

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 með áþrykktu vörunúmerinu A1 og merki fyrirtækisins á hvíta laginu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háum blóðþrýstingi (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 þjág, má skipta yfir á Twynsta 40/5 mg einu sinni á sólarhring, þ.e. minnka skammtinn af amlodipini án þess að draga úr þeirri blóðþrýstingslækkandi heildarsvörun sem gert er ráð fyrir.

Skipt 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.

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.ósæðarlokuþrengsli 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 ($GFR < 60 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$) (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. Ennfremur er helmingunartími amlodipins, eins og allra kalsíumgangaloka, lengdur hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og skammtaleiðbeiningar liggja ekki fyrir. Telmissartan/amlodipin skal því nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

Nýrnaæðaháþrýstingur

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

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Þegar telmissartan/amlodipin er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum og kreatíníni í sermi. Engin reynsla er af notkun telmissartans/amlodipins hjá sjúklingum sem nýlega hafa fengið ígrætt nýra. Telmissartan og amlodipin 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. Leiðrétta skal vökva- og/eða natríumskort áður en telmissartan er gefið. Ef blóðþrýstingsfall verður meðan á meðferð með telmissartani/amlodipini 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-aldósterónkefinu

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. þrengsli 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 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 telmissartans/amlodipins við hvikulli hjartaöng, þegar hjartadrep á sér stað, eða innan mánaðar frá hjartadrepi.

Hjartabilun

Í langtímasamanburðarrannsókn með lyfleysu (PRAISE-2) á amlodipini hjá sjúklingum með hjartabilun á NYHA-stigi III og IV, sem var ekki vegna blóðþurrðar, tengdist amlodipin tíðari tilkynningum um lungnabjúg þrátt fyrir að ekki væri marktækur munur á tíðni eða versnun hjartabilunar í samanburði við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

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-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 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-angiótensín-aldósterónkerfið og/eða kalíumuppbót. Lyf eða lyfjaflokkar sem geta valdið blóðkalíumhækkun, sölt 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).

Sorbitól

Lyfið inniheldur 168,64 mg af sorbitóli í hverri töflu.

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 eru algengar af 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 kalíumuppbót

Angiotensín II viðtakablokkar, svo sem telmisartan, draga úr kalíumtapi af völdum þvagræsilyfja. Kalíumsparandi þvagræsilyf, t.d. spironolakton, eplerenon, triamteren og amilorid, kalíumuppbót og sölt 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 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 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 hámarksplasmáþéttni (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

Við samhliða notkun CYP3A4-hemilsins erytromycins hjá ungum sjúklingum jókst plasmabéttni amlodipins um 22% og við samhliða notkun diltiazems hjá öldruðum sjúklingum jókst plasmabéttni amlodipins um 50%. Hins vegar er klínískt mikilvægi þessara upplýsinga ekki ljóst. Ekki er hægt að útiloka að öflugir CYP3A4-hemlar (þ.e. ketoconazol, itraconazol og ritonavir) geti aukið plasmabéttni amlodipins meira en diltiazem. Gæta skal varúðar við notkun amlodipins samtímis CYP3A4-hemlum. Hins vegar hafa engar aukaverkanir af völdum slíkrar milliverkunar komið fram.

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)).

Greipaldin og greipaldinsafi

Þegar 20 heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu 240 ml af greipaldinsafa með einum stökum 10 mg skammti af amlodipini til inntöku, hafði það engin marktæk áhrif á lyfjahvarfafræðilega eiginleika amlodipins. Enn er samhliða notkun amlodipins og greipaldins eða greipaldinsafa ekki ráðlögð hjá sjúklingum þar sem aðgengi amlodipins getur aukist hjá sumum 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 eiturrhif 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 lágmarkspéttni 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.

Simvastatin

Samtímis gjöf á endurteknum 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.

Önnur lyf

Amlodipin hefur verið notað með öryggi ásamt digoxini, warfarini, atorvastatini, sildenafili, sýrubindandi lyfjum (álhýdroxíð, magnesíumhýdroxíði og simeticoni), cimetidini, sýklalyfjum og blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku. Þegar amlodipin og sildenafil voru notuð í samsettri meðferð hafði hvort lyf fyrir sig sína eigin blóðþrýstingslækkandi verkun.

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.

Telmissartan

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 telmissartani 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 lítillaga 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).

Amlodipín

Upplýsingar um takmarkaðan fjölda þungana benda ekki til þess að amlodipín eða aðrir kalsíumviðtakablokkar hafi skaðleg áhrif á heilsu fóstursins. Hins vegar getur verið hætta á að fæðingin taki lengri tíma.

Brjóstgjöf

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

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun telmissartans meðan á brjóstgjöf stendur er ekki mælt með notkun telmissartans/amlodipíns. 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 telmissartan og amlodipín eru notuð samhliða hafa ekki verið gerðar.

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

Sömu leiðis hafa ekki komið fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum amlodipíns (sjá kafla 5.3).

Afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar á höfði sæðisfrumna sem geta spillt fyrir frjóvgun hafa sést af völdum kalsíumblokka í forklínískum rannsóknum og rannsóknum *in vitro*. Klínískt mikilvægi þessa er ekki ljóst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þetta lyf 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 samanburðarránsóknum 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	Telmisartan	Amlodipin
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
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 ¹	
Blóð og eitlar			
Sjaldgæfar		blóðleysi	
Mjög sjaldgæfar		blóðflagnafæð, eosíníklafjöld	
Koma örsjaldan fyrir			hvítornafæð, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi			
Sjaldgæfar		ofnæmi, bráðaofnæmis- viðbrögð	
Mjög sjaldgæfar			ofnæmi
Efnaskipti og næring			
Sjaldgæfar		blóðkalíumhækkun	
Mjög sjaldgæfar		blóðsykurslækkun (hjá sjúklingum með sykursýki)	
Koma örsjaldan fyrir			blóðsykurshækkun
Geðræn vandamál			
Sjaldgæfar			geðsveiflur
Mjög sjaldgæfar	þunglyndi, kviði, svefnleysi		rugl
Taugakerfi			
Algengar	sundl		
Sjaldgæfar	svefnhöfgi, mígreni, höfuðverkur, húðskynstruflanir		
Mjög sjaldgæfar	yfirlíð, úttaugakvilli, skert húðskyn, bragðskynstruflanir, skjálfti		
Koma örsjaldan fyrir			utanstrýtuheilkenni
Augu			
Sjaldgæfar			sjónskerðing
Mjög sjaldgæfar		sjóntruflanir	
Eyru og völundarhús			
Sjaldgæfar	svimi		eyrnasuð
Hjarta			
Sjaldgæfar	hægtaktur, hjartsláttarónot		
Mjög sjaldgæfar		hraðtaktur	

