 0,5% af 80 mg/5 mg; 17,6% með 10 mg af amlodipini).

Sjálfvirkar blóðþrýstingsmælingar hjá undirhópi 562 sjúklinga á göngudeild staðfestu þær niðurstöður sem sáust við sólarhringsmælingar á slagbils- og lagbilsþrýstingi sem voru gerðar á sjúkrahúsi.

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virku lyfi og samhliða hópum fengu alls 1.097 sjúklingar með allt frá vægum til mikils háþrýstings, sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með 5 mg af amlodipini, Twynsta (40 mg/5 mg eða 80 mg/5 mg) eða amlodipin eitt sér (5 mg eða 10 mg). Eftir 8 vikna meðferð höfðu báðir styrkleikar samsetta lyfsins tölfræðilega marktæka yfirburði yfir báða styrkleika amlodipins einlyfjameðferðar í að lækka slagbils- og lagbilsþrýsting (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg með 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg á móti -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg með amlodipini 5 mg og 10 mg og hærri tíðni stjórnunar á blóðþrýstingi í lagbili samanborið við einlyfjameðferðirnar í hvoru tilviki fyrir sig (56,7%, 63,8% með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg á móti 42%, 56,7% með amlodipini 5 mg og 10 mg). Tíðni bjúgs var marktækt lægri með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg samanborið við amlodipin 10 mg (4,4% á móti 24,9% í hvoru tilviki fyrir sig).

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virku lyfi og samhliða hópum fengu alls 947 sjúklingar, með allt frá vægum til mikils háþrýstings, sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með 10 mg af amlodipini, Twynsta (40 mg/10 mg eða 80 mg/10 mg) eða amlodipin eitt sér (10 mg). Eftir 8 vikna meðferð höfðu báðir styrkleikar samsetta lyfsins tölfræðilega marktæka yfirburði yfir amlodipin einlyfjameðferð í að lækka lagbils- og slagbilsþrýsting (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg með 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg á móti -7,4/-6,5 mmHg með 10 mg af amlodipini) og hærri tíðni blóðþrýstings í lagbili innan eðlilegra marka samanborið við einlyfjameðferð (63,7%, 66,5% með 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg á móti 51,1% með 10 mg af amlodipini).



Í tveimur samsvarandi opnum langtímaeftirfylgnirannsóknnum sem stóðu í 6 mánuði til viðbótar hélst verkun Twynsta á rannsóknartímanum. Ennfremur kom í ljós að sumir sjúklinganna sem ekki fengu bestu mögulegu stjórn á blóðþrýstingi með Twynsta, 40 mg/10 mg, náðu meiri lækkun á blóðþrýstingi þegar skammturinn af Twynsta var aukinn í 80 mg/10 mg.

Heildartíðni aukaverkana af Twynsta í klínísku rannsóknunum var lág, en aðeins 12,7% sjúklinga á meðferð fengu aukaverkanir. Algengustu aukaverkanirnar voru útlímabjúgur og sundl, sjá einnig kafla 4.8. Skráðar aukaverkanir voru í samræmi við þær aukaverkanir sem búist var við m.t.t. öryggis notkunar telmisartans og amlodipins. Engar nýjar eða alvarlegri aukaverkanir komu fram. Tíðni bjúgs (útlímabjúgs, almenns bjúgs og bjúgs) var stöðugt minni hjá sjúklingum sem fengu Twynsta samanborett við sjúklinga sem fengu 10 mg af amlodipini. Í þáttuðu rannsókninni var tíðni bjúgs 1,3% með Twynsta 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8% með Twynsta 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4% með 10 mg af amlodipini. Hjá sjúklingum sem ekki náðu bestu mögulegu stjórn á blóðþrýstingi með 5 mg af amlodipini var tíðni bjúgs 4,4% með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9% með 10 mg af amlodipini.

Blóðþrýstingslækkandi verkun Twynsta var svipuð án tillits til aldurs og kyns og var einnig svipuð hjá sjúklingum með og án sykursýki.

Twynsta hefur ekki verið rannsakað hjá öðrum sjúklingahópum en sjúklingum með háan blóðþrýsting. Telmisartan hefur verið rannsakað í viðamikilli (large outcome study) rannsókn hjá 25.620 sjúklingum í mikill hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (ONTARGET). Amlodipin hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með langvinna stöðuga hjartaöng, hjartaöng vegna æðakrampa og kransæðasjúkdóm sem staðfestur hefur verið með æðamyndatöku.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Twynsta hjá öllum undirhópum barna við háþrýstingi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahlörf**

### Lyfjahlörf lyfjasamsetningarinnar með staðlaðri skammtasamsetningu

Hraði og umfang frásogs Twynsta samsvarar aðgengi telmisartans og amlodipins þegar þau eru gefin í töflum hvort í sínu lagi.

### Frásog

Frásog telmisartans er hratt þó að magn þess sem frásogast sé breytilegt. Heildaraðgengi telmisartans er að meðaltali um 50%. Þegar telmisartan er tekið með mat er minnkun svæðisins undir plasmabéttni-tímaferli ( $AUC_{0-\infty}$ ) telmisartans á bilinu u.þ.b. 6% (40 mg skammtur) til u.þ.b. 19% (160 mg skammtur). Þremur klukkustundum eftir inntöku er plasmabéttni svipuð hvort sem telmisartan er tekið á fastandi maga eða með mat.

Eftir gjöf meðferðarskammta til inntöku frásogast amlodipin vel og næst hámarksblóðþéttni 6-12 klukkustundum eftir inntöku. Heildaraðgengi er áætlað á bilinu 64 til 80%. Aðgengi amlodipins er óháð máltíðum.

### Dreifing

Telmisartan er að stórum hluta bundið plasmapróteinum (> 99,5%), aðallega albúminu og alfa-1 sýru glýkópróteinu. Sýnilegt dreifingarrúmmál við jafnvægi ( $V_{dss}$ ) er að meðaltali um það bil 500 l.

Dreifingarrúmmál amlodipins er um það bil 21 l/kg. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að um það bil 97,5% amlodipins í blóði er bundið plasmapróteinum hjá sjúklingum með háþrýsting.

### Umbrot

Telmissartan umbrotnar með samtengingu við glúkúróníð upprunalega lyfsins. Ekki hefur verið sýnt fram á neina lyfjafræðilega virkni samtengda umbrotsefnisins.

Amlodipin umbrotnar ítarlega í lifur (um það bil 90%) í óvirk umbrotsefni.

### Brotthvarf

Lyfjahvörf telmissartans einkennast af tvífasa niðurbroti með endanlegan helmingunartíma > 20 klukkustundir. Hámarksplasmaþéttni ( $C_{max}$ ) og að minna leyti AUC-gildi aukast með skammti, en þó ekki hlutfallslega. Ekkert bendir til klínískt mikilvægrar uppsöfnunar telmissartans þegar það er tekið í ráðlögðum skömmtum. Plasmaþéttni var hærri hjá konum en körlum án áhrifa á verkun sem máli skiptu.

Eftir inntöku (og eftir gjöf í bláæð) útskilst telmissartan nær eingöngu í hægðum, aðallega sem óbreytt efnasamband. Uppsafnaður útskilnaður í þvagi er < 1% af skammtinum. Heildarúthreinsun úr plasma ( $Cl_{tot}$ ) er mikil (um það bil 1.000 ml/mín.) samanborið við blóðflæði í lifur (um 1.500 ml/mín.).

Brotthvarf amlodipins úr plasma er tvífasa með endanlegan helmingunartíma um það bil 30 til 50 klst. sem samræmist lyfjagjöf einu sinni á sólarhring. Plasmaþéttni við jafnvægi næst eftir samfellda gjöf í 7-8 sólarhringa. Tíu prósent af upphaflegu amlodipini og 60% af umbrotsefnum amlodipins útskiljast í þvagi.

### Línulegt/ólínulegt samband

Ekki er búist við að sú litla minnkun sem verður á AUC fyrir telmissartan dragi úr verkun meðferðar. Ekkert línulegt sambengi er milli skammta og plasmaþéttni.  $C_{max}$  og í minna mæli AUC aukast en ekki hlutfallslega við skammta stærri en 40 mg.

Lyfjahvörf amlodipins eru línuleg.

### Börn (yngri en 18 ára)

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum.

### Kyn

Munur var á plasmaþéttni telmissartans og var  $C_{max}$  um það bil þrefalt hærra og AUC um það bil tvöfalt hærra hjá konum en körlum.

### Aldraðir

Lyfjahvörf telmissartans hjá öldruðum eru í engu frábrugðin því sem þau eru hjá yngri sjúklingum. Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipins í plasma er svipaður hjá öldruðum og hjá yngri einstaklingum. Hjá öldruðum er úthreinsun telmissartan heldur minni og þar af leiðir að AUC-gildi hækkar og helmingunartími útskilnaðar lengist.

### Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla og mjög mikla skerðingu á nýrnastarfsemi tvöfaldaðist plasmaþéttni telmissartans. Hins vegar var plasmaþéttni minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem voru í blóðskilun. Telmissartan er að miklu leyti bundið plasmapróteinum hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og er ekki hægt að fjarlægja það með blóðskilun. Helmingunartími útskilnaðar er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf amlodipins verða ekki fyrir marktækum breytingum vegna skertrar nýrnastarfsemi.

### Skert lifrarstarfsemi

Rannsóknir á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi sýndu allt að 100% aukningu á heildaraðgengi telmissartans. Helmingunartími útskilnaðar telmissartans er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi hafa minnkaða úthreinsun amlodipins og þar af leiðandi um það bil 40-60% aukningu á AUC.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Þar sem forklínískar upplýsingar um eiturverkanir telmisartans og amlodipins sýna að þær skarast ekki var ekki búist við auknum eiturverkunum af samsetningu lyfjanna. Þetta hefur verið staðfest með fremur langvarandi (13 vikna) rannsókn á eiturverkunum hjá rottum, þar sem skammtar sem voru 3,2/0,8; 10/2,5 og 40/10 mg/kg af telmisartani og amlodipini voru prófaðir.

Forklínískar upplýsingar sem eru fyrirliggjandi um hvort lyf í þessari lyfjasamsetningu með stöðluðum skömmtum fara hér á eftir.

#### Telmisartan

Í forklínískum rannsóknum ollu skammtar, sem gáfu sambærilega útsetningu fyrir lyfinu og verður á klínísku skammtabili, lækkun gilda fyrir rauð blóðkorn (fækkun rauðra blóðkorna, lækkun hemóglóbíns og lækkun blóðkornahlutfalls), breytingum á blóðflæði nýrna (hækkun BUN (blood urea nitrogen) og kreatíníns), sem og hækkun kalíums í sermi hjá dýrum með eðlilegan blóðþrýsting. Hjá hundum varð víkkun og rýrnun á nýrnáþíplum. Skemmdir á magaslímhúð (fleiddur, sár eða bólgur) sáust einnig hjá rottum og hundum. Komið var í veg fyrir þessar lyfjamiðluðu aukaverkanir, sem þekktar eru úr forklínískum rannsóknum bæði á ACE-hemlum og angíótensín II viðtakahemlum, með gjöf saltvatns til drykkjar. Hjá báðum tegundum sást aukin renínvirkni í plasma og ofvöxtur/offjölgun „juxtglomerular“ frumna í nýrum. Þessar breytingar, sem einnig eru þekkt áhrif lyfja í flokki ACE-hemla og annarra angíótensín II viðtakahemla, virðast ekki vera klínískt mikilvægar. Engar skýrar vísbendingar um vansköpunarvaldandi áhrif komu fram, en við eitrunarskammtastærðir telmisartans sáust áhrif á þroska eftir fæðingu afkvæma, svo sem minni líkamsþyngd og síðkomin opnun augna.

Ekkert benti til stökkbreytingarvaldandi áhrifa eða mikilvægra litningasundrandi áhrifa í *in vitro* rannsóknum og engar vísbendingar voru um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum.

#### Amlodipin

##### *Eiturverkanir á æxlun*

Æxlunarrannsóknir hjá rottum og músum sýndu seinkun á goti, aukna lengd gota og minnkaða lifun unga við skammta sem eru u.þ.b. 50 sinnum stærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn á grundvelli mg/kg.

##### *Skert frjósemi*

Engin áhrif komu fram á frjósemi hjá rottum sem fengu meðferð með amlodipin maleati til inntöku (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum sem voru allt að 10 mg af amlodipini/kg/sólarhring (u.þ.b. áttfaldur\* ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem er 10 mg/sólarhring á grundvelli mg/m<sup>2</sup>).

Í annarri rannsókn á rottum, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besílat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, kom í ljós minnkun á eggbúsörvandi hormóni og testósteróni í plasma ásamt minnkaðri þétni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

##### *Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif*

Rottur og mýs sem fengu amlodipin með fæði í tvö ár, í þétni sem reiknuð var til að gefa dagskammta sem námu 0,5; 1,25 og 2,5 mg/kg/sólarhring, sýndu engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif. Stærsti skammturinn (ráðlagður klínískur hámarksskammtur hjá músum og tvöfaldur\* ráðlagður klínískur hámarksskammtur hjá rottum sem er 10 mg á grundvelli mg/m<sup>2</sup>) var nálægt þolanlegum hámarksskammti hjá músum en ekki hjá rottum.

Rannsóknir á stökkbreytingum sýndu engin lyfjatengd áhrif á gen eða litninga.

\*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Vatnsfrí kísilkvoða  
Brilliant blue FCF (E 133)  
Svart járnoxíð (E172)  
Gult járnoxíð (E172)  
Magnesíumsterat  
Maíssterkja  
Meglúmín  
Örkristallaður sellulósi  
Póvídón K25  
Forgelatíneruð sterkja (framléidd úr maíssterkju)  
Natríumhýdroxíð  
Sorbitól (E420)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.  
Töflurnar á einungis að taka úr þynnunum rétt fyrir inntöku.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Ál/álþynnur (PA/Al/PVC/Al) í öskju sem inniheldur 14, 28, 56, 98 töflur eða ál/ál rifgataðar stakskammtaþynnur (PA/Al/PVC/Al) í öskju sem inniheldur 30 x 1, 90 x 1 og fjölpakkningar með 360 (4 þökkum með 90 x 1) töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/10/648/015 (14 töflur)  
EU/1/10/648/016 (28 töflur)  
EU/1/10/648/017 (30 x 1 tafla)

EU/1/10/648/018 (56 töflur)  
EU/1/10/648/019 (90 x 1 tafla)  
EU/1/10/648/020 (98 töflur)  
EU/1/10/648/021 (360 (4 x 90 x 1) töflur)

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. október 2010  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. ágúst 2015

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Twynsta 80 mg/10 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 10 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 337,28 mg af sorbitoli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla

Bláar og hvítar sporöskjulaga tveggja laga töflur u.þ.b. 16 mm á lengd með áþrykktu vörunúmerinu A4 og merki fyrirtækisins á hvíta laginu.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð við frumkomnum háþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum:

Viðbótarmeðferð

Twynsta 80 mg/10 mg er ætlað fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með Twynsta 40 mg/10 mg eða Twynsta 80 mg/5 mg.

Skipt um meðferð

Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið telmisartan og amlodipin í sitt hvorri töflunni geta í staðinn fengið Twynsta töflur sem innihalda sömu skammta.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af þessu lyfi er ein tafla á sólarhring.

Ráðlagður hámarksskammtur er ein tafla 80 mg telmisartan/10 mg amlodipin á sólarhring. Þetta lyf er ætlað til langtímameðferðar.

Samhliða notkun amlodipins og greipaldins eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð þar sem aðgengi amlodipins getur aukist hjá sumum sjúklingum og getur orsakað aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif (sjá kafla 4.5).

Viðbótarmeðferð

Twynsta 80 mg/10 mg má gefa sjúklingum þegar ekki næst fullnægjandi stjórnun á blóðþrýstingi með Twynsta 40 mg/10 mg eða Twynsta 80 mg/5 mg.