Koma örsjaldan fyrir			hjartadrep, hjartsláttaróregla, sleglahraðsláttur, gáttatíf
Æðar			
Sjaldgæfar	lágur blóðþrýstingur, stöðubundinn lágþrýstingur, andlitsroði		
Koma örsjaldan fyrir			æðabólga
Öndunarferi, brjósthól og miðmæti			
Sjaldgæfar	hósti	mæði	mæði, nefslímhúðarbólga
Koma örsjaldan fyrir	millivefs-lungnasjúkdómur ³		
Meltingarferi			
Sjaldgæfar	kviðverkir, niðurgangur, ógleði	uppþemba	breytingar á hægðavenjum
Mjög sjaldgæfar	uppköst, ofvöxtur í tannholdi, meltingartruflanir, munnþurrkur	magaóþægindi	
Koma örsjaldan fyrir			brisbólga, magabólga
Lifur og gall			
Mjög sjaldgæfar		óeðlileg lifrarstarfsemi, lifrarkvilli ²	
Koma örsjaldan fyrir			lifrabólga, gula, hækkun lifrarendsímna (yfirleitt í samræmi við gallteppu)
Húð og undirhúð			
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)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>			
Sjaldgæfar	liðverkir, vöðvakrampar (sinadrættir í fótleggjum), vöðvaverkir		
Mjög sjaldgæfar	bakverkir, verkir í útlimum (verkir í fótleggjum)	verkir í sinum (einkenni lík sinabólgu)	
<i>Nýru og þvagsfæri</i>			
Sjaldgæfar		skert nýrnastarfsemi, þar með talin bráð nýrnabilun	truflanir á þvaglátum, tíð þvaglát
Mjög sjaldgæfar	næturþvaglát		
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			
Sjaldgæfar	ristruflanir		brjóstastækkun hjá karlmönnum
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>			
Algengar	útlímabjúgur		
Sjaldgæfar	þröttleysi, brjóstverkur, þreyta, bjúgur		verkir
Mjög sjaldgæfar	lasleiki	inflúensulík veikindi	
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>			
Sjaldgæfar	aukning lifrarensíma	aukning á kreatíníni í blóði	þyngdaraukning, þyngdartap
Mjög sjaldgæfar	aukning þvagsýru í blóði	hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði, minnkun á blóðrauða	

¹: aukaverkunin getur verið vegna tilviljunar eða tengd verkun sem er ekki enn þekkt

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

³: greint hefur verið frá tilvikum millivefslungnasjúkdóms (fyrst og fremst millivefslungnabólgu og rauðkyrninga lungnabólgu (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 Ofskömmtnun

Einkenni

Gert er ráð fyrir að einkenni ofskömmtnunar líkist yfirdrífnum lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins. Gert er ráð fyrir að mest áberandi einkenni ofskömmtnunar telmisartans séu lágur blóðþrýstingur og hraðtaktur, en hægtaktur, sundl, aukning kreatíníns í sermi og bráð nýrnabilun hafa einnig verið skráð. Ofskömmtnun amlodipíns getur leitt til óhóflegrar útæðavíkkunar og hugsanlega hraðtaktur sem viðbragða við því. Greint hefur verið frá umtalsverðri og að öllum líkindum langvinnri lækknun 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 ofskömmtnunar 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. Telmisartan og amlodipín verða ekki fjarlægð með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, angiótensín II blokkar í blöndum með kalsíumgangalokum, ATC-flokkur: C09DB04.

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

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 lækknun á blóðþrýstingi á sólarhringsskammtabilinu.

Telmisartan

Telmisartan er sértækur angiótensín II viðtakablokki (á undirflokk AT₁), sem er virkur eftir inntöku. Þekkt áhrif angiótensíns II eru tengd AT₁ undirflokki viðtaka sem telmisartan binst sterklega og hrindir angiótensíni II frá. Telmisartan hefur ekki að hluta til örvandi áhrif á AT₁ viðtakann. Telmisartan binst sértækt við AT₁ viðtakann. Bindingin er langtímabinding. Telmisartan hefur ekki sækni í aðra viðtaka, hvorki AT₂ 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 angiotensín converting enzyme (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 angíótensín 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 yfir 80% eftir 40 mg og 80 mg skammta af telmisartani í klínískum samanburðarrannsóknnum 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 rannsóknnum 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 rannsóknnum þar sem gerður var beinn samanburður á þessum tveimur mismunandi blóðþrýstingslækkandi meðferðum.

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknnum (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 heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í markliffæri.

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 oftar 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 hægun 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

Blóðafllfræðilegar 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 álagspoli, 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-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 þrátt fyrir að ekki væri marktækur munur á tíðni versnandi hjartabilunar í samanburði við lyfleysu.

Telmisartan/amlodipin

Í 8 vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, þáttaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu á tveimur samhlíða hópum sem tók til 1.461 sjúklings með allt frá vægum háþrýstingi til mikils háþrýstings (meðalþrýstingur í lagbili í sitjandi stöðu var ≥ 95 og < 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 mikinnháþrýsting (lagbilsþrýstingur ≥ 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 klínisku 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 staðfastlega 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 tilaldurs 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 háum blóðþrýstingi (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 glúkópróteini. 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. Hámarksplasmabéttni (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. Plasmabéttni 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 < 1% af skammtinum. Heildarúthreinsun úrplasma (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. Plasmabéttni 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 sambandi er milli skammta og plasmabéttni. 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 plasmabéttni telmisartans og var C_{max} um það bil þrefalt herra og AUC um það bil tvöfalt herra hjá konum en körlum.

Aldraðir

Lyfjahlvörf telmisartans hjá öldruðum eru í engu frábrugðin því sem þau eru hjá yngri sjúklingum. Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipíns 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 skerðingu á nýrnastarfsemi tvöfaldaðist plasmabéttni telmisartans. Hins vegar var plasmabéttni 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 útskilnaðar er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahlvörf amlodipíns verða ekki fyrir marktækum breytingum vegna skertrar nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Rannsóknir á lyfjahlvörfum 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 amlodipíns og þar af leiðandi um það bil 40-60% aukningu á AUC.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Þar sem forklínískar upplýsingar um eiturverkanir telmisartans og amlodipíns 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 amlodipíni 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 (fleður, 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 „juxtaglomerular“ 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.