Mælt er með að aðlaga skammta af hvoru lyfi fyrir sig (þ.e. amlodipini og telmisartani) áður en breytt er í samsettu meðferðina. Íhuga má að skipta beint út einlyfjameðferð í samsetta meðferð þegar það er klínískt viðeigandi.

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með 10 mg af amlodipini og fá skammtatakmarkandi aukaverkanir eins og þjúg, má skipta yfir á Twynsta 40 mg/5 mg einu sinni á sólarhring, þ.e. minnka skammtinn af amlodipini án þess að draga úr þeirri blóðþrýstingslækkandi heildarsvörun sem gert er ráð fyrir.

#### Skript um meðferð

Sjúklingar sem fá telmisartan og amlodipin hvort í sinni töflunni geta í staðinn tekið Twynsta töflur sem innihalda sömu skammta af hvoru lyfi í einni töflu einu sinni á sólarhring.

#### Aldraðir (> 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða sjúklinga. Litlar upplýsingar liggja fyrir um mjög aldraða sjúklinga.

Mælt er með því að aldraðir fái hefðbundinn skammt af amlodipini, en gæta skal varúðar við aukningu skammta (sjá kafla 4.4).

#### Skert nýrnastarfsemi

Takmörkuð reynsla er fyrirbyggjandi hjá sjúklingum með mjög skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum á blóðskilun. Gæta skal varúðar þegar telmisartan/amlodipin er notað hjá þeim sjúklingum því amlodipin og telmisartan skiljast ekki út með blóðskilun (sjá einnig kafla 4.4).

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

#### Skert lifrarstarfsemi

Twynsta má ekki gefa sjúklingum með mjög skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Gæta skal varúðar þegar telmisartan/amlodipin er gefið sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Skammturinn af telmisartan á ekki að fara yfir 40 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4).

#### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun telmisartans/amlodipins hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Twynsta má taka með eða án matar. Mælt er með því að taka Twynsta inn með vökva.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnunum, tvíhýdrópýridínafleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Meðganga á öðrum eða síðasta þriðjungi (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Gallteppusjúkdómar eða mjög skert lifrarstarfsemi
- Lost (þar á meðal hjartalost)
- Hindrun á flæði úr vinstri slegli (þ.e. ósæðarlokuprengsli á háu stigi)
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep

Ekki má nota telmisartan/amlodipin samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð sem rannsóknir hafa sýnt að er örugg á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3. og 4.6).

### Skert lifrarstarfsemi

Telmissartan skilst aðallega út í galli. Búast má við minnkaðri úthreinsun telmissartans hjá sjúklingum með gallteppusjúkdóma eða skerta lifrarstarfsemi.

Helmingunartími amlodipíns er lengdur og AUC-gildi eru hærri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi; skammtaleiðbeiningar liggja ekki fyrir. Því skal hefja gjöf amlodipíns á neðri enda skammtabilsins og gæta skal varúðar, bæði við upphaf meðferðar og þegar skammturinn er aukinn. Telmissartan/amlodipín skal því nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

### Nýrnaæðaháþrýstingur

Aukin hættu er á mjög lágum blóðþrýstingi og skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem hafa þrængsli í báðum nýrnaslagæðum eða hafa aðeins eitt starfhæft nýra og þrængsli í nýrnaslagæð þess, ef þeir fá meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið.

### Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Þegar telmissartan/amlodipín er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum og kreatíníni í sermi. Engin reynsla er af notkun telmissartans/amlodipíns hjá sjúklingum sem nýlega hafa fengið ígrætt nýra. Telmissartan og amlodipín skiljast ekki út með blóðskilun.

### Minnkað blóðrúmmál í æðum

Einkenni blóðþrýstingsfalls geta komið fram, einkum eftir fyrsta skammt, hjá sjúklingum með vökva- og/eða natríumskort, t.d. vegna öflugrar þvagræsilyfjameðferðar, natríumsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta. Leiðréttu skal vökva- og/eða natríumskort áður en telmissartan er gefið. Ef blóðþrýstingsfall verður meðan á meðferð með telmissartani/amlodipíni stendur skal leggja sjúklinginn útaf og, ef nauðsynlegt er, gefa jafnþrýstna saltlausn í æð. Meðferð má halda áfram þegar blóðþrýstingur er orðinn stöðugur.

### Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

### Aðrir sjúkdómar sem valda örvun renín-angiótensín-aldósterónkerfisins

Hjá sjúklingum, þar sem vöðvaspenna í æðaveggjum og starfsemi nýrna eru fyrst og fremst háð virkni renín-angiótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með mikla hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þ.m.t. þrængsli í nýrnaslagæðum), hefur meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengt skyndilegum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, minnkuðum þvaglátum og í mjög sjaldgæfum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.8).

### Aldósterónheilkenni (primary aldosteronism)

Sjúklingar með aldósterónheilkenni svara almennt ekki meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem verka með hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu. Því er ekki mælt með notkun telmissartans.

### Ósæðar- og míturlokupþrængsli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem eru með ósæðar- eða míturlokupþrængsli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.



### Hvikul hjartaöng, brátt hjartadrep

Engar upplýsingar liggja fyrir til stuðnings notkunar telmisartans/amlodipins við hvikulli hjartaöng, þegar hjartadrep á sér stað, eða innan mánaðar frá hjartadrepi.

### Sjúklingar með hjartabilun

Í langtímasamanburðarrannsókn með lyfleysu á amlodipini hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (NYHA flokkur III og IV) var oftast tilkynnt um lungnabjúg hjá hópnum sem fékk amlodipin heldur en hjá lyfleysuhópnum (sjá kafla 5.1). Því skal meðhöndla sjúklinga með hjartabilun með varúð.

Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, þar á meðal amlodipins, hjá sjúklingum með hjartabilun þar sem þeir geta aukið hættu á hjarta- og æðatilvikum og dauðsföllum.

### Sjúklingar með sykursýki sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum

Hjá þessum sjúklingum getur blóðsykursfall átt sér stað við meðferð með telmisartani. Þess vegna skal ihuga að hafa viðeigandi eftirlit með blóðsykri hjá þessum sjúklingum og aðlaga skammta af insúlíni eða sykursýkislyfjum eftir þörfum þegar við á.

### Blóðkalíumhækkun

Notkun lyfja sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur valdið blóðkalíumhækkun. Blóðkalíumhækkun getur verið lífshættuleg hjá öldruðum, sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sjúklingum með sykursýki, sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem geta aukið blóðþéttni kalíums og/eða sjúklingum með annað samhliða sjúkdómsástand.

Áður en samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið er ihuguð skal meta ávinnings/áhættuhlutfallið.

Helstu áhættuþættir blóðkalíumhækkunar sem hafa þarf í huga eru:

- Sykursýki, skert nýrnastarfsemi og aldur (> 70 ár)
- Samsett meðferð með einu öðru eða fleiri lyfjum sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið og/eða kalíumuppbót. Lyf eða lyfjaflokkar sem geta valdið blóðkalíumhækkun eru saltlíki sem innihalda kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf, ACE-hemlar, angíótensín II blokkar, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf, þ.m.t. sértækir COX-2 hemlar), heparín, ónæmisbælandi lyf (cyclosporin eða tacrolimus) og trimetoprim.
- Samhliða sjúkdómsástand, sérstaklega vökvaskortur, bráð hjartabilun, efnaskiptablóðsýring, versnun nýrnastarfsemi, skyndileg versnun á ástandi nýrna (t.d. vegna smitsjúkdóma), frumulýsa (t.d. bráð blóðþurrð í útlím, rákvöðvalýsa eða miklir áverkar).

Fylgjast skal náið með kalíumþéttni í sermi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.5).

### Aldraðir

Gæta skal varúðar við aukningu á skammti amlodipins hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

### Sorbitól

Lyfið inniheldur 337,28 mg af sorbitóli í hverri töflu.

Sorbitól breytist í frúktósa. Ekki er mælt með að sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol noti Twynsta.

### Natríum

Hver tafla inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaus.

### Annað

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf getur of mikil lækkun blóðþrýstings hjá sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóma í hjartavöðva eða blóðþurrðarsjúkdóma í hjarta- og æðum leitt til hjartadreps eða heilablóðfalls.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Engar milliverkanir milli lyfjanna tveggja í þessari lyfjasamsetningu með stöðluðum skömmtum hafa komið fram í klínískum rannsóknum.

Milliverkanir sem tengjast þessari lyfjasamsetningu  
Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Atriði sem hafa skal í huga við samhliða notkun

*Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf*

Blóðþrýstingslækkandi áhrif telmisartans/amlodipins geta aukist við samhliða notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

*Lyf sem gætu haft blóðþrýstingslækkandi verkun*

Með hliðsjón af lyfjafræðilegum eiginleikum má búast við að eftirfarandi lyf geti aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif allra blóðþrýstingslækkandi lyfja, þ.á m. þessa lyfs, t.d. baclofen, amifostin, geðrofslyf og þunglyndislyf. Blóðþrýstingsfall í uppréttri stöðu getur einnig versnað af áfengisnotkun.

*Barksterar (til inntöku)*

Draga úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Milliverkanir sem tengjast telmisartani

Ekki er mælt með samhliða notkun

*Kalíumsparandi þvagræsilyf eða kalíumuppþót*

Angiotensín II viðtakablokkar, svo sem telmisartan, draga úr kalíumtapi af völdum þvagræsilyfja. Kalíumsparandi þvagræsilyf, t.d. spironolakton, eplerenon, triamteren og amilorid, kalíumuppþót og saltlíki sem innihalda kalíum, geta leitt til marktækrar aukningar á kalíum í sermi. Ef ábending er fyrir samhliða notkun þeirra vegna staðfestrar kalíumlækkunar, skal nota þau með varúð og hafa náð eftirlit með kalíumþéttni í sermi.

*Lítíum*

Greint hefur verið frá afturkræfni aukningu á lítíumþéttni í sermi og eitrunum vegna samhliða meðferðar með lítíum og ACE-hemlum, og einnig með angíótensín II blokkum, þ.m.t. telmisartani. Ef nauðsynlegt reynist að nota slíka samsetningu er mælt með nákvæmu eftirliti með þéttni lítíums í sermi.

*Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf með verkun á renín-angíótensín-aldósterónkerfið*

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

*Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)*

Bólgueyðandi gigtarlyf (þ.e. acetýlsalicýlsýra í bólgueyðandi skömmtum, COX-2 hemlar og ósértæk bólgueyðandi gigtarlyf) geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum angíótensín II blokka. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingum með vökvaskort og öldruðum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi) getur samtímis gjöf angíótensín II blokka og lyfja sem hamla cýklóoxýgenasa leitt til enn frekari skerðingar á nýrnastarfsemi, þ.m.t. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar sem yfirleitt er afturkræf. Því skal gæta varúðar við samtímis gjöf þessara lyfja, sérstaklega hjá öldruðum. Gæta skal að nægilegri vökvaneyslu hjá sjúklingum og huga að eftirliti með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og með reglulegu millibili eftir það.

### *Ramipril*

Í einni rannsókn leiddi samtímis gjöf telmisartans og ramiprils til allt að 2,5-faldrar aukningar á  $AUC_{0-24}$  og  $C_{max}$  ramiprils og ramiprilats. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki ljóst.

### Hafa skal samhliða notkun í huga

#### *Digoxín*

Þegar telmisartan var gefið samhliða digoxíni, kom fram hækkun á miðgildum hámarksplasmabéttni (49%) og lágmarksþéttni (20%) digoxíns. Þegar meðferð með telmisartani er hafin, aðlöguð eða stöðvuð skal hafa eftirlit með digoxínþéttni til að viðhalda þéttni innan meðferðarbils.

### Milliverkanir sem tengjast amlodipini

#### Gæta skal varúðar við samhliða notkun

#### *CYP3A4-hemlar*

Samhliða notkun amlodipins og öflugra eða miðlungs öflugra CYP3A4-hemla (próteasahemla, azól sveppalyfja, makrólíða eins og erytrómýcíns eða klaritromýsíns, verapamils eða diltiazems) getur valdið verulegri aukningu á útsetningu fyrir amlodipini sem leiðir til aukinnar hættu á lágþrýstingi. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meira áberandi hjá öldruðum. Því kann að vera þörf á klínísku eftirliti og skammtaaðlögun.

#### *CYP3A4-virkjar*

Við samhliða gjöf með þekktum CYP3A4-virkjum, getur plasmabéttni amlodipins verið breytileg. Því skal hafa eftirlit með blóðþrýstingi og athuga skammtafyrirmæli bæði á meðan og eftir samhliða gjöf, einkum með öflugum CYP3A4-virkjum (t.d. rifampicíni, hypericum perforatum (jóhannesarjurt)).

#### *Dantrólen (innrennsli)*

Hjá dýrum hefur banvænt sleglatif og hjartalost vegna blóðkalíumhækkunar komið fram eftir gjöf verapamils og gjöf dantrólens í bláæð. Vegna hættu á blóðkalíumhækkun er mælt með því að forðast samhliða notkun kalsíumgangaloka eins og amlodipins hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir illkynja ofhita (malignant hyperthermia) og við meðferð á illkynja ofhita.

#### *Greipaldin og greipaldinsafi*

Gjöf Twynsta með greipaldini eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð þar sem aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum og getur orsakað aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif.

### Hafa skal samhliða notkun í huga

#### *Tacrolimus*

Hætta er á aukinni blóðþéttni tacrolimus þegar það er gefið samhliða amlodipini en lyfjahvarfafræðilegur verkunarmáti þessarar milliverkunar er ekki að fullu skilinn. Þegar amlodipin er gefið sjúklingum sem eru á meðferð með tacrolimus þarf að fylgjast með blóðþéttni tacrolimus og aðlaga skammta ef við á til að forðast eituhrif tacrolimus.

#### *Cyclosporin*

Engar rannsóknir á lyfjamilliverkunum með cyclosporini og amlodipini hafa verið gerðar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eða öðrum hópum að undanskildum sjúklingum sem hafa gengist undir nýrnaígræðslu, þar sem aukning á breytilegri lágmarksþéttni cyclosporins kom fram (meðaltal 0% - 40%). Huga skal að eftirliti með þéttni cyclosporins hjá sjúklingum sem gengist hafa undir nýrnaígræðslu og fá amlodipin, og minnka skal cyclosporin skammta eftir þörfum.

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

mTOR hemlar eins og sirolimus, temsirolimus og everolimus eru hvarfefni CYP3A. Amlodipin er veikur CYP3A hemill. Amlodipin getur aukið útsetningu fyrir mTOR hemlum við samhliða notkun mTOR hemla.

### *Simvastatin*

Samtímis gjöf á endurteknum 10 mg skömmtum af amlodipini með 80 mg simvastatini leiddi til hækkunar á útsetningu fyrir simvastatini um allt að 77% samanborið við simvastatin eitt og sér. Þess vegna skal takmarka skammta simvastatins við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum sem fá amlodipin.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun telmisartans/amlodipins á meðgöngu. Dýrarannsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa ekki verið gerðar fyrir telmisartan/amlodipin.

### *Telmisartan*

Ekki er mælt með notkun angiotensín II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiotensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Dýrarannsóknir á telmisartani hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um hættu af notkun angiotensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir á aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi notkunar á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiotensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiotensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angiotensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu hefur eiturverkanir á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og eiturverkanir á nýbura (nýrnabilun, lágur blóðþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angiotensín II blokkar hafa verið notaðir á tveimur síðari þriðjungum meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angiotensín II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### *Amlodipin*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi amlodipins á meðgöngu.

Í dýrarannsóknunum komu fram eiturverkanir á æxlun við gjöf á stórum skömmtum (sjá kafla 5.3).

### Brjóstgjöf

Amlodipin skilst út í brjóstamjólki. Hlutfallið af skammti móður sem barnið fær með brjóstamjólki hefur verið áætlað að liggja á millifjórðungsbilinu 3-7%, að hámarki 15%. Áhrif amlodipins á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt.