Amlodipín

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum sást seinkun á goti, erfitt got og minnkuð lifun fóstura og unga við stóra skammta. Engin áhrif komu fram á fitjósemi hjá rottum sem fengu meðferð með amlodipínmaleati til inntöku (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum sem voru allt að 10 mg af amlodipíni/kg/sólarhring (um tífaldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem er 10 mg/sólarhring á grundvelli mg/m²).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatnsfrí kísilkvoða,
Brilliant blue FCF (E 133),
Svart járnoxíð (E172),
Rautt 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 fjölpakkingar með 360 (4 pökkum með 90 x 1) töflum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. 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)
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 með áþrykktu vörunúmerinu A2 og merki fyrirtækisins á hvíta laginu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háum blóðþrýstingi (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.

Ráðlagður skammtur af Twynsta er ein tafla á sólarhring.

Ráðlagður hámarksskammtur af Twynsta er 80 mg/10 mg, ein tafla á sólarhring. Twynsta er ætlað til langtímameðferðar.

Samhliða notkun amlodípíns og greipaldíns eða greipaldínsafa er ekki ráðlögð þar sem aðgengi amlodípíns 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 temisartani) 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 þjág, má skipta yfir á Twynsta 40/5 mg einu sinni á sólarhring, þ.e. minnka skammtinn af amlodipini án þess að draga úr þeirri blóðþrýstingslækkandi heildarsvörun sem gert er ráð fyrir.

Skipt 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.

Skert nýrnastarfsemi

Takmörkuð reynsla er fyrirliggjandi 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 m²) (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. Ennfremur er helmingunartími amlodipins, eins og allra kalsíumgangaloka, lengdur hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og skammtaleiðbeiningar liggja ekki fyrir. Telmisartan/amlodipin skal því nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

Nýrnaæðaháþrýstingur

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

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Þegar telmisartan/amlodipin er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum og kreatíníni í sermi. Engin reynsla er af notkun telmisartans/amlodipins hjá sjúklingum sem nýlega hafa fengið ígrætt nýra. Telmisartan og amlodipin 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. Leiðréttá skal vökva- og/eða natríumskort áður en telmisartan er gefið. Ef blóðþrýstingsfall verður meðan á meðferð með telmisartani/amlodipini 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-angíótensín-aldósterónkefinu

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín 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 angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Aðrir sjúkdómar sem valda örvun renín-angíótensín-aldósterónkerfisins

Hjá sjúklingum, þar sem vöðvaspenna í æðaveggjum og starfsemi nýrna eru fyrst og fremst háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með mikla hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þ.m.t. þrengsli í nýrnaslagæðum), hefur meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengt skyndilegum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, minnkuðum þvagliátum 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-angíótensín-aldósterónkerfinu. Því er ekki mælt með notkun telmisartans.

Ósæðar- og míturlokuþrengsli, 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 míturlokuþrengsli 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.

Hjartabilun

Í langtímasamanburðarrannsókn með lyfleysu (PRAISE-2) á amlodipini hjá sjúklingum með hjartabilun á NYHA-stigi III og IV, sem var ekki vegna blóðþurrðar, tengdist amlodipin tíðari tilkynningum um lungnabjúg þrátt fyrir að ekki væri marktækur munur á tíðni eða versnun hjartabilunar í samanburði við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

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-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 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-angiótensín-aldósterónkerfið og/eða kalíumuppbót. Lyf eða lyfjaflokkar sem geta valdið blóðkalíumhækkun, sölt 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 útlim, rákvöðvalýsa eða miklir áverkar).

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

Sorbitól

Lyfið inniheldur 168,64 mg af sorbitóli í hverri töflu.

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 eru algengar af 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 kalíumuppbót

Angiotensín II viðtakablokkar, svo sem telmisartan, draga úr kalíumtapi af völdum þvagræsilyfja. Kalíumsparandi þvagræsilyf, t.d. spironolakton, eplerenon, triamteren og amilorid, kalíumuppbót og sölt 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 kalíumpéttni í sermi.

Lítíum

Greint hefur verið frá afturkræfni aukningu á lítíumpéttni 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 péttni 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 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 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

Við samhliða notkun CYP3A4-hemilsins erytromycins hjá ungum sjúklingum jókst plasmaþéttni amlodipins um 22% og við samhliða notkun diltiazems hjá öldruðum sjúklingum jókst plasmaþéttni amlodipins um 50%. Hins vegar er klínískt mikilvægi þessara upplýsinga ekki ljóst. Ekki er hægt að útiloka að öflugir CYP3A4-hemlar (þ.e. ketoconazol, itraconazol og ritonavir) geti aukið plasmaþéttni amlodipins meira en diltiazem. Gæta skal varúðar við notkun amlodipins samtímis CYP3A4-hemlum. Hins vegar hafa engar aukaverkanir af völdum slíkrar milliverkunar komið fram.

CYP3A4-virkjar

Við samhliða gjöf með þekktum CYP3A4-virkjum, getur plasmaþéttni 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)).

Greipaldin og greipaldinsafi

Þegar 20 heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu 240 ml af greipaldinsafa með einum stökum 10 mg skammti af amlodipini til inntöku, hafði það engin marktæk áhrif á lyfjahvarfafræðilega eiginleika amlodipins. Enn er samhliða notkun amlodipins og greipaldins eða greipaldinsafa ekki ráðlögð hjá sjúklingum þar sem aðgengi amlodipins getur aukist hjá sumum 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 eiturrhif 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.

Simvastatin

Samtímis gjöf á endurteknum 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.

Önnur lyf

Amlodipin hefur verið notað með öryggi ásamt digoxíni, warfarini, atorvastatini, sildenafili, sýrubindandi lyfjum (álhýdroxíð, magnesíumhýdroxíði og simeticoni), cimetidini, sýklalyfjum og

blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku. Þegar amlodipin og sildenafil voru notuð í samsettri meðferð hafði hvort lyf fyrir sig sína eigin blóðþrýstingslækkandi verkun.

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

Upplýsingar um takmarkaðan fjölda þungana benda ekki til þess að amlodipin eða aðrir kalsíumviðtakablokkar hafi skaðleg áhrif á heilsu fóstursins. Hins vegar getur verið hætta á að fæðingin taki lengri tíma.

Brjóstgjöf

Amlodipin skilst út í brjóstamjólk. Hlutfallið af skammti móður sem barnið fær með brjóstamjólk hefur verið áætlað að liggi 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.

Sömuleiðis hafa ekki komið fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum amlodipíns (sjá kafla 5.3).

Afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar á höfði sæðisfrumna sem geta spillt fyrir frjóvgun hafa sést af völdum kalsíumblokka í forklínískum rannsóknum og rannsóknum *in vitro*. Klínískt mikilvægi þessa er ekki ljóst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þetta lyf 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 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	Telmisartan	Amlodipin
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra			
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 ¹	
Blóð og eitlar			
Sjaldgæfar		blóðleysi	

Mjög sjaldgæfar		blóðflagnafæð, eosínfíklafjöld	
Koma örsjaldan fyrir			hvítkornafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi			
Sjaldgæfar		ofnæmi, bráðaofnæmis- viðbrögð	
Mjög sjaldgæfar			ofnæmi
Efnaskipti og næring			
Sjaldgæfar		blóðkalíumhækkun	
Mjög sjaldgæfar		blóðsykurslækkun (hjá sjúklingum með sykursýki)	
Koma örsjaldan fyrir			blóðsykurshækkun
Geðræn vandamál			
Sjaldgæfar			geðsveiflur
Mjög sjaldgæfar	þunglyndi, kvíði, svefnleysi		rugl
Taugakerfi			
Algengar	sundl		
Sjaldgæfar	svefnhöfgi, mígreni, höfuðverkur, húðskynstruflanir		
Mjög sjaldgæfar	yfirlið, úttaugakvilli, skert húðskyn, bragðskynstruflanir, skjálfti		
Koma örsjaldan fyrir			utanstrýtuheilkenni
Augu			
Sjaldgæfar			sjónskerðing
Mjög sjaldgæfar		sjóntruflanir	
Eyru og völundarhús			
Sjaldgæfar	svimi		eyrnasuð

Hjarta			
Sjaldgæfar	hægtaktur, hjartsláttarónot		
Mjög sjaldgæfar		hraðtaktur	
Koma örsjaldan fyrir			hjartadrep, hjartsláttaróregla, sleglahraðsláttur, gáttatif
Æðar			
Sjaldgæfar	lágur blóðþrýstingur, stöðubundinn lág- þrýstingur, andlitsroði		
Koma örsjaldan fyrir			æðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Sjaldgæfar	hósti	mæði	mæði, nefslímhúðarbólga
Koma örsjaldan fyrir	millivefs- lungnasjúkdómur ³		
Meltingarfæri			
Sjaldgæfar	kviðverkir, niðurgangur, ógleði	uppþemba	breytingar á hægðavenjum
Mjög sjaldgæfar	uppköst, ofvöxtur í tannholdi, meltingartruflanir, munnþurrkur	magaóþægindi	
Koma örsjaldan fyrir			brísbólga, magabólga
Lifur og gall			
Mjög sjaldgæfar		óeðlileg lifrarstarfsemi, lifrarkvilli ²	
Koma örsjaldan fyrir			lifrabólga, gula, hækkun lifrarendsímna (yfirléitt í samræmi við gallteppu)
Húð og undirhúð			
Sjaldgæfar	kláði	óhófleg svitamyndun	hárlos, purpuri, litabreytingar í húð, óhófleg svitamyndun

Mjög sjaldgæfar	exem, roði, útbrot	ofsabjúgur (sem leiddi til dauða), lyfjaútpot, eitrunarútpot, ofsakláði	
Koma örsjaldan fyrir			ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, ofsakláði, húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni, ljósnæmi
Tíðni ekki þekkt			eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>			
Sjaldgæfar	liðverkir, vöðvakrampar (sinadrættir í fótleggjum), vöðvaverkir		
Mjög sjaldgæfar	bakverkir, verkir í útlimum (verkir í fótleggjum)	verkir í sinum (einkenni lík sinabólgu)	
<i>Nýru og þvagfæri</i>			
Sjaldgæfar		skert nýrnastarfsemi, þar með talin bráð nýrnabilun	truflanir á þvaglátum, tíð þvaglát
Mjög sjaldgæfar	næturlþvaglát		
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			
Sjaldgæfar	ristruflanir		brjóstastækkun hjá karlmönnum
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>			
Algengar	útlímabjúgur		
Sjaldgæfar	þróttleysi, brjóstverkur, þreyta, bjúgur		verkir
Mjög sjaldgæfar	lasleiki	inflúensulík veikindi	
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>			
Sjaldgæfar	aukning lifrarendsíma	aukning á kreatíníni í blóði	þyngdaraukning, þyngdartap

Mjög sjaldgæfar	aukning þvagsýru í blóði	hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði, minnkun á blóðrauða	
-----------------	--------------------------	--	--

¹: aukaverkunin getur verið vegna tilviljunar eða tengd verkun sem er ekki enn þekkt

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

³: greint hefur verið frá tilvikum millivefslungnasjúkdóms (fyrst og fremst millivefslungnabólgu og rauðkyrninga lungnabólgu (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 Ofskömmtnun

Einkenni

Gert er ráð fyrir að einkenni ofskömmtnunar líkist yfirdrífnum lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins. Gert er ráð fyrir að mest áberandi einkenni ofskömmtnunar telmisartans séu lágur blóðþrýstingur og hraðtaktur, en hægtaktur, sundl, aukning kreatíníns í sermi og bráð nýrnabilun hafa einnig verið skráð.

Ofskömmtnun amlodipins getur leitt til óhóflegrar útæðavíkkunar og hugsanlega hraðtaktur sem viðbragða við því. Greint hefur verið frá umtalsverðri og að öllum líkindum langvinnri lækun 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 magaskolon. Lyfjakol geta komið að gagni við meðferð ofskömmtnunar bæði telmisartans og amlodipins.

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. 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 í blöndum með kalsíumgangalokum, ATC-flokkur: C09DB04.

Twynsta inniheldur tvö blóðþrýstingslækkandi lyf með mismunandi verkunarhátt sem lækka blóðþrýsting hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting: angiótensín II viðtakablokka, telmisartan, og tvíhýdróprýridínkalsíumgangaloka, 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 lækun á blóðþrýstingi á sólarhringskammtilinu.

Telmissartan

Telmissartan er sértækur angiótensín II viðtakablokki (á undirflokk AT₁), sem er virkur eftir inntöku. Þekkt áhrif angiótensíns II eru tengd AT₁ undirflokki viðtaka sem telmissartan binst sterklega og hrindir

angíótensín II frá. Telmisartan hefur ekki að hluta til örvandi áhrif á AT₁ viðtakann. Telmisartan binst sértækt við AT₁ viðtakann. Bindingin er langtímabinding. Telmisartan hefur ekki sækni í aðra viðtaka, hvorki AT₂ né aðra minna skilgreinda AT viðtaka. Hlutverk þessara viðtaka er ekki þekkt né áhrif þeirra á hugsanlega oförvun af völdum angíótensíns 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 angiotensin converting enzyme (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 angíótensín 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 yfir 80% eftir 40 mg og 80 mg skammta af telmisartani í klínískum samanburðarránsóknum 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 ránsóknum með samanburði telmisartans við amlodipin, atenolol, enalapril, hýdróklórtíazið 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 ránsóknum þar sem gerður var beinn samanburður á þessum tveimur mismunandi blóðþrýstingslækkandi meðferðum.

Í tveimur stórum slembiröðduðum samanburðarránsóknum (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 ránsökuð.

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

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

Þessar ránsóknir 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) ránsóknin 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

Blóðafllfræðilegar 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 álagspoli, 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-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 þrátt fyrir að ekki væri marktækur munur á tíðni versnandi hjartabilunar í samanburði við lyfleysu.

Telmisartan/amlodipin

Í 8 vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, þáttaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu á tveimur samhlíða hópum sem tók til 1.461 sjúklings með allt frá vægum háþrýstingi til mikilsháþrýstings (meðalþrýstingur í lagbili í sitjandi stöðu var ≥ 95 og < 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 ≥ 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 staðfastlega 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 tilaldurs 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 háum blóðþrýstingi (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 síru 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. Hámarksplasmabéttni (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. Plasmabéttni 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 < 1% af skammtinum. Heildarúthreinsun úrplasma (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. Plasmabéttni 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 samband er milli skammta og plasmabéttni. 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 plasmabéttni 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 amlodipíns í plasma er svipaður hjá öldruðum og hjá yngri einstaklingum. Hjá öldruðum er úthreinsun telmisartans heldur minni og þar af leiðir að AUC-gildi hækkar og helmingunartími útskilnaðar lengist.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi tvöfaldaðist plasmabéttni telmisartans. Hins vegar var plasmabéttni 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 útskilnaðar er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf amlodipíns 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 amlodipíns og þar af leiðandi um það bil 40-60% aukningu á AUC.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Þar sem forklínískar upplýsingar um eiturverkanir telmisartans og amlodipíns 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 amlodipíni 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 „juxtaglomerular“ 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

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum sást seinkun á goti, erfitt got og minnkuð lifun fóstura og unga við stóra skammta. Engin áhrif komu fram á frjósemi hjá rottum sem fengu meðferð með amlodipinmaleati 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 (um tífoldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem er 10 mg/sólarhring á grundvelli mg/m^2).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatnsfrí kísilkvoða,
Brilliant blue FCF (E 133),
Svart járnoxíð (E172),
Rautt járnoxíð (E172),
Magnesíumsterat,
Maíssterkja,
Meglúmín,
Örkristallaður sellulósi,
Póvídón (K25),
Forgelatínueruð 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 fjölpakkingar með 360 (4 pökkum með 90 x 1) töflum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-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 með áþrykktu vörunúmerinu A3 og merki fyrirtækisins á hvíta laginu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háum blóðþrýstingi (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 þjág, má skipta yfir á Twynsta 40/5 mg einu sinni á sólarhring, þ.e. minnka skammtinn af amlodipini án þess að draga úr þeirri blóðþrýstingslækkandi heildarsvörun sem gert er ráð fyrir.

Skipt 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.

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.ósæðarlokuþrengsli 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 ($GFR < 60 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$) (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. Ennfremur er helmingunartími amlodípíns, eins og allra kalsíumgangaloka, lengdur hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og skammtaleiðbeiningar liggja ekki fyrir. Telmissartan/amlodípín skal því nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

Nýrnaæðaháþrýstingur

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

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Þegar telmissartan/amlodípín er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum og kreatíníni í sermi. Engin reynsla er af notkun telmissartans/amlodípíns hjá sjúklingum sem nýlega hafa fengið ígrætt nýra. Telmissartan og amlodípín 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. Leiðrétta skal vökva- og/eða natríumskort áður en telmissartan er gefið. Ef blóðþrýstingsfall verður meðan á meðferð með telmissartani/amlodípíni 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-aldósterónkefinu

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. þrengsli í nýrnaslagæðum), hefur meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengt skyndilegum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, minnkuðum þvagliátum 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 míturlokuþrengsli, 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 míturlokuþrengsli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Hvikul hjartaöng, brátt hjartadrep

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

Hjartabilun

Í langtímasamanburðarrannsókn með lyfleysu (PRAISE-2) á amlodipini hjá sjúklingum með hjartabilun á NYHA-stigi III og IV, sem var ekki vegna blóðþurrðar, tengdist amlodipin tíðari tilkynningum um lungnabjúg þrátt fyrir að ekki væri marktækur munur á tíðni eða versnun hjartabilunar í samanburði við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

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-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 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-angiótensín-aldósterónkerfið og/eða kalíumuppbót. Lyf eða lyfjaflokkar sem geta valdið blóðkalíumhækkun, sölt 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).

Sorbitól

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

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

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 eru algengar af 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 kalíumuppbót

Angiotensín II viðtakablokkar, svo sem telmisartan, draga úr kalíumtapi af völdum þvagræsilyfja. Kalíumsparandi þvagræsilyf, t.d. spironolakton, eplerenon, triamteren og amilorid, kalíumuppbót og sölt 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 náíð eftirlit með kalíumþéttni í sermi.

Lítium

Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á lítiumþéttni í sermi og eitrunum vegna samhliða meðferðar með lítium 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 gigtarlyf (NSAID)

Bólgueyðandi gigtarlyf (þ.e. acetýlsalicýlsýra í bólgueyðandi skömmtum, COX-2 hemlar og ósértæk bólgueyðandi gigtarlyf) 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 inni rannsókn leiddi samtímis gjöf telmisartans og ramiprils til 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

Við samhliða notkun CYP3A4-hemilsins erytromycins hjá ungum sjúklingum jókst plasmabéttni amlodipins um 22% og við samhliða notkun diltiazems hjá öldruðum sjúklingum jókst plasmabéttni amlodipins um 50%. Hins vegar er klínískt mikilvægi þessara upplýsinga ekki ljóst. Ekki er hægt að útiloka að öflugir CYP3A4-hemlar (þ.e. ketoconazol, itraconazol og ritonavir) geti aukið plasmabéttni amlodipins meira en diltiazem. Gæta skal varúðar við notkun amlodipins samtímis CYP3A4-hemlum. Hins vegar hafa engar aukaverkanir af völdum slíkrar milliverkunar komið fram.