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun telmisartans meðan á brjóstgjöf stendur, er ekki mælt með notkun telmisartans/amlodipins. Önnur meðferð, þar sem öryggi notkunar meðan á brjóstgjöf stendur er betur þekkt, er ákjósanlegri, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

### Frjósemi

Engin gögn úr samanburðarrannsóknum með staðlaða skammtasamsetningu eða öðru hvoru lyfinu eru fyrirbyggjandi.

Sérstakar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun þar sem telmisartan og amlodipin eru notuð samhliða hafa ekki verið gerðar.

Í forklínískum rannsóknum hafa ekki komið fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum telmisartans.

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar á höfði sæðisfrumna hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar upplýsingar eru ófullnægjandi hvað varðar hugsanleg áhrif amlodipíns á frjósemi. Í einni rannsókn á rottum komu fram aukaverkanir á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Twynsta hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að þeir gætu fengið aukaverkanir svo sem yfirlíð, svefnhöfuga, sundl eða svima meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Því skal gæta varúðar við akstur og notkun véla. Ef sjúklingar fá þessar aukaverkanir skulu þeir forðast mögulega hættuleg verkefni svo sem að aka og nota vélar.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt á öryggisþáttum

Algengustu aukaverkanirnar eru sundl og útlímabjúgur. Alvarleg yfirlíð geta í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fyrir (færri en 1 tilfelli af 1.000 sjúklingum).

Aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá af öðru hvoru lyfinu (telmisartani eða amlodipíni) geta hugsanlega einnig átt við um Twynsta, jafnvel þó að þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins.

##### Samantekt á aukaverkunum

Öryggi notkunar Twynsta og hve vel það þolist hefur verið metið í fimm klínískum samanburðarrannsóknum sem tóku til fleiri en 3.500 sjúklinga. Fleiri en 2.500 þeirra fengu telmisartan í samsettri meðferð með amlodipíni.

Aukaverkanir hafa verið flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt:  
mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Twynsta	Telmissartan	Amlodipin
<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</b>			
Sjaldgæfar		sýking í efri hluta öndunarfæra, þar með talin kokbólga og skútabólga, þvagfærasýking, þar með talin blöðrubólga	
Mjög sjaldgæfar	blöðrubólga	blóðsýking, þar með talin blóðsýking sem leitt getur til dauða <sup>1</sup>	
<b>Blóð og eitlar</b>			
Sjaldgæfar		blóðleysi	
Mjög sjaldgæfar		blóðflagnafæð, eosínfíklafjöld	
Koma örsjaldan fyrir			hvítkornafæð, blóðflagnafæð
<b>Ónæmiskerfi</b>			
Sjaldgæfar		ofnæmi, bráðaofnæmisviðbrögð	
Mjög sjaldgæfar			ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>			
Sjaldgæfar		blóðkalíumhækkun	
Mjög sjaldgæfar		blóðsykurslækkun (hjá sjúklingum með sykursýki)	
Koma örsjaldan fyrir			blóðsykurshækkun
<b>Geðræn vandamál</b>			
Sjaldgæfar			geðsveiflur
Mjög sjaldgæfar	þunglyndi, kvíði, svefnleysi		rugl
<b>Taugakerfi</b>			
Algengar	sundl		
Sjaldgæfar	svefnhöfgi, mígreni, höfuðverkur, húðskynstruflanir		
Mjög sjaldgæfar	yfirlið, úttaugakvilli,		

	skert húðskyn, bragðskynstruflanir, skjálfti		
Koma örsjaldan fyrir			utanstrýtuheilkenni, ofstæling
<b>Augu</b>			
Algengar			sjóntruflanir (þ.m.t. tvísýni)
Sjaldgæfar			sjónskerðing
Mjög sjaldgæfar		sjóntruflanir	
<b>Eyru og vöfundarhús</b>			
Sjaldgæfar	svimi		eyrnasuð
<b>Hjarta</b>			
Sjaldgæfar	hægtaktur, hjartsláttarónot		
Mjög sjaldgæfar		hraðtaktur	
Koma örsjaldan fyrir			hjartadrep, hjartsláttaróregla, sleglahraðsláttur, gáttatif
<b>Æðar</b>			
Sjaldgæfar	lágur blóðþrýstingur, stöðubundinn lág- þrýstingur, andlitsroði		
Koma örsjaldan fyrir			æðabólga
<b>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</b>			
Sjaldgæfar	hósti	mæði	mæði, nefslímhúðarbólga
Koma örsjaldan fyrir	millivefslungna- sjúkdómur <sup>3</sup>		
<b>Meltingarferi</b>			
Algengar			breyttar hægðavenjur (þ.m.t. niðurgangur og hægðatregða)
Sjaldgæfar	kviðverkir, niðurgangur, ógleði	uppþemba	

Mjög sjaldgæfar	uppköst, ofvöxtur í tannholdi, meltingartruflanir, munnþurrkur	magaóþægindi	
Koma örsjaldan fyrir			brísbólga, magabólga
<b>Lifur og gall</b>			
Mjög sjaldgæfar		óeðlileg lifrarstarfsemi, lifrarkvilli <sup>2</sup>	
Koma örsjaldan fyrir			lifrabólga, gula, hækkun lifrarensíma (yfirleitt í samræmi við galleppu)
<b>Húð og undirhúð</b>			
Sjaldgæfar	kláði	óhófleg svitamyndun	hárlos, purpuri, litabreytingar í húð, óhófleg svitamyndun
Mjög sjaldgæfar	exem, roði, útbrot	ofsabjúgur (sem leiddi til dauða), lyfjaútbrot, eitrunarútbrot, ofsakláði	
Koma örsjaldan fyrir			ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, ofsakláði, húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni, ljósnæmi
Tíðni ekki þekkt			eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>			
Algengar			bólga í ökklum
Sjaldgæfar	liðverkir, vöðvakrampar (sinadrættir í fótleggjum), vöðvaverkir		
Mjög sjaldgæfar	bakverkir, verkir í útlimum (verkir í fótleggjum)	verkir í sinum (einkenni lík sinabólgu)	
<b>Nýru og þvagsfæri</b>			
Sjaldgæfar		skert nýrnastarfsemi,	truflanir á þvaglátum, tíð þvaglát



		þar með talin bráð nýrnabilun	
Mjög sjaldgæfar	næturþvagliát		
<b><i>Æxlunarfæri og brjóst</i></b>			
Sjaldgæfar	ristruflanir		brjóstastækkun hjá karlmönnum
<b><i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i></b>			
Algengar	útlímabjúgur		
Sjaldgæfar	þróttleysi, brjóstverkur, þreyta, bjúgur		verkir
Mjög sjaldgæfar	lasleiki	inflúensulík veikindi	
<b><i>Rannsóknaniðurstöður</i></b>			
Sjaldgæfar	aukning lifrarendsíma	aukning á kreatíníni í blóði	þyngdaraukning, þyngdartap
Mjög sjaldgæfar	aukning þvagsýru í blóði	hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði, minnkun á blóðrauða	

<sup>1</sup>: aukaverkunin getur verið vegna tilviljunar eða tengd verkun sem er ekki enn þekkt

<sup>2</sup>: flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi/lifransjúkdóma eftir markaðssetningu telmisartans komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessar aukaverkanir.

<sup>3</sup>: greint hefur verið frá tilvikum millivefslungnasjúkdóms (fyrst og fremst millivefslungnabólgu og rauðkyrningalungnabólgu (eosinophilic pneumonia)) eftir markaðssetningu telmisartans.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Gert er ráð fyrir að einkenni ofskömmunar líkist yfirdrífnum lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins. Gert er ráð fyrir að mest áberandi einkenni ofskömmunar telmisartans séu lágur blóðþrýstingur og hraðtaktur, en hægtaktur, sundl, aukning kreatíníns í sermi og bráð nýrnabilun hafa einnig verið skráð. Ofskömmun amlodipíns getur leitt til óhóflegrar útæðavíkkunar og hugsanlega hraðtaktur sem viðbragða við því. Greint hefur verið frá umtalsverðri og að öllum líkindum langvinnri lækkun blóðþrýstings sem leiddi til losts sem var banvænt.

### Meðferð

Hafa skal náði eftirlit með sjúklingnum og veita meðferð við einkennum sem og stuðningsmeðferð. Meðferðin fer eftir því hve langt er liðið frá inntöku lyfsins og því hve alvarleg einkennin eru. Mælt er með framköllun uppkastra og/eða magaskolun. Lyfjakol geta komið að gagni við meðferð ofskömmunar bæði telmisartans og amlodipíns.

Hafa skal reglulegt eftirlit með söltum og kreatíníni í sermi. Ef blóðþrýstingur fellur skal leggja sjúklinginn útaf og hafa hærra undir fótleggjum og gefa sölt og vökva án tafar. Veita skal stuðningsmeðferð.

Gagnlegt getur verið að gefa kalsíumglúkónat í bláæð til þess að vinna gegn áhrifum kalsíumgangaloka.

Magaskolon getur hjálpað í sumum tilvikum. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hefur verið sýnt fram á að notkun lyfjakola í allt að 2 klst. eftir gjöf á 10 mg af amlodipini dregur úr frásogshraða amlodipins. Telmisartan og amlodipin verða ekki fjarlægð með blóðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, angiótensín II blokkar og kalsíumgangalokar, ATC-flokkur: C09DB04.

Twynsta inniheldur tvö blóðþrýstingslækkandi lyf með mismunandi verkunarhátt sem lækka blóðþrýsting hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting: angiótensín II viðtakablokka, telmisartan, og tvíhýdrópýridín kalsíumgangaloka, amlodipin.

Samsetning þessara lyfja hefur samanlagða blóðþrýstingslækkandi verkun sem lækkar blóðþrýstinginn meira en hvort lyf fyrir sig.

Twynsta einu sinni á sólarhring veitir virka og stöðuga lækkun á blóðþrýstingi á sólarhringsskammtabilinu.

#### Telmisartan

Telmisartan er sértækur angiótensín II viðtakablokki (tegund AT<sub>1</sub>), sem er virkur eftir inntöku. Þekkt áhrif angiótensíns II eru tengd AT<sub>1</sub> undirflokki viðtaka sem telmisartan binst sterklega og hrindir angiótensíni II frá. Telmisartan hefur ekki að hluta til örvandi áhrif á AT<sub>1</sub> viðtakann. Telmisartan binst sértækt við AT<sub>1</sub> viðtakann. Bindingin er langtímabinding. Telmisartan hefur ekki sækni í aðra viðtaka, hvorki AT<sub>2</sub> né aðra minna skilgreinda AT viðtaka. Hlutverk þessara viðtaka er ekki þekkt né áhrif þeirra á hugsanlega oförvun af völdum angiótensíns II, en blóðþéttni þess eykst af völdum telmisartans. Aldósteróngildi í plasma lækka fyrir tilstilli telmisartans. Telmisartan hamlar ekki reníni í plasma hjá mönnum og blokkar ekki jónagöng. Telmisartan hamlar ekki angiótensín breytiensíminu (kínasa II), ensíminu sem einnig brýtur niður bradykinin. Því er ekki búist við því að það auki bradykininmiðlaðar aukaverkanir.

Hjá mönnum hamlar 80 mg skammtur af telmisartani angiótensín II miðlaðri blóðþrýstingshækkun nánast fullkomlega. Hömlunaráhrifin eru viðvarandi í sólarhring og eru mælanleg í allt að tvo sólarhringa.

Eftir fyrsta skammt af telmisartani koma blóðþrýstingslækkandi áhrifin smám saman fram innan 3 klukkustunda. Blóðþrýstingslækkunin nær yfirleitt hámarki 4 til 8 vikum eftir upphaf meðferðar og er viðvarandi meðan á langtímameðferð stendur.

Blóðþrýstingslækkandi áhrifin eru stöðug og til staðar í sólarhring eftir lyfjagjöf, þ.m.t. síðustu 4 klst. fyrir næsta skammt eins og sýnt hefur verið fram á með stöðugum blóðþrýstingsmælingum. Þetta er staðfest með því að hlutfall lægstu og hæstu mælingar er stöðugt yfir 80% eftir 40 mg og 80 mg skammta af telmisartani í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Tilhneiging til fylgni milli skammta og þess tíma sem tekur að ná upphafsgildum blóðþrýstings í slagbili er greinileg. Gögn um blóðþrýsting í lagbili stangast á hvað þetta varðar.

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkar telmisartan blóðþrýsting bæði í slagbili og lagbili án þess að hafa áhrif á hjartsláttarhraða. Enn á eftir að skilgreina hve stór þáttur þvagræsing og aukning útskilnaðar natríums er í blóðþrýstingslækkandi verkun lyfsins. Blóðþrýstingslækkandi verkun telmisartans er sambærileg við blóðþrýstingslækkandi verkun lyfja í öðrum flokkum blóðþrýstingslækkandi lyfja (sem sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum með samanburði telmisartans við amlodipin, atenolol, enalapril, hýdróklórtíazíð og lisinopril).

Ef meðferð með telmisartan er hætt skyndilega nær blóðþrýstingur yfirleitt þeim gildum sem hann var í fyrir meðferð á nokkrum dögum án skyndilegrar blóðþrýstingshækkunar.

Tíðni þurrs hósta var marktækt lægri hjá sjúklingum á meðferð með telmisartani en hjá þeim sem fengu ACE-blokka í klínískum rannsóknum þar sem gerður var beinn samanburður á þessum tveimur mismunandi blóðþrýstingslækkandi meðferðum.

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri.

VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætt á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

### Amlodipin

Amlodipin lokar fyrir innflæði kalsíumjóna og er í flokki tvíhýdrópýridína (lokar hægum kalsíumgöngum; kalsíumgangaloki) og hamlar flæði kalsíumjóna um frumuhimnuna í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, en það dregur úr mótstöðu í útæðum og þar með úr blóðþrýstingi. Niðurstöður rannsókna benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset tvíhýdrópýridíns og bindiset sem ekki binda tvíhýdrópýridín. Amlodipin er tiltölulega sértækt á æðar og hefur því meiri áhrif á vöðvafrumur í sléttum vöðvum í æðum en á hjartavöðvafrumur.

Hjá sjúklingum með háþrýsting hefur lyfjagjöf einu sinni á sólarhring klínískt marktæka blóðþrýstingslækkandi verkun, bæði í útafliggjandi og uppréttri stöðu, í heilan sólarhring. Vegna þess að verkun hefst rólega veldur gjöf amlodipins ekki skyndilegu blóðþrýstingsfalli. Hjá sjúklingum með háþrýsting og eðlilega nýrnastarfsemi leiddu meðferðarskammtar af amlodipini til minni mótstöðu í nýrnaæðum, aukins gaukulsíunarhraða og virks plasmaflæðis um nýru án breytinga á síunarhlutfalli eða próteina í þvagi.

Amlodipin hefur ekki verið sett í samband við nein óæskileg áhrif á efnaskipti eða breytingar á blóðfitum og má gefa það sjúklingum með astma, sykursýki og þvagsýrugigt.

Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun

Blóðaflfræðilegar rannsóknir og klínískar samanburðarrannsóknir byggðar á álagsprófum hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki II-IV hafa sýnt að amlodipin leiddi ekki til klínískrar versnunar samkvæmt álagsþoli, útfallshlutfalli vinstri slegils og klínískum einkennum.

Samanburðarrannsókn með lyfleysu (PRAISE), sem gerð var til að meta sjúklinga með hjartabilun í NYHA-flokki III-IV sem fengu digoxin, þvagræsilyf og ACE-hemla sýndi að amlodipin leiddi ekki til aukinnar dánartíðni eða samanlagðrar dánartíðni og sjúkleika vegna hjartabilunar.

Við langtímaeftirfylgni hafði amlodipin engin áhrif á heildardánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma í samanburðarrannsókn á því og lyfleysu (PRAISE-2) hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki III og IV án klínískra einkenna eða hlutlægra greininga sem bentu til undirliggjandi blóðþurrðarsjúkdóms á stöðugum skömmtum af ACE-hemlum, digitalis og þvagræsilyfjum. Í þessum sama hópi tengdist amlodipin aukinni tíðni lungnabjúgs.

#### Telmisartan/amlodipin

Í 8 vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, þáttaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu á tveimur samhliða hópum sem tók til 1.461 sjúklings með allt frá vægum háþrýstingi til mikils háþrýstings (meðalþrýstingur í lagbili í stíjandi stöðu var  $\geq 95$  og  $\leq 119$  mmHg) leiddi meðferð, með hvorri skammtasamsetningu Twynsta sem var, til marktækt meiri lækkunar á blóðþrýstingi bæði í lagbili og slagbili og hærri tíðni stjórnar á blóðþrýstingi, en meðferð með hvoru lyfi fyrir sig.

Meðferð með Twynsta leiddi til skammtaháðrar lækkunar á blóðþrýstingi í slagbili/lagbili af meðferðarskömmtum á öllu skammtabilinu. Lækkunin var -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) og -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Lækkun á blóðþrýstingi í lagbili  $< 90$  mmHg náðist hjá 71,6%, 74,8%, 82,1% og 85,3% sjúklinga í hverju tilviki fyrir sig. Gildin voru aðlöguð að grunnildum og landi.

Megnið af blóðþrýstingslækkuninni náðist innan 2 vikna frá upphafi meðferðar.

Í undirhópi 1.050 sjúklinga með miðlungsmikinn eða mikinn háþrýsting (lagbilsþrýstingur  $\geq 100$  mmHg) sýndu 32,7 – 51,8% nægilega svörun við einlyfjameðferð með annaðhvort telmisartani eða amlodipini. Meðalbreytingar sem fram komu á blóðþrýstingi í slagbili/lagbili af samsettri meðferð með 5 mg af amlodipini (-22,2/-17,2 mmHg með 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg með 80 mg/5 mg) voru sambærilegar eða meiri en þær breytingar sem komu fram með 10 mg af amlodipini (-21,0/-17,6 mmHg) og drógu einnig marktækt úr tíðni bjúgs (1,4% af 40 mg/5 mg; 0,5% af 80 mg/5 mg; 17,6% með 10 mg af amlodipini).

Sjálfvirkar blóðþrýstingsmælingar hjá undirhópi 562 sjúklinga á göngudeild staðfestu þær niðurstöður sem sáust við sólarhringsmælingar á slagbils- og lagbilsþrýstingi sem voru gerðar á sjúkrahúsi.

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virku lyfi og samhliða hópum fengu alls 1.097 sjúklingar með allt frá vægum til mikils háþrýstings, sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með 5 mg af amlodipini, Twynsta (40 mg/5 mg eða 80 mg/5 mg) eða amlodipin eitt sér (5 mg eða 10 mg). Eftir 8 vikna meðferð höfðu báðir styrkleikar samsetta lyfsins tölfræðilega marktæka yfirburði yfir báða styrkleika amlodipins einlyfjameðferðar í að lækka slagbils- og lagbilsþrýsting (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg með 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg á móti -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg með amlodipini 5 mg og 10 mg og hærri tíðni stjórnunar á blóðþrýstingi í lagbili samanborið við einlyfjameðferðirnar í hvoru tilviki fyrir sig (56,7%, 63,8% með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg á móti 42%, 56,7% með amlodipini 5 mg og 10 mg). Tíðni bjúgs var marktækt lægri með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg samanborið við amlodipin 10 mg (4,4% á móti 24,9% í hvoru tilviki fyrir sig).

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virku lyfi og samhliða hópum fengu alls 947 sjúklingar, með allt frá vægum til mikils háþrýstings, sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með 10 mg af amlodipini, Twynsta (40 mg/10 mg eða 80 mg/10 mg) eða amlodipin eitt sér (10 mg). Eftir 8 vikna meðferð höfðu báðir styrkleikar samsetta lyfsins tölfræðilega marktæka yfirburði yfir amlodipin einlyfjameðferð í að lækka lagbils- og slagbilsþrýsting (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg með 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg á móti -7,4/-6,5 mmHg með 10 mg af amlodipini) og hærri tíðni blóðþrýstings í lagbili innan eðlilegra marka samanborið við einlyfjameðferð (63,7%, 66,5% með 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg á móti 51,1% með 10 mg af amlodipini).

Í tveimur samsvarandi opnum langtímaeftirfylgnirannsóknum sem stóðu í 6 mánuði til viðbótar hélst verkun Twynsta á rannsóknartímanum. Ennfremur kom í ljós að sumir sjúklinganna sem ekki fengu bestu mögulegu stjórn á blóðþrýstingi með Twynsta, 40 mg/10 mg, náðu meiri lækkun á blóðþrýstingi þegar skammturinn af Twynsta var aukinn í 80 mg/10 mg.

Heildartíðni aukaverkana af Twynsta í klínísku rannsóknunum var lág, en aðeins 12,7% sjúklinga á meðferð fengu aukaverkanir. Algengustu aukaverkanirnar voru útlímabjúgur og sundl, sjá einnig kafla 4.8. Skráðar aukaverkanir voru í samræmi við þær aukaverkanir sem búist var við m.t.t. öryggis notkunar telmisartans og amlodipins. Engar nýjar eða alvarlegri aukaverkanir komu fram. Tíðni bjúgs (útlímabjúgs, almenns bjúgs og bjúgs) var stöðugt minni hjá sjúklingum sem fengu Twynsta samanborið við sjúklinga sem fengu 10 mg af amlodipini. Í þáttuðu rannsókninni var tíðni bjúgs 1,3% með Twynsta 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8% með Twynsta 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4% með 10 mg af amlodipini. Hjá sjúklingum sem ekki náðu bestu mögulegu stjórn á blóðþrýstingi með 5 mg af amlodipini var tíðni bjúgs 4,4% með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9% með 10 mg af amlodipini.

Blóðþrýstingslækkandi verkun Twynsta var svipuð án tillits til aldurs og kyns og var einnig svipuð hjá sjúklingum með og án sykursýki.

Twynsta hefur ekki verið rannsakað hjá öðrum sjúklingahópum en sjúklingum með háan blóðþrýsting. Telmisartan hefur verið rannsakað í viðamikilli (large outcome study) rannsókn hjá 25.620 sjúklingum í mikill hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (ONTARGET). Amlodipin hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með langvinna stöðuga hjartaöng, hjartaöng vegna æðakrampa og kransæðasjúkdóm sem staðfestur hefur verið með æðamyndatöku.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Twynsta hjá öllum undirhópum barna við háþrýstingi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Lyfjahvörf lyfjasamsetningarinnar með staðlaðri skammtasamsetningu

Hraði og umfang frásogs Twynsta samsvarar aðgengi telmisartans og amlodipins þegar þau eru gefin í töflum hvort í sínu lagi.

### Frásog

Frásog telmisartans er hratt þó að magn þess sem frásogast sé breytilegt. Heildaraðgengi telmisartans er að meðaltali um 50%. Þegar telmisartan er tekið með mat er minnkun svæðisins undir plasmabéttni-tímaferli ( $AUC_{0-\infty}$ ) telmisartans á bilinu u.þ.b. 6% (40 mg skammtur) til u.þ.b. 19% (160 mg skammtur). Þremur klukkustundum eftir inntöku er plasmabéttni svipuð hvort sem telmisartan er tekið á fastandi maga eða með mat.

Eftir gjöf meðferðarskammta til inntöku frásogast amlodipin vel og næst hámarksblóðþéttni 6-12 klukkustundum eftir inntöku. Heildaraðgengi er áætlað á bilinu 64 til 80%. Aðgengi amlodipins er óháð máltíðum.

### Dreifing

Telmisartan er að stórum hluta bundið plasmapróteinum (> 99,5%), aðallega albúmini og alfa-1 sýru glýkópróteini. Sýnilegt dreifingarrúmmál við jafnvægi ( $V_{dss}$ ) er að meðaltali um það bil 500 l.

Dreifingarrúmmál amlodipins er um það bil 21 l/kg. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að um það bil 97,5% amlodipins í blóði er bundið plasmapróteinum hjá sjúklingum með háþrýsting.

### Umbrot

Telmisartan umbrotnar með samtengingu við glúkúróníð upprunalega lyfsins. Ekki hefur verið sýnt fram á neina lyfjafræðilega virkni samtengda umbrotsefnisins.

Amlodipin umbrotnar ítarlega í lifur (um það bil 90%) í óvirk umbrotsefni.

### Brotthvarf

Lyfjahvörf telmisartans einkennast af tvífasa niðurbroti með endanlegan helmingunartíma > 20 klukkustundir. Hámarksplasmaþéttni ( $C_{max}$ ) og að minna leyti AUC-gildi aukast með skammti, en þó ekki hlutfallslega. Ekkert bendir til klínískt mikilvægrar uppsöfnunar telmisartans þegar það er tekið í ráðlögðum skömmtum. Plasmaþéttni var hærri hjá konum en körlum án áhrifa á verkun sem máli skiptu.

Eftir inntöku (og eftir gjöf í bláæð) útskilst telmisartan nær eingöngu í hægðum, aðallega sem óbreytt efnasamband. Uppsafnaður útskilnaður í þvagi er < 1% af skammtinum. Heildarúthreinsun úr plasma ( $Cl_{tot}$ ) er mikil (um það bil 1.000 ml/mín.) samanborið við blóðflæði í lifur (um 1.500 ml/mín.).

Brotthvarf amlodipins úr plasma er tvífasa með endanlegan helmingunartíma um það bil 30 til 50 klst. sem samræmist lyfjagjöf einu sinni á sólarhring. Plasmaþéttni við jafnvægi næst eftir samfellda gjöf í 7-8 sólarhringa. Tíu prósent af upphaflegu amlodipini og 60% af umbrotsefnum amlodipins útskiljast í þvagi.

### Línulegt/ólínulegt samband

Ekki er búist við að sú litla minnkun sem verður á AUC fyrir telmisartan dragi úr verkun meðferðar. Ekkert línulegt sambengi er milli skammta og plasmaþéttni.  $C_{max}$  og í minna mæli AUC aukast en ekki hlutfallslega við skammta stærri en 40 mg.

Lyfjahvörf amlodipins eru línuleg.

### Börn (yngri en 18 ára)

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum.

### Kyn

Munur var á plasmaþéttni telmisartans og var  $C_{max}$  um það bil þrefalt hærra og AUC um það bil tvöfalt hærra hjá konum en körlum.

### Aldraðir

Lyfjahvörf telmisartans hjá öldruðum eru í engu frábrugðin því sem þau eru hjá yngri sjúklingum. Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipins í plasma er svipaður hjá öldruðum og hjá yngri einstaklingum. Hjá öldruðum er úthreinsun telmisartan heldur minni og þar af leiðir að AUC-gildi hækkar og helmingunartími útskilnaðar lengist.

### Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla og mjög mikla skerðingu á nýrnastarfsemi tvöfaldaðist plasmaþéttni telmisartans. Hins vegar var plasmaþéttni minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem voru í blóðskilun. Telmisartan er að miklu leyti bundið plasmapróteinum hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og er ekki hægt að fjarlægja það með blóðskilun. Helmingunartími útkilnaðar er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf amlodipins verða ekki fyrir marktækum breytingum vegna skertrar nýrnastarfsemi.

### Skert lifrarstarfsemi

Rannsóknir á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi sýndu allt að 100% aukningu á heildaraðgengi telmisartans. Helmingunartími útskilnaðar telmisartans er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi hafa minnkaða úthreinsun amlodipins og þar af leiðandi um það bil 40-60% aukningu á AUC.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Þar sem forklínískar upplýsingar um eiturverkanir telmisartans og amlodipins sýna að þær skarast ekki var ekki búist við auknum eiturverkunum af samsetningu lyfjanna. Þetta hefur verið staðfest með fremur langvarandi (13 vikna) rannsókn á eiturverkunum hjá rottum, þar sem skammtar sem voru 3,2/0,8; 10/2,5 og 40/10 mg/kg af telmisartani og amlodipini voru prófaðir.

Forklínískar upplýsingar sem eru fyrirliggjandi um hvort lyf í þessari lyfjasamsetningu með stöðluðum skömmtum fara hér á eftir.

#### Telmisartan

Í forklínískum rannsóknum ollu skammtar, sem gáfu sambærilega útsetningu fyrir lyfinu og verður á klínísku skammtabili, lækkun gilda fyrir rauð blóðkorn (fækkun rauðra blóðkorna, lækkun hemóglóbíns og lækkun blóðkornahlutfalls), breytingum á blóðflæði nýrna (hækkun BUN (blood urea nitrogen) og kreatíníns), sem og hækkun kalíums í sermi hjá dýrum með eðlilegan blóðþrýsting. Hjá hundum varð víkkun og rýrnun á nýrnáplum. Skemmdir á magaslímhúð (fleiddur, sár eða bólgur) sáust einnig hjá rottum og hundum. Komið var í veg fyrir þessar lyfjamiðluðu aukaverkanir, sem þekktar eru úr forklínískum rannsóknum bæði á ACE-hemlum og angíótensín II viðtakahemlum, með gjöf saltvatns til drykkjar. Hjá báðum tegundum sást aukin renínvirkni í plasma og ofvöxtur/offjölgun „juxtglomerular“ frumna í nýrum. Þessar breytingar, sem einnig eru þekkt áhrif lyfja í flokki ACE-hemla og annarra angíótensín II viðtakahemla, virðast ekki vera klínískt mikilvægar. Engar skýrar vísbendingar um vansköpunarvaldandi áhrif komu fram, en við eitrunarskammtastærðir telmisartans sáust áhrif á þroska eftir fæðingu afkvæma, svo sem minni líkamsþyngd og síðkomin opnun augna.

Ekkert benti til stökkbreytingarvaldandi áhrifa eða mikilvægra litningasundrandi áhrifa í *in vitro* rannsóknum og engar vísbendingar voru um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum.

#### Amlodipin

##### *Eiturverkanir á æxlun*

Æxlunarrannsóknir hjá rottum og músum sýndu seinkun á goti, aukna lengd gota og minnkaða lifun unga við skammta sem eru u.þ.b. 50 sinnum stærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn á grundvelli mg/kg.

##### *Skert frjósemi*

Engin áhrif komu fram á frjósemi hjá rottum sem fengu meðferð með amlodipin maleati til inntöku (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum sem voru allt að 10 mg af amlodipini/kg/sólarhring (u.þ.b. áttfaldur\* ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem er 10 mg/sólarhring á grundvelli mg/m<sup>2</sup>).

Í annarri rannsókn á rottum, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besílat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, kom í ljós minnkun á eggbúsörvandi hormóni og testósteróni í plasma ásamt minnkaðri þétni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

##### *Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif*

Rottur og mýs sem fengu amlodipin með fæði í tvö ár, í þétni sem reiknuð var til að gefa dagskammta sem námu 0,5; 1,25 og 2,5 mg/kg/sólarhring, sýndu engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif. Stærsti skammturinn (ráðlagður klínískur hámarksskammtur hjá músum og tvöfaldur\* ráðlagður klínískur hámarksskammtur hjá rottum sem er 10 mg á grundvelli mg/m<sup>2</sup>) var nálægt þolanlegum hámarksskammti hjá músum en ekki hjá rottum.

Rannsóknir á stökkbreytingum sýndu engin lyfjatengd áhrif á gen eða litninga.