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)).

Greipaldin og greipaldinsafi

Þegar 20 heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu 240 ml af greipaldinsafa með einum stökum 10 mg skammti af amlodipini til inntöku, hafði það engin marktæk áhrif á lyfjahvarfafræðilega eiginleika amlodipins. Enn er samhliða notkun amlodipins og greipaldins eða greipaldinsafa ekki ráðlögð hjá sjúklingum þar sem aðgengi amlodipins getur aukist hjá sumum 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 eiturrhif 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 lágmarkspéttni 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.

Simvastatin

Samtímis gjöf á endurteknum 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.

Önnur lyf

Amlodipin hefur verið notað með öryggi ásamt digoxini, warfarini, atorvastatini, sildenafili, sýrubindandi lyfjum (álhýdroxíð, magnesíumhýdroxíði og simeticoni), cimetidini, sýklalyfjum og blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku. Þegar amlodipin og sildenafil voru notuð í samsettri meðferð hafði hvort lyf fyrir sig sína eigin blóðþrýstingslækkandi verkun.

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.

Telmissartan

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).

Dýrarrannsóknir á telmissartani 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 lítillaga 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).

Amlodipín

Upplýsingar um takmarkaðan fjölda þungana benda ekki til þess að amlodipín eða aðrir kalsíumviðtakablokkar hafi skaðleg áhrif á heilsu fóstursins. Hins vegar getur verið hætta á að fæðingin taki lengri tíma.

Brjóstgjöf

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

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun telmissartans meðan á brjóstgjöf stendur er ekki mælt með notkun telmissartans/amlodipíns. 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 telmissartan og amlodipín eru notuð samhliða hafa ekki verið gerðar.

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

Sömu leiðis hafa ekki komið fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum amlodipíns (sjá kafla 5.3).

Afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar á höfði sæðisfrumna sem geta spilt fyrir frjóvgun hafa sést af völdum kalsíumblokka í forklínískum rannsóknum og rannsóknum *in vitro*. Klínískt mikilvægi þessa er ekki ljóst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þetta lyf 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 samanburðarránsóknum 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	Telmisartan	Amlodipin
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>			
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 ¹	
<i>Blóð og eitlar</i>			
Sjaldgæfar		blóðleysi	
Mjög sjaldgæfar		blóðflagnafæð, eosínfíklafjöld	
Koma örsjaldan fyrir			hvítornafæð, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi			
Sjaldgæfar		ofnæmi, bráðaofnæmis- viðbrögð	
Mjög sjaldgæfar			ofnæmi
Efnaskipti og næring			
Sjaldgæfar		blóðkalíumhækkun	
Mjög sjaldgæfar		blóðsykurslækkun (hjá sjúklingum með sykursýki)	
Koma örsjaldan fyrir			blóðsykurshækkun
Geðræn vandamál			
Sjaldgæfar			geðsveiflur
Mjög sjaldgæfar	þunglyndi, kviði, svefnleysi		rugl
Taugakerfi			
Algengar	sundl		
Sjaldgæfar	svefnhöfgi, mígreni, höfuðverkur, húðskynstruflanir		
Mjög sjaldgæfar	yfirlíð, úttaugakvilli, skert húðskyn, bragðskynstruflanir, skjálfti		
Koma örsjaldan fyrir			utanstrýtuheilkenni
Augu			
Sjaldgæfar			sjónskerðing
Mjög sjaldgæfar		sjóntruflanir	
Eyru og völundarhús			
Sjaldgæfar	svimi		eyrnasuð
Hjarta			
Sjaldgæfar	hægtaktur, hjartsláttarónot		
Mjög sjaldgæfar		hraðtaktur	

Koma örsjaldan fyrir			hjartadrep, hjartsláttaróregla, sleglahraðsláttur, gáttatif
Æðar			
Sjaldgæfar	lágur blóðþrýstingur, stöðubundinn lágþrýstingur, andlitsroði		
Koma örsjaldan fyrir			æðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Sjaldgæfar	hósti	mæði	mæði, nefslímhúðarbólga
Koma örsjaldan fyrir	millivefslungna-sjúkdómur ³		
Meltingarfæri			
Sjaldgæfar	kviðverkir, niðurgangur, ógleði	uppþemba	breytingar á hægðavenjum
Mjög sjaldgæfar	uppköst, ofvöxtur í tannholdi, meltingartruflanir, munnþurrkur	magaóþægindi	
Koma örsjaldan fyrir			brisbólga, magabólga
Lifur og gall			
Mjög sjaldgæfar		óeðlileg lifrarstarfsemi, lifrarkvilli ²	
Koma örsjaldan fyrir			lifrabólga, gula, hækkun lifrarensíma (yfirleitt í samræmi við galleppu)
Húð og undirhúð			
Sjaldgæfar	kláði	óhófleg svitamyndun	hárlos, purpuri, litabreytingar í húð, óhófleg svitamyndun
Mjög sjaldgæfar	exem, roði, útbrot	ofsabjúgur (sem leiddi til dauða), lyfjaútpot, eitrunarútpot, ofsakláði	

Koma örsjaldan fyrir			ofsabjúgur, regnbogaróðasótt, ofsakláði, húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni, ljósnæmi
Tíðni ekki þekkt			eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>			
Sjaldgæfar	liðverkir, vöðvakrampar (sinadrættir í fótleggjum), vöðvaverkir		
Mjög sjaldgæfar	bakverkir, verkir í útlimum (verkir í fótleggjum)	verkir í sinum (einkenni lík sinabólgu)	
<i>Nýru og þvagfæri</i>			
Sjaldgæfar		skert nýrnastarfsemi, þar með talin bráð nýrnabilun	truflanir á þvaglátum, tíð þvaglát
Mjög sjaldgæfar	næturþvaglát		
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			
Sjaldgæfar	ristruflanir		brjóstastækkun hjá karlmönnum
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>			
Algengar	útlímabjúgur		
Sjaldgæfar	þróttleysi, brjóstverkur, þreyta, bjúgur		verkir
Mjög sjaldgæfar	lasleiki	inflúensulík veikindi	
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>			
Sjaldgæfar	aukning lifrarensíma	aukning á kreatíníni í blóði	þyngdaraukning, þyngdartap
Mjög sjaldgæfar	aukning þvagsýru í blóði	hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði, minnkun á blóðrauða	

¹: aukaverkunin getur verið vegna tilviljunar eða tengd verkun sem er ekki enn þekkt

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

³: greint hefur verið frá tilvikum millivefslungnasjúkdóms (fyrst og fremst millivefslungnabólgu og rauðkyrninga lungnabólgu (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 Ofskömmtnun

Einkenni

Gert er ráð fyrir að einkenni ofskömmtnunar líkist yfirdrífnum lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins. Gert er ráð fyrir að mest áberandi einkenni ofskömmtnunar telmisartans séu lágur blóðþrýstingur og hraðtaktur, en hægtaktur, sundl, aukning kreatínins í sermi og bráð nýrnabilun hafa einnig verið skráð. Ofskömmtnun amlodipins getur leitt til óhóflegrar útæðavíkkunar og hugsanlega hraðtaktar sem viðbragða við því. Greint hefur verið frá umtalsverðri og að öllum líkindum langvinnri lækku 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 ofskömmtnunar bæði telmisartans og amlodipins.