\*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Vatnsfrí kísilkvoða  
Brilliant blue FCF (E 133)  
Svart járnoxíð (E172)  
Gult járnoxíð (E172)  
Magnesíumsterat  
Maíssterkja  
Meglúmín  
Örkristallaður sellulósi  
Póvídón K25  
Forgelatíneruð sterkja (framléidd úr maíssterkju)  
Natríumhýdroxíð  
Sorbitól (E420)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.  
Töflurnar á einungis að taka úr þynnunum rétt fyrir inntöku.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Ál/álþynnur (PA/Al/PVC/Al) í öskju sem inniheldur 14, 28, 56, 98 töflur eða ál/ál rifgataðar stakskammtaþynnur (PA/Al/PVC/Al) í öskju sem inniheldur 30 x 1, 90 x 1 og fjölpakkningar með 360 (4 þökkum með 90 x 1) töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/10/648/022 (14 töflur)  
EU/1/10/648/023 (28 töflur)  
EU/1/10/648/024 (30 x 1 tafla)



EU/1/10/648/025 (56 töflur)  
EU/1/10/648/026 (90 x 1 tafla)  
EU/1/10/648/027 (98 töflur)  
EU/1/10/648/028 (360 (4 x 90 x 1) töflur)

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. október 2010  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. ágúst 2015

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA – 40 mg/5 mg

### 1. HEITI LYFS

Twynsta 40 mg/5 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 40 mg af telmisartani og 5 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sorbitol (E420).  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur  
28 töflur  
30 x 1 tafla  
56 töflur  
90 x 1 tafla  
98 töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI MERKIMIÐI Á FJÖLPAKKNINGU MEÐ 360 (4 PAKKNINGAR MEÐ 90 x 1 TÖFLU)  
PAKKAÐ SAMAN – MEÐ BLUE BOX - 40 mg/5 mg**

**1. HEITI LYFS**

Twynsta 40 mg/5 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 40 mg af telmisartani og 5 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur sorbitol (E420).  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölpakkning: 360 (4 pakkningar með 90 x 1) töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/10/648/007 (360 (4 pakkningar með 90 x 1) töflur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 360 (4 PAKKNINGAR MEÐ 90 x 1 TÖFLU) – ÁN BLUE BOX - 40 mg/5 mg**

**1. HEITI LYFS**

Twynsta 40 mg/5 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 40 mg af telmisartani og 5 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur sorbitol (E420).  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

90 töflur  
Hluti fjölpakkningar, má ekki selja sér.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/10/648/007 (360 (4 pakkningar með 90 x 1) töflur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Þynna með 7 töflum - 40 mg/5 mg**

**1. HEITI LYFS**

Twynsta 40 mg/5 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Stakskammtaþynna með 10 töflum - 40 mg/5 mg**

**1. HEITI LYFS**

Twynsta 40 mg/5 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA – 40 mg/10 mg

### 1. HEITI LYFS

Twynsta 40 mg/10 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 40 mg af telmisartani og 10 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sorbitol (E420).  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur  
28 töflur  
30 x 1 tafla  
56 töflur  
90 x 1 tafla  
98 töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI MERKIMIÐI Á FJÖLPAKKNINGU MEÐ 360 (4 PAKKNINGAR MEÐ 90 x 1 TÖFLU)  
PAKKAÐ SAMAN – MEÐ BLUE BOX - 40 mg/10 mg**

**1. HEITI LYFS**

Twynsta 40 mg/10 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 40 mg af telmisartani og 10 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur sorbitol (E420).  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölpakkning: 360 (4 pakkningar með 90 x 1) töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/10/648/014 (360 (4 pakkningar með 90 x 1) töflur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 360 (4 PAKKNINGAR MEÐ 90 x 1 TÖFLU) – ÁN BLUE BOX - 40 mg/10 mg**

**1. HEITI LYFS**

Twynsta 40 mg/10 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 40 mg af telmisartani og 10 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur sorbitol (E420).  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

90 töflur  
Hluti fjölpakkningar, má ekki selja sér.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/10/648/014 (360 (4 pakkningar með 90 x 1) töflur)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Þynna með 7 töflum - 40 mg/10 mg**

**1. HEITI LYFS**

Twynsta 40 mg/10 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Stakskammtaþynna með 10 töflum - 40 mg/10 mg**

**1. HEITI LYFS**

Twynsta 40 mg/10 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA – 80 mg/5 mg

### 1. HEITI LYFS

Twynsta 80 mg/5 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 5 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sorbitol (E420).  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur  
28 töflur  
30 x 1 tafla  
56 töflur  
90 x 1 tafla  
98 töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/10/648/015 (14 töflur)  
EU/1/10/648/016 (28 töflur)  
EU/1/10/648/017 (30 x 1 tafla)  
EU/1/10/648/018 (56 töflur)  
EU/1/10/648/019 (90 x 1 tafla)  
EU/1/10/648/020 (98 töflur)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI MERKIMIÐI Á FJÖLPAKKNINGU MEÐ 360 (4 PAKKNINGAR MEÐ 90 x 1 TÖFLU)  
PAKKAÐ SAMAN – MEÐ BLUE BOX - 80 mg/5 mg**

**1. HEITI LYFS**

Twynsta 80 mg/5 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 5 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur sorbitol (E420).  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölpakkning: 360 (4 pakkningar með 90 x 1) töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakkningar með 90 x 1) töflur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 360 (4 PAKKNINGAR MEÐ 90 x 1 TÖFLU) – ÁN BLUE BOX - 80 mg/5 mg**

### 1. HEITI LYFS

Twynsta 80 mg/5 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 5 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sorbitol (E420).  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 töflur  
Hluti fjölpakkningar, má ekki selja sér.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakkningar með 90 x 1) töflur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Þynna með 7 töflum - 80 mg/5 mg**

**1. HEITI LYFS**

Twynsta 80 mg/5 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Stakskammtaþynna með 10 töflum - 80 mg/5 mg**

**1. HEITI LYFS**

Twynsta 80 mg/5 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA – 80 mg/10 mg

### 1. HEITI LYFS

Twynsta 80 mg/10 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 10 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sorbitol (E420).  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur  
28 töflur  
30 x 1 tafla  
56 töflur  
90 x 1 tafla  
98 töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/10/648/022 (14 töflur)  
EU/1/10/648/023 (28 töflur)  
EU/1/10/648/024 (30 x 1 tafla)  
EU/1/10/648/025 (56 töflur)  
EU/1/10/648/026 (90 x 1 tafla)  
EU/1/10/648/027 (98 töflur)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI MERKIMIÐI Á FJÖLPAKKNINGU MEÐ 360 (4 PAKKNINGAR MEÐ 90 x 1 TÖFLU)  
PAKKAÐ SAMAN – MEÐ BLUE BOX - 80 mg/10 mg**

**1. HEITI LYFS**

Twynsta 80 mg/10 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 10 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur sorbitol (E420).  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölpakkning: 360 (4 pakkningar með 90 x 1) töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakkningar með 90 x 1) töflur)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 360 (4 PAKKNINGAR MEÐ 90 x 1 TÖFLU) – ÁN BLUE BOX - 80 mg/10 mg**

**1. HEITI LYFS**

Twynsta 80 mg/10 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 10 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur sorbitol (E420).  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

90 töflur  
Hluti fjölpakkningar, má ekki selja sér.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakkningar með 90 x 1) töflur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Þynna með 7 töflum - 80 mg/10 mg**

**1. HEITI LYFS**

Twynsta 80 mg/10 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Stakskammtaþynna með 10 töflum - 80 mg/10 mg**

**1. HEITI LYFS**

Twynsta 80 mg/10 mg töflur  
telmisartan/amlodipin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Twynsta 40 mg/5 mg töflur telmisartan/amlodipin

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Twynsta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Twynsta
3. Hvernig nota á Twynsta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Twynsta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Twynsta og við hverju það er notað

Twynsta töflur innihalda tvö virk efni sem heita telmisartan og amlodipin. Bæði þessi efni hjálpa til við að stjórna blóðþrýstingi:

- Telmisartan tilheyrir flokki lyfja sem kallast angítotensín II viðtakablokkar. Angítotensín II er efni sem líkaminn framleiðir og veldur æðasamdrætti og þannig hækkun blóðþrýstings. Telmisartan hemur áhrif angítotensíns II.
- Amlodipin tilheyrir flokki lyfja sem kallast kalsíumgangalokar. Amlodipin kemur í veg fyrir að kalsíum fari inn í æðaveggi sem veldur því að æðarnar dragast ekki saman.

Þannig vinna bæði lyfin saman gegn æðasamdrætti. Afleiðing þessa er að það slaknar á æðunum og blóðþrýstingurinn lækkar.

#### Twynsta er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting

- hjá fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með amlodipini einu og sér.
- hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið telmisartan og amlodipin sitt í hvorri töflunni og vilja í staðinn geta tekið sömu skammta í einni töflu.

Ef hár blóðþrýstingur er ekki meðhöndlaður getur hann valdið skemmdum á slagæðum í ýmsum líffærum og aukið hættu sjúklinga á að fá alvarlega sjúkdóma eins og hjartaáfall, hjarta- eða nýrnabilun, heilablæðingu eða blindu. Venjulega finnast engin einkenni um hækkadan blóðþrýsting fyrir en skemmd hefur komið fram. Því er nauðsynlegt að mæla blóðþrýsting reglulega til að sjá hvort hann er innan eðlilegra marka.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Twynsta

##### Ekki má nota Twynsta

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir telmisartani eða amlodipini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir öðrum lyfjum af flokki dihydropyridina (ein tegund kalsíumgangaloka).
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast notkun Twynsta snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu.)

- ef þú ert með alvarleg lifrарvandanál eða gallteppu (vandkvæði við losun galls úr lifur og gallblöðru).
- ef þú ert með þrengingu í ósæðarloku hjartans (ósæðarþröng) eða hjartalost (ástand þar sem hjartað getur ekki dælt nægu blóði um líkamann).
- ef þú ert með hjartabilun eftir hjartaáfall.
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Twynsta.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Twynsta er notað ef þú hefur eða hefur einhvern tíma fengið einhvern af eftirtöldum sjúkdómum eða kvillum:

- Nýrnasjúkdómur eða ígrætt nýra.
- Nýrnaslagæðaprenging (þrenging slagæða í öðru eða báðum nýrum).
- Lifrarsjúkdómur.
- Hjartakvilli.
- Hækkuð aldósteróngildi (sem getur valdið uppsöfnun á vatni og salti í líkamanum ásamt ójafnvægi á ýmsum blóðsöltum).
- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur) getur komið fram við vökvaskort (óhóflega mikið tap líkamsvökva) eða skort á söltum vegna þvagræsandi meðferðar (vatnslosandi töflur), saltsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta.
- Hækkað kalíum í blóði.
- Sykursýki.
- Ósæðarþrengsli.
- Brjóstverkur frá hjarta, einnig í hvíld eða við lágmarksáreynslu (hvikul hjartaöng).
- Innan fjögurra vikna frá hjartaáfalli.

Leitið ráða hjá læknum áður en Twynsta er notað:

- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
  - ACE-hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
  - aliskiren.
 Hugsanlegt er að lækinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili. Sjá einnig „Ekki má nota Twynsta“.
- ef þú ert aldraður/öldruð og auka þarf skammtinn þinn.

Ef þú átt að gangast undir skurðaðgerð eða svæfingu skaltu láta lækinn vita að þú sért að taka Twynsta.

### Börn og unglíngar

Twynsta er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglíngum að 18 ára aldri.

### Notkun annarra lyfja samhliða Twynsta

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Vera má að lækinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir. Í sumum tilvikum gætir þú þurft að hætta töku einhverra lyfja. Þetta á sérstaklega við um notkun lyfjanna sem talin eru upp hér á eftir:

- Lyf sem innihalda litíum til meðhöndlunar á sumum tegundum þunglyndis.
- Lyf sem geta hækkað styrk kalíums í blóði eins og saltlíki sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf (sumar vatnslosandi töflur).
- Angíótensín II viðtakablokkar.
- ACE-hemlar eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Twynsta“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).



- Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen), heparín, ónæmisbælandi lyf (t.d. cýklóspórín eða takrólímus) og sýklalyfið trímétóprím.
- Rifampicin, erytromycin, claritromycin (sýklalyf).
- Jóhannesarjurt.
- Dantrólen (innrennsli við verulegum breytingum á líkamshita).
- Lyf sem notuð eru til að breyta því hvernig ónæmiskerfið virkar (t.d. sirolimus, temsirolimus og everolimus).
- Lyf notuð við HIV/AIDS (t.d. ritonavir) eða við meðferð sveppasýkinga (t.d. ketoconazol).
- Diltiazem (hjartalyf).
- Simvastatin til að meðhöndla hækkun gildi kólesteróls.
- Digoxín.

Eins og á við um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur verkun Twynsta minnkað ef þú tekur bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen) eða barkstera.

Twynsta getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi eða lyfja sem gætu lækkað blóðþrýsting (t.d. baclofen, amifostin, geðrofslyf eða þunglyndislyf).

### **Notkun Twynsta með mat eða drykk**

Blóðþrýstingslækkun getur orðið enn meiri af völdum áfengis. Þú getur fundið fyrir þessu sem svima þegar staðið er upp.

Ekki má neyta greipaldins og greipaldinsafa meðan þú tekur Twynsta. Það er vegna þess að greipaldin og greipaldinsafi geta valdið aukinni blóðþéttni virka efnisins amlodipíns hjá sumum sjúklingum og geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif Twynsta.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Læknirinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Twynsta áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú ert þunguð og ráðleggja þér að taka annað lyf í stað Twynsta. Ekki er mælt með notkun Twynsta snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

#### Brjóstgjöf

Sýnt hefur verið fram á að amlodipín skilst út í brjóstamjólk í litlu magni.

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Twynsta hjá mæðrum sem eru með barn á brjósti og læknirinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

### **Akstur og notkun véla**

Sumir finna fyrir aukaverkunum eins og yfirliði, syfju, sundli eða svima við meðferð við háþrýstingi. Finnir þú fyrir þessum aukaverkunum skaltu hvorki aka né nota vélar.

### **Twynsta inniheldur sorbitól**

Lyfið inniheldur 168,64 mg af sorbitóli í hverri töflu.

### **Twynsta inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Twynsta**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein tafla á dag. Reyndu að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi. Taktu Twynsta töfluna úr þynnunni einungis rétt fyrir inntöku.

Taka má Twynsta með eða án matar. Gleypa skal töflurnar með vatni eða öðrum óáfengum drykk.

Ef þú átt við lifrarvandamál að stríða, á venjulegur skammtur ekki að vera stærri en 40 mg/5 mg tafla eða 40 mg/10 mg tafla einu sinni á dag.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef of margar töflur eru teknar inn af vangá á strax að hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða næstu bráðamóttöku. Þú gætir fundið fyrir lágum blóðþrýstingi og hröðum hjartslætti. Einnig hefur verið greint frá hægum hjartslætti, sundli, skertri nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun, verulega lækkuðum blóðþrýstingi til lengri tíma ásamt losti og dauðsfalli.

#### **Ef gleymist að taka Twynsta**

Ef gleymist að taka skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því og halda síðan áfram eins og áður. Ef gleymist að taka töflu einn dag er venjulegur skammtur tekinn næsta dag. **Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.**

#### **Ef hætt er að nota Twynsta**

Mikilvægt er að þú takir Twynsta á hverjum degi þar til læk'nirinn gefur fyrirmæli um annað. Finnist þér áhrifin af Twynsta of mikil eða of lítil skaltu ráðfæra þig við læk'ninn eða lyfjafræðing.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### **Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast tafarlausrar læknismeðferðar**

Leitaðu tafarlaust til læknisins ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum:

Blóðsýking (oft kallað blóðeitrun, er alvarleg sýking í öllum líkamanum með háum hita og tilfinningu um að vera alvarlega veikur), ofsabjúgur (skyndilegur bjúgur í húð og slímhúð); þessar aukaverkanir eru mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum) en afar alvarlegar og skulu sjúklingar hætta að taka lyfið og leita tafarlaust til læknisins. Þessar aukaverkanir geta orðið banvænar ef þær eru ekki meðhöndlaðar. Komið hefur fram aukin tíðni blóðsýkinga við notkun telmisartans eingöngu, hins vegar er ekki hægt að útiloka að það eigi einnig við Twynsta.

#### **Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum)**

Sundl, ökklabjúgur.

#### **Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)**

Syfja, mígreni, höfuðverkur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum, snúningstilfinning (svimi), hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot (finnur fyrir hjartslættinum), lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur), sundl þegar staðið er upp (stöðubundinn lágþrýstingur), roði, hósti, magaverkir (kviðverkir), niðurgangur, ógleði, kláði, liðverkir, vöðvakrampar, vöðvaverkir, erfíðleikar við að ná stinningu, slappleiki, brjóstverkir, þreyta, bólga (bjúgur), hækkuð gildi lifrarendsímá.

#### **Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum)**

Sýking í þvagblöðru, depurð (þunglyndi), kviði, svefnleysi, yfirlið, taugaskemmdir í höndum eða fótum, minnkað snertiskyn, truflanir á bragðskyni, skjálfti, uppköst, ofvöxtur í tannholdi, óþægindi í kviðarholi, munnþurrkur, exem (húðkvilli), hörundsroði, útbrot, bakverkir, verkir í fótleggjum, þvaglátsþörf að nóttu, vanlíðan (lasleiki), hækkuð gildi þvagsýru í blóðinu.

**Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 notendum)**

Ágeng örmyndun í lungnavef (millivefslungnasjúkdómur [aðallega lungnabólga í millivef og lungnabólga með ofgnótt rauðkyrninga]).

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun telmisartans eða amlodipins sem gætu einnig komið fyrir við notkun Twynsta.

Telmisartan

Að auki hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum þegar telmisartan var tekið eitt og sér:

**Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)**

Þvagfærasýking, sýking í efri hluta öndunarfæra (t.d. hálsbólga, skútabólga, kvef), skortur á rauðum blóðkornum (blóðleysi), blóðkalíumhækkun, mæði, uppþemba, aukin svitamyndun, nýrnaskemmdir þar á meðal skyndileg bráð nýrnabilun, aukning á kreatíníni í blóði.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum)**

Aukning á ákveðinni gerð af hvítum blóðkornum (eosíníklafjöld), fáar blóðflögur (blóðflagnafæð), ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, hvæsandi öndun, bólga í andliti eða lágþrýstingur), lágur blóðsykur (hjá sjúklingum með sykursýki), sjóntruflanir, hraður hjartsláttur, magaópægindi, óeðlileg lifrarstarfsemi, ofsakláði, lyfjaútbrot, bólga í sinum, flensulík einkenni (t.d. vöðvaverkur, almenn vanlíðan), minnkun á blóðrauða (próteini í blóði), aukning kreatínífosfókinasa í blóði.

Flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi og lifrarsjúkdóma eftir markaðssetningu telmisartans komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessa aukaverkun.

Amlodipin

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum til viðbótar þegar amlodipin hefur verið tekið eitt og sér:

**Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum)**

Breyttar hægðavenjur, niðurgangur, hægðatregða, sjóntruflanir, tvísýni, bólga í liðum.

**Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)**

Geðsveiflur, sjónskerðing, eyrnasuð, mæði, hnerri/nefrennsli, hárlas, óvenjuleg marblettamyndun og blæðing (rauð blóðkorn skemmd), litabreytingar í húð, aukin svitamyndun, erfiðleikar við þvaglát, tíð þvaglát sérstaklega að nóttu, brjóstastækkun hjá karlmönnum, verkir, þyngdaraukning, þyngdartap.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum)**

Rugl.

**Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 notendum)**

Fækkun hvítra blóðkorna (hvítornafæð), fáar blóðflögur (blóðflagnafæð), ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, mäs, bólga í andliti eða lágur blóðþrýstingur), of mikill sykur í blóðinu, óviðráðanlegar hreyfingar með rykkjum eða kippum, hjartaáfall, hjartsláttaróregla, æðabólga, brisbólga, bólga í slímhúð magans (magabólga), lifrabólga, gulnun húðar (gula), hækkun lifrarensíma með gulu, hröð bjúgmyndun í húð og slímhúð (ofsabjúgur), alvarleg húðviðbrögð, ofsakláði, alvarleg ofnæmisviðbrögð með blóðrumyndun á húð og slímhúð (húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni), aukið næmi húðar fyrir sól, aukin vöðvaspenna.

**Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)**

Alvarleg ofnæmisviðbrögð með blóðrumyndun á húð og slímhúð (eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)).

## Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Twynsta

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka. Fjarlægjið Twynsta töflu úr þynnunni einungis rétt fyrir inntöku.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Twynsta inniheldur

- Virku innihaldefnin eru telmisartan og amlodipin.  
Hver tafla inniheldur 40 mg af telmisartani og 5 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða, brilliant blue FCF (E133), svart járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), magnesíumsterat, maíssterkja, meglúmín, örkristallaður sellulósi, póvídón K25, forgelatíneruð sterkja framleidd úr maíssterkju, natríumhýdroxíð (sjá kafla 2), sorbitól (E420) (sjá kafla 2).

### Lýsing á útliti Twynsta og pakkningastærðir

Twynsta 40 mg/5 mg tafla er blá og hvít sporöskjulaga tveggja laga tafla u.þ.b. 14 mm á lengd með áþrykktu vörunúmerinu A1 og merki fyrirtækisins á hvíta laginu.

Twynsta er fáanlegt í öskju sem inniheldur 14, 28, 56, 98 töflur í ál/álþynnum eða sem inniheldur 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) töflur í ál/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Þýskaland

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena – Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Twynsta 40 mg/10 mg töflur telmisartan/amlodipin

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Twynsta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Twynsta
3. Hvernig nota á Twynsta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Twynsta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Twynsta og við hverju það er notað

Twynsta töflur innihalda tvö virk efni sem heita telmisartan og amlodipin. Bæði þessi efni hjálpa til við að stjórna blóðþrýstingi:

- Telmisartan tilheyrir flokki lyfja sem kallast angítótensín II viðtakablokkar. Angítótensín II er efni sem líkaminn framleiðir og veldur æðasamdrætti og þannig hækkun blóðþrýstings. Telmisartan hemur áhrif angítótensíns II.
- Amlodipin tilheyrir flokki lyfja sem kallast kalsíumgangalokar. Amlodipin kemur í veg fyrir að kalsíum fari inn í æðaveggi sem veldur því að æðarnar dragast ekki saman.

Þannig vinna bæði lyfin saman gegn æðasamdrætti. Afleiðing þessa er að það slaknar á æðunum og blóðþrýstingurinn lækkar.

#### Twynsta er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting

- hjá fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með amlodipini einu og sér.
- hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið telmisartan og amlodipin sitt í hvorri töflunni og vilja í staðinn geta tekið sömu skammta í einni töflu.

Ef hár blóðþrýstingur er ekki meðhöndlaður getur hann valdið skemmdum á slagæðum í ýmsum líffærum og aukið hættu sjúklinga á að fá alvarlega sjúkdóma eins og hjartaáfall, hjarta- eða nýrnabilun, heilablæðingu eða blindu. Venjulega finnast engin einkenni um hækkaðan blóðþrýsting fyrir en skemmd hefur komið fram. Því er nauðsynlegt að mæla blóðþrýsting reglulega til að sjá hvort hann er innan eðlilegra marka.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Twynsta

##### Ekki má nota Twynsta

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir telmisartani eða amlodipini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir öðrum lyfjum af flokki dihydropyridina (ein tegund kalsíumgangaloka).
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast notkun Twynsta snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu.)

- ef þú ert með alvarleg lifrарvandanál eða gallteppu (vandkvæði við losun galls úr lifur og gallblöðru).
- ef þú ert með þrengingu í ósæðarloku hjartans (ósæðarþröng) eða hjartalost (ástand þar sem hjartað getur ekki dælt nægu blóði um líkamann).
- ef þú ert með hjartabilun eftir hjartaáfall.
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Twynsta.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Twynsta er notað ef þú hefur eða hefur einhvern tíma fengið einhvern af eftirtöldum sjúkdómum eða kvillum:

- Nýrnasjúkdómur eða ígrætt nýra.
- Nýrnaslagæðaprenging (þrenging slagæða í öðru eða báðum nýrum).
- Lifrarsjúkdómur.
- Hjartakvilli.
- Hækkuð aldósteróngili (sem getur valdið uppsöfnun á vatni og salti í líkamanum ásamt ójafnvægi á ýmsum blóðsöltum).
- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur) getur komið fram við vökvaskort (óhóflega mikið tap líkamsvökva) eða skort á söltum vegna þvagræsandi meðferðar (vatnslosandi töflur), saltsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta.
- Hækkað kalíum í blóði.
- Sykursýki.
- Ósæðarþrengsli.
- Brjóstverkur frá hjarta, einnig í hvíld eða við lágmarksáreynslu (hvikul hjartaöng).
- Innan fjögurra vikna frá hjartaáfalli.

Leitið ráða hjá læknum áður en Twynsta er notað:

- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
  - ACE-hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
  - aliskiren.
 Hugsanlegt er að lækinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili. Sjá einnig „Ekki má nota Twynsta“.
- ef þú ert aldraður/öldruð og auka þarf skammtinn þinn.

Ef þú átt að gangast undir skurðaðgerð eða svæfingu skaltu láta lækinn vita að þú sért að taka Twynsta.

### Börn og unglíngar

Twynsta er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglíngum að 18 ára aldri.

### Notkun annarra lyfja samhliða Twynsta

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Vera má að lækinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir. Í sumum tilvikum gætir þú þurft að hætta töku einhverra lyfja. Þetta á sérstaklega við um notkun lyfjanna sem talin eru upp hér á eftir:

- Lyf sem innihalda litíum til meðhöndlunar á sumum tegundum þunglyndis.
- Lyf sem geta hækkað styrk kalíums í blóði eins og saltlíki sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf (sumar vatnslosandi töflur).
- Angíótensín II viðtakablokkar.
- ACE-hemlar eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Twynsta“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).



- Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen), heparín, ónæmisbælandi lyf (t.d. cýklóspórín eða takrólímus) og sýklalyfið trímétóprím.
- Rifampicin, erytromycin, claritromycin (sýklalyf).
- Jóhannesarjurt.
- Dantrólen (innrennsli við verulegum breytingum á líkamshita).
- Lyf sem notuð eru til að breyta því hvernig ónæmiskerfið virkar (t.d. sirolimus, temsirolimus og everolimus).
- Lyf notuð við HIV/AIDS (t.d. ritonavir) eða við meðferð sveppasýkinga (t.d. ketoconazol).
- Diltiazem (hjartalyf).
- Simvastatin til að meðhöndla hækkun gildi kólesteróls.
- Digoxín.

Eins og á við um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur verkun Twynsta minnkað ef þú tekur bólguþandi gigtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen) eða barkstera.

Twynsta getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi eða lyfja sem gætu lækkað blóðþrýsting (t.d. baclofen, amifostin, geðrofslyf eða þunglyndislyf).

### **Notkun Twynsta með mat eða drykk**

Blóðþrýstingslækkun getur orðið enn meiri af völdum áfengis. Þú getur fundið fyrir þessu sem svima þegar staðið er upp.

Ekki má neyta greipaldins og greipaldinsafa meðan þú tekur Twynsta. Það er vegna þess að greipaldin og greipaldinsafi geta valdið aukinni blóðþéttni virka efnisins amlodipíns hjá sumum sjúklingum og geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif Twynsta.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Læknirinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Twynsta áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú ert þunguð og ráðleggja þér að taka annað lyf í stað Twynsta. Ekki er mælt með notkun Twynsta snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

#### Brjóstgjöf

Sýnt hefur verið fram á að amlodipín skilst út í brjóstamjólk í litlu magni.

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Twynsta hjá mæðrum sem eru með barn á brjósti og læknirinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

### **Akstur og notkun véla**

Sumir finna fyrir aukaverkunum eins og yfirliði, syfju, sundli eða svima við meðferð við háþrýstingi. Finnir þú fyrir þessum aukaverkunum skaltu hvorki aka né nota vélar.

### **Twynsta inniheldur sorbitól**

Lyfið inniheldur 168,64 mg af sorbitóli í hverri töflu.

### **Twynsta inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Twynsta**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein tafla á dag. Reyndu að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi. Taktu Twynsta töfluna úr þynnunni einungis rétt fyrir inntöku.

Taka má Twynsta með eða án matar. Gleypa skal töflurnar með vatni eða öðrum óáfengum drykk.

Ef þú átt við lifrarvandamál að stríða, á venjulegur skammtur ekki að vera stærri en 40 mg/5 mg tafla eða 40 mg/10 mg tafla einu sinni á dag.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef of margar töflur eru teknar inn af vangá á strax að hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða næstu bráðamóttöku. Þú gætir fundið fyrir lágum blóðþrýstingi og hröðum hjartslætti. Einnig hefur verið greint frá hægum hjartslætti, sundli, skertri nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun, verulega lækkuðum blóðþrýstingi til lengri tíma ásamt losti og dauðsfalli.

#### **Ef gleymist að taka Twynsta**

Ef gleymist að taka skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því og halda síðan áfram eins og áður. Ef gleymist að taka töflu einn dag er venjulegur skammtur tekinn næsta dag. **Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.**

#### **Ef hætt er að nota Twynsta**

Mikilvægt er að þú takir Twynsta á hverjum degi þar til læk'nirinn gefur fyrirmæli um annað. Finnist þér áhrifin af Twynsta of mikil eða of lítil skaltu ráðfæra þig við læk'ninn eða lyfjafræðing.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### **Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast tafarlausrar læknismeðferðar**

Leitaðu tafarlaust til læknisins ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum:

Blóðsýking (oft kallað blóðeitrun, er alvarleg sýking í öllum líkamanum með háum hita og tilfinningu um að vera alvarlega veikur), ofsabjúgur (skyndilegur bjúgur í húð og slímhúð); þessar aukaverkanir eru mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum) en afar alvarlegar og skulu sjúklingar hætta að taka lyfið og leita tafarlaust til læknisins. Þessar aukaverkanir geta orðið banvænar ef þær eru ekki meðhöndlaðar. Komið hefur fram aukin tíðni blóðsýkinga við notkun telmisartans eingöngu, hins vegar er ekki hægt að útiloka að það eigi einnig við Twynsta.

#### **Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum)**

Sundl, ökklabjúgur.

#### **Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)**

Syfja, mígreni, höfuðverkur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum, snúningstilfinning (svimi), hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot (finnur fyrir hjartslættinum), lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur), sundl þegar staðið er upp (stöðubundinn lágþrýstingur), roði, hósti, magaverkir (kviðverkir), niðurgangur, ógleði, kláði, liðverkir, vöðvakrampar, vöðvaverkir, erfíðleikar við að ná stinningu, slappleiki, brjóstverkir, þreyta, bólga (bjúgur), hækkuð gildi lifrarendisíma.

#### **Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum)**

Sýking í þvagblöðru, depurð (þunglyndi), kvíði, svefnleysi, yfirlið, taugaskemmdir í höndum eða fótum, minnkað snertiskyn, truflanir á bragðskyni, skjálfti, uppköst, ofvöxtur í tannholdi, óþægindi í kviðarholi, munnþurrkur, exem (húðkvilli), hörundsroði, útbrot, bakverkir, verkir í fótleggjum, þvaglátsþörf að nóttu, vanlíðan (lasleiki), hækkuð gildi þvagsýru í blóðinu.

**Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 notendum)**

Ágeng örmyndun í lungnavef (millivefslungnasjúkdómur [aðallega lungnabólga í millivef og lungnabólga með ofgnótt rauðkyrninga]).

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun telmisartans eða amlodipins sem gætu einnig komið fyrir við notkun Twynsta.