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. 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 í blöndum með kalsíumgangalokum, ATC-flokkur: C09DB04.

Twynsta inniheldur tvö blóðþrýstingslækkandi lyf með mismunandi verkunarhátt sem lækka blóðþrýsting hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting: angiótensín II viðtakablokka, telmisartan, og tvíhýdróprýridínkalsíumgangaloka, 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 lækku á blóðþrýstingi á sólarhringsskammtabilinu.

Telmisartan

Telmisartan er sértækur angíótensín II viðtakablokki (á undirflokk AT₁), sem er virkur eftir inntöku. Þekkt áhrif angíótensíns II eru tengd AT₁ undirflokki viðtaka sem telmisartan binst sterklega og hrindir angíótensíni II frá. Telmisartan hefur ekki að hluta til örvandi áhrif á AT₁ viðtakann. Telmisartan binst sértækt við AT₁ viðtakann. Bindingin er langtímabinding. Telmisartan hefur ekki sækni í aðra viðtaka, hvorki AT₂ né aðra minna skilgreinda AT viðtaka. Hlutverk þessara viðtaka er ekki þekkt né áhrif þeirra á hugsanlega oförvun af völdum angíótensíns 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 angiotensin converting enzyme (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 angíótensín 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 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 heilaeðum, 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 angiotensín 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

Blóðaflræðilegar 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 álagspoli, 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-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 þrátt fyrir að ekki væri marktækur munur á tíðni versnandi hjartabilunar í samanburði við lyfleysu.

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 sitjandi stöðu var ≥ 95 og < 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 mikinnháþrýsting (lagbilsþrýstingur ≥ 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 klínisku 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 staðfastlega 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 tilaldurs 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 háum blóðþrýstingi (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 ætlað 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. Hámarksplasmabéttni (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. Plasmabéttni 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 < 1% af skammtinum. Heildarúthreinsun úrplasma (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. Plasmabéttni 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 samband er milli skammta og plasmabéttni. 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 plasmabéttni 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 hámarksbéttni 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 skerðingu á nýrnastarfsemi tvöfaldaðist plasmabéttni telmisartans. Hins vegar var plasmabéttni 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 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 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 nýrnápíplum. 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 „juxtaglomerular“ 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

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum sást seinkun á goti, erfitt got og minnkuð lifun fóstura og unga við stóra skammta. Engin áhrif komu fram á frjósemi hjá rottum sem fengu meðferð með amlodipinmaleati 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 (um tífoldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem er 10 mg/sólarhring á grundvelli mg/m^2).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatnsfrí kísilkvoða,
Brilliant blue FCF (E 133),
Svart járnoxíð (E172),
Rautt járnoxíð (E172),
Magnesíumsterat,
Maíssterkja,
Meglúmín,
Örkristallaður sellulósi,
Póvídón (K25),
Forgelatínuerud 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 fjölpakkingar með 360 (4 pökkum með 90 x 1) töflum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. 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)
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 með áþrykktu vörunúmerinu A4 og merki fyrirtækisins á hvíta laginu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háum blóðþrýstingi (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 lægri skömmtum af Twynsta.

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 þjág, má skipta yfir á Twynsta 40/5 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.

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.ósæðarlokuþrengsli 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 ($GFR < 60 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$) (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. Ennfremur er helmingunartími amlodipins, eins og allra kalsíumgangaloka, lengdur hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og skammtaleiðbeiningar liggja ekki fyrir. Telmissartan/amlodipin skal því nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

Nýrnaæðaháþrýstingur

Aukin hætta 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/amlodipin er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum og kreatíníni í sermi. Engin reynsla er af notkun telmissartans/amlodipins hjá sjúklingum sem nýlega hafa fengið ígrætt nýra. Telmissartan og amlodipin 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. Leiðrétta skal vökva- og/eða natríumskort áður en telmissartan er gefið. Ef blóðþrýstingsfall verður meðan á meðferð með telmissartani/amlodipini 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-aldósterónkefinu

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 míturlokuþrængsli, 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 míturlokuþrængsli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Hvikul hjartaöng, brátt hjartadrep

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

Hjartabilun

Í langtímasamanburðarrannsókn með lyfleysu (PRAISE-2) á amlodipini hjá sjúklingum með hjartabilun á NYHA-stigi III og IV, sem var ekki vegna blóðþurrðar, tengdist amlodipin tíðari tilkynningum um lungnabjúg þrátt fyrir að ekki væri marktækur munur á tíðni eða versnun hjartabilunar í samanburði við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

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-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 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-angiótensín-aldósterónkerfið og/eða kalíumuppbót. Lyf eða lyfjaflokkar sem geta valdið blóðkalíumhækkun, sölt 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).

Sorbitól

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

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

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 eru algengar af 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 kalíumuppbót

Angiotensín II viðtakablokkar, svo sem telmisartan, draga úr kalíumtapi af völdum þvagræsilyfja. Kalíumsparandi þvagræsilyf, t.d. spironolakton, eplerenon, triamteren og amilorid, kalíumuppbót og sölt 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.

Lítium

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 gigtarlyf (NSAID)

Bólgueyðandi gigtarlyf (þ.e. acetylsalicýlsýra í bólgueyðandi skömmtum, COX-2 hemlar og ósértæk bólgueyðandi gigtarlyf) 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 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 hámarksplasmáþéttni (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

Við samhliða notkun CYP3A4-hemilsins erytromycins hjá ungum sjúklingum jókst plasmabéttni amlodipins um 22% og við samhliða notkun diltiazems hjá öldruðum sjúklingum jókst plasmabéttni amlodipins um 50%. Hins vegar er klínískt mikilvægi þessara upplýsinga ekki ljóst. Ekki er hægt að útiloka að öflugir CYP3A4-hemlar (þ.e. ketoconazol, itraconazol og ritonavir) geti aukið plasmabéttni amlodipins meira en diltiazem. Gæta skal varúðar við notkun amlodipins samtímis CYP3A4-hemlum. Hins vegar hafa engar aukaverkanir af völdum slíkrar milliverkunar komið fram.