Telmisartan

Að auki hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum þegar telmisartan var tekið eitt og sér:

**Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)**

Þvagfærasýking, sýking í efri hluta öndunarfæra (t.d. hálsbólga, skútabólga, kvæf), skortur á rauðum blóðkornum (blóðleysi), blóðkalíumhækkun, mæði, uppþemba, aukin svitamyndun, nýrnaskemmdir þar á meðal skyndileg bráð nýrnabilun, aukning á kreatíníni í blóði.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum)**

Aukning á ákveðinni gerð af hvítum blóðkornum (eosíníklafjöld), fáar blóðflögur (blóðflagnafæð), ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, hvæsandi öndun, bólga í andliti eða lágþrýstingur), lágur blóðsykur (hjá sjúklingum með sykursýki), sjóntruflanir, hraður hjartsláttur, magaóþægindi, óeðlileg lifrarstarfsemi, ofsakláði, lyfjaútbrot, bólga í sinum, flensulík einkenni (t.d. vöðvaverkur, almenn vanlíðan), minnkun á blóðrauða (próteini í blóði), aukning kreatínfosfókinasa í blóði.

Flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi og lifrarsjúkdóma eftir markaðssetningu telmisartans komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessa aukaverkun.

Amlodipin

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum til viðbótar þegar amlodipin hefur verið tekið eitt og sér:

**Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum)**

Breyttar hægðavenjur, niðurgangur, hægðatregða, sjóntruflanir, tvísýni, bólga í liðum.

**Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)**

Geðsveiflur, sjónskerðing, eyrnasuð, mæði, hnerri/nefrennsli, hárlós, óvenjuleg marblettamyndun og blæðing (rauð blóðkorn skemmd), litabreytingar í húð, aukin svitamyndun, erfiðleikar við þvaglát, tíð þvaglát sérstaklega að nóttu, brjóstastækkun hjá karlmönnum, verkir, þyngdaraukning, þyngdartap.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum)**

Rugl.

**Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 notendum)**

Fækkun hvítra blóðkorna (hvítornafæð), fáar blóðflögur (blóðflagnafæð), ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, mäs, bólga í andliti eða lágur blóðþrýstingur), of mikill sykur í blóðinu, óviðráðanlegar hreyfingar með rykkjum eða kippum, hjartaáfall, hjartsláttaróregla, æðabólga, brisbólga, bólga í slímhúð magans (magabólga), lifrabólga, gulnun húðar (gula), hækkun lifrarensíma með gulu, hröð bjúgmyndun í húð og slímhúð (ofsabjúgur), alvarleg húðviðbrögð, ofsakláði, alvarleg ofnæmisviðbrögð með blóðrumyndun á húð og slímhúð (húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni), aukið næmi húðar fyrir sól, aukin vöðvaspenna.

**Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)**

Alvarleg ofnæmisviðbrögð með blóðrumyndun á húð og slímhúð (eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)).

## Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Twynsta

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka. Fjarlægjið Twynsta töflu úr þynnunni einungis rétt fyrir inntöku.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Twynsta inniheldur

- Virku innihaldefnin eru telmisartan og amlodipin.  
Hver tafla inniheldur 40 mg af telmisartani og 10 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða, brilliant blue FCF (E133), svart járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), magnesíumsterat, maíssterkja, meglúmín, örkristallaður sellulósi, póvídón K25, forgelatíneruð sterkja framleidd úr maíssterkju, natríumhýdroxíð (sjá kafla 2), sorbitól (E420) (sjá kafla 2).

### Lýsing á útliti Twynsta og pakkningastærðir

Twynsta 40 mg/10 mg tafla er blá og hvít sporöskjulaga tveggja laga tafla u.þ.b. 14 mm á lengd með áþrykktu vörunúmerinu A2 og merki fyrirtækisins á hvíta laginu.

Twynsta er fáanlegt í öskju sem inniheldur 14, 28, 56, 98 töflur í ál/álþynnum eða sem inniheldur 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) töflur í ál/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Þýskaland

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena – Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Twynsta 80 mg/5 mg töflur**  
telmisartan/amlodipin

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Twynsta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Twynsta
3. Hvernig nota á Twynsta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Twynsta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## 1. Upplýsingar um Twynsta og við hverju það er notað

Twynsta töflur innihalda tvö virk efni sem heita telmisartan og amlodipin. Bæði þessi efni hjálpa til við að stjórna blóðþrýstingi:

- Telmisartan tilheyrir flokki lyfja sem kallast angítotensín II viðtakablokkar. Angítotensín II er efni sem líkaminn framleiðir og veldur æðasamdrætti og þannig hækkun blóðþrýstings. Telmisartan hemur áhrif angítotensíns II.
- Amlodipin tilheyrir flokki lyfja sem kallast kalsíumgangalokar. Amlodipin kemur í veg fyrir að kalsíum fari inn í æðaveggi sem veldur því að æðarnar dragast ekki saman.

Þannig vinna bæði lyfin saman gegn æðasamdrætti. Afleiðing þessa er að það slaknar á æðunum og blóðþrýstingurinn lækkar.

### Twynsta er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting

- hjá fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með amlodipini einu og sér.
- hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið telmisartan og amlodipin sitt í hvorri töflunni og vilja í staðinn geta tekið sömu skammta í einni töflu.

Ef hár blóðþrýstingur er ekki meðhöndlaður getur hann valdið skemmdum á slagæðum í ýmsum líffærum og aukið hættu sjúklinga á að fá alvarlega sjúkdóma eins og hjartaáfall, hjarta- eða nýrnabilun, heilablæðingu eða blindu. Venjulega finnast engin einkenni um hækkaðan blóðþrýsting fyrir en skemmd hefur komið fram. Því er nauðsynlegt að mæla blóðþrýsting reglulega til að sjá hvort hann er innan eðlilegra marka.

## 2. Áður en byrjað er að nota Twynsta

### Ekki má nota Twynsta

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir telmisartani eða amlodipini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir öðrum lyfjum af flokki dihydropyridina (ein tegund kalsíumgangaloka).
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast notkun Twynsta snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu.)

- ef þú ert með alvarleg lifrарvandanál eða gallteppu (vandkvæði við losun galls úr lifur og gallblöðru).
- ef þú ert með þrengingu í ósæðarloku hjartans (ósæðarþröng) eða hjartalost (ástand þar sem hjartað getur ekki dælt nægu blóði um líkamann).
- ef þú ert með hjartabilun eftir hjartaáfall.
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Twynsta.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Twynsta er notað ef þú hefur eða hefur einhvern tíma fengið einhvern af eftirtöldum sjúkdómum eða kvillum:

- Nýrnasjúkdómur eða ígrætt nýra.
- Nýrnaslagæðaprenging (þrenging slagæða í öðru eða báðum nýrum).
- Lifrarsjúkdómur.
- Hjartakvilli.
- Hækkuð aldósteróngildi (sem getur valdið uppsöfnun á vatni og salti í líkamanum ásamt ójafnvægi á ýmsum blóðsöltum).
- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur) getur komið fram við vökvaskort (óhóflega mikið tap líkamsvökva) eða skort á söltum vegna þvagræsandi meðferðar (vatnslosandi töflur), saltsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta.
- Hækkað kalíum í blóði.
- Sykursýki.
- Ósæðarþrengsli.
- Brjóstverkur frá hjarta, einnig í hvíld eða við lágmarksáreynslu (hvikul hjartaöng).
- Innan fjögurra vikna frá hjartaáfalli.

Leitið ráða hjá læknum áður en Twynsta er notað:

- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
  - ACE-hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
  - aliskiren.
 Hugsanlegt er að lækinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili. Sjá einnig „Ekki má nota Twynsta“.
- ef þú ert aldraður/öldruð og auka þarf skammtinn þinn.

Ef þú átt að gangast undir skurðaðgerð eða svæfingu skaltu láta lækinn vita að þú sért að taka Twynsta.

### Börn og unglingar

Twynsta er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglungum að 18 ára aldri.

### Notkun annarra lyfja samhliða Twynsta

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Vera má að lækinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir. Í sumum tilvikum gætir þú þurft að hætta töku einhverra lyfja. Þetta á sérstaklega við um notkun lyfjanna sem talin eru upp hér á eftir:

- Lyf sem innihalda litíum til meðhöndlunar á sumum tegundum þunglyndis.
- Lyf sem geta hækkað styrk kalíums í blóði eins og saltlíki sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf (sumar vatnslosandi töflur).
- Angíótensín II viðtakablokkar.
- ACE-hemlar eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Twynsta“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).



- Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen), heparín, ónæmisbælandi lyf (t.d. cýklóspórín eða takrólímus) og sýklalyfið trímétóprím.
- Rifampicin, erytromycin, claritromycin (sýklalyf).
- Jóhannesarjurt.
- Dantrólen (innrennsli við verulegum breytingum á líkamshita).
- Lyf sem notuð eru til að breyta því hvernig ónæmiskerfið virkar (t.d. sirolimus, temsirolimus og everolimus).
- Lyf notuð við HIV/AIDS (t.d. ritonavir) eða við meðferð sveppasýkinga (t.d. ketoconazol).
- Diltiazem (hjartalyf).
- Simvastatin til að meðhöndla hækkun gildi kólesteróls.
- Digoxín.

Eins og á við um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur verkun Twynsta minnkað ef þú tekur bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen) eða barkstera.

Twynsta getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi eða lyfja sem gætu lækkað blóðþrýsting (t.d. baclofen, amifostin, geðrofslyf eða þunglyndislyf).

### **Notkun Twynsta með mat eða drykk**

Blóðþrýstingslækkun getur orðið enn meiri af völdum áfengis. Þú getur fundið fyrir þessu sem svima þegar staðið er upp.

Ekki má neyta greipaldins og greipaldinsafa meðan þú tekur Twynsta. Það er vegna þess að greipaldin og greipaldinsafi geta valdið aukinni blóðþéttni virka efnisins amlodipíns hjá sumum sjúklingum og geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif Twynsta.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Læknirinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Twynsta áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú ert þunguð og ráðleggja þér að taka annað lyf í stað Twynsta. Ekki er mælt með notkun Twynsta snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

#### Brjóstgjöf

Sýnt hefur verið fram á að amlodipín skilst út í brjóstamjólk í litlu magni.

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Twynsta hjá mæðrum sem eru með barn á brjósti og læknirinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

### **Akstur og notkun véla**

Sumir finna fyrir aukaverkunum eins og yfirliði, syfju, sundli eða svima við meðferð við háþrýstingi. Finnir þú fyrir þessum aukaverkunum skaltu hvorki aka né nota vélar.

### **Twynsta inniheldur sorbitól**

Lyfið inniheldur 337,28 mg af sorbitóli í hverri töflu.

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem hafa fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum eða hafa fengið greininguna arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skulu ræða við lækinn áður en lyfið er notað.

### **Twynsta inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á Twynsta

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein tafla á dag. Reyndu að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi. Taktu Twynsta töfluna úr þynnunni einungis rétt fyrir inntöku.

Taka má Twynsta með eða án matar. Gleypa skal töflurnar með vatni eða öðrum óáfengum drykk.

Ef þú átt við lifrarvandamál að stríða, á venjulegur skammtur ekki að vera stærri en 40 mg/5 mg tafla eða 40 mg/10 mg tafla einu sinni á dag.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef of margar töflur eru teknar inn af vangá á strax að hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða næstu bráðamóttöku. Þú gætir fundið fyrir lágum blóðþrýstingi og hröðum hjartslætti. Einnig hefur verið greint frá hægum hjartslætti, sundli, skertri nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun, verulega lækkuðum blóðþrýstingi til lengri tíma ásamt losti og dauðsfalli.

#### **Ef gleymist að taka Twynsta**

Ef gleymist að taka skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því og halda síðan áfram eins og áður. Ef gleymist að taka töflu einn dag er venjulegur skammtur tekinn næsta dag. **Ekki á** að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

#### **Ef hætt er að nota Twynsta**

Mikilvægt er að þú takir Twynsta á hverjum degi þar til læknirinn gefur fyrirmæli um annað. Finnist þér áhrifin af Twynsta of mikil eða of lítil skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### **Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnað tafarlausrar lækni meðferðar**

Leitaðu tafarlaust til læknisins ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum:

Blóðsýking (oft kallað blóðeitrun, er alvarleg sýking í öllum líkamanum með háum hita og tilfinningu um að vera alvarlega veikur), ofsabjúgur (skyndilegur bjúgur í húð og slímhúð); þessar aukaverkanir eru mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum) en afar alvarlegar og skulu sjúklingar hætta að taka lyfið og leita tafarlaust til læknisins. Þessar aukaverkanir geta orðið banvænar ef þær eru ekki meðhöndlaðar. Komið hefur fram aukin tíðni blóðsýkinga við notkun telmisartans eingöngu, hins vegar er ekki hægt að útiloka að það eigi einnig við Twynsta.

#### **Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum)**

Sundl, ökklabjúgur.

#### **Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)**

Sýfja, mígreni, höfuðverkur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum, snúningstilfinning (svimi), hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot (finnur fyrir hjartslættinum), lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur), sundl þegar staðið er upp (stöðubundinn lágþrýstingur), roði, hósti, magaverkir (kviðverkir), niðurgangur, ógleði, kláði, liðverkir, vöðvakrampar, vöðvaverkir, erfíðleikar við að ná stinningu, slappleiki, brjóstverkir, þreyta, bólga (bjúgur), hækkuð gildi lifrarendis.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum)**  
Sýking í þvagblöðru, depurð (þunglyndi), kvíði, svefnleysi, yfirlið, taugaskemmdir í höndum eða fótum, minnkað snertiskyn, truflanir á bragðskyni, skjálfti, uppköst, ofvöxtur í tannholdi, óþægindi í kviðarholi, munnþurrkur, exem (húðkvilli), hörundsroði, útbrot, bakverkir, verkir í fótleggjum, þvaglátsþörf að nóttu, vanlíðan (lasleiki), hækkuð gildi þvagsýru í blóðinu.

**Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 notendum)**

Ágeng örmyndun í lungnavef (millivefslungnasjúkdómur [aðallega lungnabólga í millivef og lungnabólga með ofgnótt rauðkyrninga]).

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun telmisartans eða amlodipins sem gætu einnig komið fyrir við notkun Twynsta.

#### Telmisartan

Að auki hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum þegar telmisartan var tekið eitt og sér:

**Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)**

Þvagfærasýking, sýking í efri hluta öndunarfæra (t.d. hálsbólga, skútabólga, kvef), skortur á rauðum blóðkornum (blóðleysi), blóðkalíumhækkun, mæði, uppþemba, aukin svitamyndun, nýrnaskemmdir þar á meðal skyndileg bráð nýrnabilun, aukning á kreatíníni í blóði.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum)**

Aukning á ákveðinni gerð af hvítum blóðkornum (eosíníklafjöld), fáar blóðflögur (blóðflagnafæð), ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, hvæsandi öndun, bólga í andliti eða lágþrýstingur), lágur blóðsykur (hjá sjúklingum með sykursýki), sjóntruflanir, hraður hjartsláttur, magaóþægindi, óeðlileg lifrarstarfsemi, ofsakláði, lyfjaútbrot, bólga í sinum, flensulík einkenni (t.d. vöðvaverkur, almenn vanlíðan), minnkun á blóðrauða (próteini í blóði), aukning kreatínfosfókínasa í blóði.

Flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi og lifrarsjúkdóma eftir markaðssetningu telmisartans komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessa aukaverkun.

#### Amlodipin

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum til viðbótar þegar amlodipin hefur verið tekið eitt og sér:

**Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum)**

Breyttar hægðavenjur, niðurgangur, hægðatregða, sjóntruflanir, tvísýni, bólga í liðum.

**Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)**

Geðsveiflur, sjónskerðing, eyrnasuð, mæði, hnerri/nefrennsli, hárlos, óvenjuleg marblettamyndun og blæðing (rauð blóðkorn skemmd), litabreytingar í húð, aukin svitamyndun, erfiðleikar við þvaglát, tíð þvaglát sérstaklega að nóttu, brjóstastækkun hjá karlmönnum, verkir, þyngdaraukning, þyngdartap.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum)**

Rugl.

**Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 notendum)**

Fækkun hvítra blóðkorna (hvítornafæð), fáar blóðflögur (blóðflagnafæð), ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, mäs, bólga í andliti eða lágur blóðþrýstingur), of mikill sykur í blóðinu, óviðráðanlegar hreyfingar með rykkjum eða kippum, hjartaáfall, hjartsláttaróregla, æðabólga, brisbólga, bólga í slímhúð magans (magabólga), lifrabólga, gulnun húðar (gula), hækkun lifrarensíma með gulu, hröð bjúgmyndun í húð og slímhúð (ofsabjúgur), alvarleg húðviðbrögð, ofsakláði, alvarleg ofnæmisviðbrögð með blöðrumyndun á húð og slímhúð (húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni), aukið næmi húðar fyrir sól, aukin vöðvaspenna.

### **Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)**

Alvarleg ofnæmisviðbrögð með blöðrumyndun á húð og slímhúð (eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)).

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Twynsta**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka. Fjarlægjið Twynsta töflu úr þynnunni einungis rétt fyrir inntöku.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Twynsta inniheldur**

- Virku innihaldsefni eru telmisartan og amlodipin.  
Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 5 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða, brilliant blue FCF (E133), svart járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), magnesíumsterat, maíssterkja, meglúmín, örkristallaður sellulósi, póvídón K25, forgelatíneruð sterkja framleidd úr maíssterkjju, natríumhýdroxíð (sjá kafla 2), sorbitól (E420) (sjá kafla 2).

### **Lýsing á útliti Twynsta og pakkningastærðir**

Twynsta 80 mg/5 mg tafla er blá og hvít sporöskjulaga tveggja laga tafla u.þ.b. 16 mm á lengd með áþrykktu vörunúmerinu A3 og merki fyrirtækisins á hvíta laginu.

Twynsta er fáanlegt í öskju sem inniheldur 14, 28, 56, 98 töflur í ál/álþynnum eða sem inniheldur 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) töflur í ál/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **Markaðsleyfishafi**

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

#### **Framleiðandi**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Þýskaland

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena – Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Twynsta 80 mg/10 mg töflur telmisartan/amlodipin

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Twynsta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Twynsta
3. Hvernig nota á Twynsta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Twynsta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Twynsta og við hverju það er notað

Twynsta töflur innihalda tvö virk efni sem heita telmisartan og amlodipin. Bæði þessi efni hjálpa til við að stjórna blóðþrýstingi:

- Telmisartan tilheyrir flokki lyfja sem kallast angítotensín II viðtakablokkar. Angítotensín II er efni sem líkaminn framleiðir og veldur æðasamdrætti og þannig hækkun blóðþrýstings. Telmisartan hemur áhrif angítotensíns II.
- Amlodipin tilheyrir flokki lyfja sem kallast kalsíumgangalokar. Amlodipin kemur í veg fyrir að kalsíum fari inn í æðaveggi sem veldur því að æðarnar dragast ekki saman.

Þannig vinna bæði lyfin saman gegn æðasamdrætti. Afleiðing þessa er að það slaknar á æðunum og blóðþrýstingurinn lækkar.

#### Twynsta er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting

- hjá fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með amlodipini einu og sér.
- hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið telmisartan og amlodipin sitt í hvorri töflunni og vilja í staðinn geta tekið sömu skammta í einni töflu.

Ef hár blóðþrýstingur er ekki meðhöndlaður getur hann valdið skemmdum á slagæðum í ýmsum líffærum og aukið hættu sjúklinga á að fá alvarlega sjúkdóma eins og hjartaáfall, hjarta- eða nýrnabilun, heilablæðingu eða blindu. Venjulega finnast engin einkenni um hækkaðan blóðþrýsting fyrir en skemmd hefur komið fram. Því er nauðsynlegt að mæla blóðþrýsting reglulega til að sjá hvort hann er innan eðlilegra marka.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Twynsta

##### Ekki má nota Twynsta

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir telmisartani eða amlodipini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir öðrum lyfjum af flokki dihydropyridina (ein tegund kalsíumgangaloka).
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast notkun Twynsta snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu.)

- ef þú ert með alvarleg lifrарvandanál eða gallteppu (vandkvæði við losun galls úr lifur og gallblöðru).
- ef þú ert með þrengingu í ósæðarloku hjartans (ósæðarþröng) eða hjartalost (ástand þar sem hjartað getur ekki dælt nægu blóði um líkamann).
- ef þú ert með hjartabilun eftir hjartaáfall.
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Twynsta.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Twynsta er notað ef þú hefur eða hefur einhvern tíma fengið einhvern af eftirtöldum sjúkdómum eða kvillum:

- Nýrnasjúkdómur eða ígrætt nýra.
- Nýrnaslagæðaprenging (þrenging slagæða í öðru eða báðum nýrum).
- Lifrarsjúkdómur.
- Hjartakvilli.
- Hækkun aldósteróngildi (sem getur valdið uppsöfnun á vatni og salti í líkamanum ásamt ójafnvægi á ýmsum blóðsöltum).
- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur) getur komið fram við vökvaskort (óhóflega mikið tap líkamsvökva) eða skort á söltum vegna þvagræsandi meðferðar (vatnslosandi töflur), saltsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta.
- Hækkað kalíum í blóði.
- Sykursýki.
- Ósæðarþrengsli.
- Brjóstverkur frá hjarta, einnig í hvíld eða við lágmarksáreynslu (hvikul hjartaöng).
- Innan fjögurra vikna frá hjartaáfalli.

Leitið ráða hjá læknum áður en Twynsta er notað:

- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
  - ACE-hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
  - aliskiren.
 Hugsanlegt er að lækinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili. Sjá einnig „Ekki má nota Twynsta“.
- ef þú ert aldraður/öldruð og auka þarf skammtinn þinn.

Ef þú átt að gangast undir skurðaðgerð eða svæfingu skaltu láta lækinn vita að þú sért að taka Twynsta.

### Börn og unglíngar

Twynsta er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglíngum að 18 ára aldri.

### Notkun annarra lyfja samhliða Twynsta

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Vera má að lækinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir. Í sumum tilvikum gætir þú þurft að hætta töku einhverra lyfja. Þetta á sérstaklega við um notkun lyfjanna sem talin eru upp hér á eftir:

- Lyf sem innihalda litíum til meðhöndlunar á sumum tegundum þunglyndis.
- Lyf sem geta hækkað styrk kalíums í blóði eins og saltlíki sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf (sumar vatnslosandi töflur).
- Angíótensín II viðtakablokkar.
- ACE-hemlar eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Twynsta“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).



- Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen), heparín, ónæmisbælandi lyf (t.d. cýklóspórín eða takrólímus) og sýklalyfið trímétóprím.
- Rifampicin, erytromycin, claritromycin (sýklalyf).
- Jóhannesarjurt.
- Dantrólen (innrennsli við verulegum breytingum á líkamshita).
- Lyf sem notuð eru til að breyta því hvernig ónæmiskerfið virkar (t.d. sirolimus, temsirolimus og everolimus).
- Lyf notuð við HIV/AIDS (t.d. ritonavir) eða við meðferð sveppasýkinga (t.d. ketoconazol).
- Diltiazem (hjartalyf).
- Simvastatin til að meðhöndla hækkun gildi kólesteróls.
- Digoxín.

Eins og á við um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur verkun Twynsta minnkað ef þú tekur bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen) eða barkstera.

Twynsta getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi eða lyfja sem gætu lækkað blóðþrýsting (t.d. baclofen, amifostin, geðrofslyf eða þunglyndislyf).

### **Notkun Twynsta með mat eða drykk**

Blóðþrýstingslækkun getur orðið enn meiri af völdum áfengis. Þú getur fundið fyrir þessu sem svima þegar staðið er upp.

Ekki má neyta greipaldins og greipaldinsafa meðan þú tekur Twynsta. Það er vegna þess að greipaldin og greipaldinsafi geta valdið aukinni blóðþéttni virka efnisins amlodipíns hjá sumum sjúklingum og geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif Twynsta.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Læknirinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Twynsta áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú ert þunguð og ráðleggja þér að taka annað lyf í stað Twynsta. Ekki er mælt með notkun Twynsta snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

#### Brjóstgjöf

Sýnt hefur verið fram á að amlodipín skilst út í brjóstamjólki í litlu magni.

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Twynsta hjá mæðrum sem eru með barn á brjósti og læknirinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

### **Akstur og notkun véla**

Sumir finna fyrir aukaverkunum eins og yfirliði, syfju, sundli eða svima við meðferð við háþrýstingi. Finnir þú fyrir þessum aukaverkunum skaltu hvorki aka né nota vélar.

### **Twynsta inniheldur sorbitól**

Lyfið inniheldur 337,28 mg af sorbitóli í hverri töflu.

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem hafa fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum eða hafa fengið greininguna arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skulu ræða við lækinn áður en lyfið er notað.

### **Twynsta inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á Twynsta

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein tafla á dag. Reyndu að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi. Taktu Twynsta töfluna úr þynnunni einungis rétt fyrir inntöku.

Taka má Twynsta með eða án matar. Gleypa skal töflurnar með vatni eða öðrum óáfengum drykk.

Ef þú átt við lifrarástand að stríða, á venjulegur skammtur ekki að vera stærri en 40 mg/5 mg tafla eða 40 mg/10 mg tafla einu sinni á dag.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef of margar töflur eru teknar inn af vangá á strax að hafa samband við lækninn, lyfjafræðing eða næstu bráðamóttöku. Þú gætir fundið fyrir lágum blóðþrýstingi og hröðum hjartslætti. Einnig hefur verið greint frá hægum hjartslætti, sundli, skertri nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun, verulega lækkuðum blóðþrýstingi til lengri tíma ásamt losti og dauðsfalli.

#### **Ef gleymist að taka Twynsta**

Ef gleymist að taka skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því og halda síðan áfram eins og áður. Ef gleymist að taka töflu einn dag er venjulegur skammtur tekinn næsta dag. **Ekki á** að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

#### **Ef hætt er að nota Twynsta**

Mikilvægt er að þú takir Twynsta á hverjum degi þar til læknirinn gefur fyrirmæli um annað. Finnist þér áhrifin af Twynsta of mikil eða of lítil skaltu ráðfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### **Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast tafarlausrar læknismeðferðar**

Leitaðu tafarlaust til læknisins ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum:

Blóðsýking (oft kallað blóðeitrun, er alvarleg sýking í öllum líkamanum með háum hita og tilfinningu um að vera alvarlega veikur), ofsabjúgur (skyndilegur bjúgur í húð og slímhúð); þessar aukaverkanir eru mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum) en afar alvarlegar og skulu sjúklingar hætta að taka lyfið og leita tafarlaust til læknisins. Þessar aukaverkanir geta orðið banvænar ef þær eru ekki meðhöndlaðar. Komið hefur fram aukin tíðni blóðsýkinga við notkun telmisartans eingöngu, hins vegar er ekki hægt að útiloka að það eigi einnig við Twynsta.

#### **Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum)**

Sundl, ökklabjúgur.

#### **Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)**

Sýfja, mígreni, höfuðverkur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum, snúningstilfinning (svimi), hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot (finnur fyrir hjartslættinum), lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur), sundl þegar staðið er upp (stöðubundinn lágþrýstingur), roði, hósti, magaverkir (kviðverkir), niðurgangur, ógleði, kláði, liðverkir, vöðvakrampar, vöðvaverkir, erfíðleikar við að ná stinningu, slappleiki, brjóstverkir, þreyta, bólga (bjúgur), hækkuð gildi lifrarendis.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum)**  
Sýking í þvagblöðru, depurð (þunglyndi), kvíði, svefnleysi, yfirlið, taugaskemmdir í höndum eða fótum, minnkað snertiskyn, truflanir á bragðskyni, skjálfti, uppköst, ofvöxtur í tannholdi, óþægindi í kviðarholi, munnþurrkur, exem (húðkvilli), hörundsroði, útbrot, bakverkir, verkir í fótleggjum, þvaglátsþörf að nóttu, vanlíðan (lasleiki), hækkuð gildi þvagsýru í blóðinu.

**Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 notendum)**

Ágeng örmyndun í lungnavef (millivefslungnasjúkdómur [aðallega lungnabólga í millivef og lungnabólga með ofgnótt rauðkyrninga]).

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun telmisartans eða amlodipins sem gætu einnig komið fyrir við notkun Twynsta.

#### Telmisartan

Að auki hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum þegar telmisartan var tekið eitt og sér:

**Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)**

Þvagfærasýking, sýking í efri hluta öndunarfæra (t.d. hálsbólga, skútabólga, kvef), skortur á rauðum blóðkornum (blóðleysi), blóðkalíumhækkun, mæði, uppþemba, aukin svitamyndun, nýrnaskemmdir þar á meðal skyndileg bráð nýrnabilun, aukning á kreatíníni í blóði.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum)**

Aukning á ákveðinni gerð af hvítum blóðkornum (eosíníklafjöld), fáar blóðflögur (blóðflagnafæð), ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, hvæsandi öndun, bólga í andliti eða lágþrýstingur), lágur blóðsykur (hjá sjúklingum með sykursýki), sjóntruflanir, hraður hjartsláttur, magaóþægindi, óeðlileg lifrarstarfsemi, ofsakláði, lyfjaútbrot, bólga í sinum, flensulík einkenni (t.d. vöðvaverkur, almenn vanlíðan), minnkun á blóðrauða (próteini í blóði), aukning kreatínfosfókinasa í blóði.

Flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi og lifrarsjúkdóma eftir markaðssetningu telmisartans komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessa aukaverkun.

#### Amlodipin

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum til viðbótar þegar amlodipin hefur verið tekið eitt og sér:

**Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum)**

Breyttar hægðavenjur, niðurgangur, hægðatregða, sjóntruflanir, tvísýni, bólga í liðum.

**Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)**

Geðsveiflur, sjónskerðing, eyrnasuð, mæði, hnerri/nefrennsli, hárlos, óvenjuleg marblettamyndun og blæðing (rauð blóðkorn skemmd), litabreytingar í húð, aukin svitamyndun, erfiðleikar við þvaglát, tíð þvaglát sérstaklega að nóttu, brjóstastækkun hjá karlmönnum, verkir, þyngdaraukning, þyngdartap.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum)**

Rugl.

**Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 notendum)**

Fækkun hvíttra blóðkorna (hvítornafæð), fáar blóðflögur (blóðflagnafæð), ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, mäs, bólga í andliti eða lágur blóðþrýstingur), of mikill sykur í blóðinu, óviðráðanlegar hreyfingar með rykkjum eða kippum, hjartaáfall, hjartsláttaróregla, æðabólga, brisbólga, bólga í slímhúð magans (magabólga), lifrabólga, gulnun húðar (gula), hækkun lifrarendíma með gulu, hröð bjúgmyndun í húð og slímhúð (ofsabjúgur), alvarleg húðviðbrögð, ofsakláði, alvarleg ofnæmisviðbrögð með blöðrumyndun á húð og slímhúð (húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni), aukið næmi húðar fyrir sól, aukin vöðvaspenna.

### **Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)**

Alvarleg ofnæmisviðbrögð með blöðrumyndun á húð og slímhúð (eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)).

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Twynsta**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka. Fjarlægjið Twynsta töflu úr þynnunni einungis rétt fyrir inntöku.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Twynsta inniheldur**

- Virku innihaldsefni eru telmisartan og amlodipin.  
Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 10 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða, brilliant blue FCF (E133), svart járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), magnesíumsterat, maíssterkja, meglúmín, örkristallaður sellulósi, póvídón K25, forgelatíneruð sterkja framleidd úr maíssterkjju, natríumhýdroxíð (sjá kafla 2), sorbitól (E420) (sjá kafla 2).

### **Lýsing á útliti Twynsta og pakkningastærðir**

Twynsta 80 mg/10 mg tafla er blá og hvít sporöskjulaga tveggja laga tafla u.þ.b. 16 mm á lengd með áþrykktu vörunúmerinu A4 og merki fyrirtækisins á hvíta laginu.

Twynsta er fáanlegt í öskju sem inniheldur 14, 28, 56, 98 töflur í ál/álþynnum eða sem inniheldur 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) töflur í ál/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Þýskaland

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena – Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.