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. rifampicín, hypericum perforatum (jóhannesarjurt)).

Greipaldin og greipaldinsafi

Þegar 20 heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu 240 ml af greipaldinsafa með einum stökum 10 mg skammti af amlodipini til inntöku, hafði það engin marktæk áhrif á lyfjahvarfafræðilega eiginleika amlodipins. Enn er samhliða notkun amlodipins og greipaldins eða greipaldinsafa ekki ráðlögð hjá sjúklingum þar sem aðgengi amlodipins getur aukist hjá sumum 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 eiturrhif 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 lágmarkspéttni 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.

Simvastatin

Samtímis gjöf á endurteknum 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.

Önnur lyf

Amlodipin hefur verið notað með öryggi ásamt digoxini, warfarini, atorvastatini, sildenafili, sýrubindandi lyfjum (álhýdroxíð, magnesíumhýdroxíði og simeticoni), cimetidini, sýklalyfjum og blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku. Þegar amlodipin og sildenafil voru notuð í samsettri meðferð hafði hvort lyf fyrir sig sína eigin blóðþrýstingslækkandi verkun.

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.

Telmissartan

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 telmissartani 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 lítillaga 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

Upplýsingar um takmarkaðan fjölda þungana benda ekki til þess að amlodipin eða aðrir kalsíumviðtakablokkar hafi skaðleg áhrif á heilsu fóstursins. Hins vegar getur verið hætta á að fæðingin taki lengri tíma.

Brjóstagjöf

Amlodipin skilst út í brjóstamjólk. Hlutfallið af skammti móður sem barnið fær með brjóstamjólk 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 telmissartans meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun telmissartans/amlodipins. Önnur meðferð, þar sem öryggi notkunar meðan á brjóstagjöf 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 telmissartan og amlodipin eru notuð samhliða hafa ekki verið gerðar.

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

Sömu leiðis hafa ekki komið fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum amlodipins (sjá kafla 5.3).

Afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar á höfði sæðisfrumna sem geta spillt fyrir frjóvgun hafa sést af völdum kalsíumblokka í forklínískum rannsóknum og rannsóknum *in vitro*. Klínískt mikilvægi þessa er ekki ljóst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þetta lyf 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 samanburðarránsóknum 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	Telmisartan	Amlodipin
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
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 ¹	
Blóð og eitlar			
Sjaldgæfar		blóðleysi	
Mjög sjaldgæfar		blóðflagnafæð, eosínfíklafjöld	
Koma örsjaldan fyrir			hvítornafæð, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi			
Sjaldgæfar		ofnæmi, bráðaofnæmis- viðbrögð	
Mjög sjaldgæfar			ofnæmi
Efnaskipti og næring			
Sjaldgæfar		blóðkalíumhækkun	
Mjög sjaldgæfar		blóðsykurslækkun (hjá sjúklingum með sykursýki)	
Koma örsjaldan fyrir			blóðsykurshækkun
Geðræn vandamál			
Sjaldgæfar			geðsveiflur
Mjög sjaldgæfar	þunglyndi, kviði, svefnleysi		rugl
Taugakerfi			
Algengar	sundl		
Sjaldgæfar	svefnhöfgi, mígreni, höfuðverkur, húðskynstruflanir		
Mjög sjaldgæfar	yfirlíð, úttaugakvilli, skert húðskyn, bragðskynstruflanir, skjálfti		
Koma örsjaldan fyrir			utanstrýtuheilkenni
Augu			
Sjaldgæfar			sjónskerðing
Mjög sjaldgæfar		sjóntruflanir	
Eyru og völundarhús			
Sjaldgæfar	svimi		eyrnasuð
Hjarta			
Sjaldgæfar	hægtaktur, hjartsláttarónot		
Mjög sjaldgæfar		hraðtaktur	

Koma örsjaldan fyrir			hjartadrep, hjartsláttaróregla, sleglahraðsláttur, gáttatíf
Æðar			
Sjaldgæfar	lágur blóðþrýstingur, stöðubundinn lágþrýstingur, andlitsroði		
Koma örsjaldan fyrir			æðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Sjaldgæfar	hósti	mæði	mæði, nefslímhúðarbólga
Koma örsjaldan fyrir	millivefslungna-sjúkdómur ³		
Meltingarfæri			
Sjaldgæfar	kviðverkir, niðurgangur, ógleði	uppþemba	breytingar á hægðavenjum
Mjög sjaldgæfar	uppköst, ofvöxtur í tannholdi, meltingartruflanir, munnþurrkur	magaóþægindi	
Koma örsjaldan fyrir			brisbólga, magabólga
Lifur og gall			
Mjög sjaldgæfar		óeðlileg lifrarstarfsemi, lifrarkvilli ²	
Koma örsjaldan fyrir			lifrabólga, gula, hækkun lifrarensíma (yfirleitt í samræmi við galleppu)
Húð og undirhúð			
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, regnbogaróðasótt, ofsakláði, húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni, ljósnæmi
Tíðni ekki þekkt			eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>			
Sjaldgæfar	liðverkir, vöðvakrampar (sinadrættir í fótleggjum), vöðvaverkir		
Mjög sjaldgæfar	bakverkir, verkir í útlimum (verkir í fótleggjum)	verkir í sinum (einkenni lík sinabólgu)	
<i>Nýru og þvagfæri</i>			
Sjaldgæfar		skert nýrnastarfsemi, þar með talin bráð nýrnabilun	truflanir á þvaglátum, tíð þvaglát
Mjög sjaldgæfar	næturþvaglát		
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			
Sjaldgæfar	ristruflanir		brjóstastækkun hjá karlmönnum
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>			
Algengar	útlímabjúgur		
Sjaldgæfar	þróttleysi, brjóstverkur, þreyta, bjúgur		verkir
Mjög sjaldgæfar	lasleiki	inflúensulík veikindi	
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>			
Sjaldgæfar	aukning lifrarensíma	aukning á kreatíníni í blóði	þyngdaraukning, þyngdartap
Mjög sjaldgæfar	aukning þvagsýru í blóði	hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði, minnkun á blóðrauða	

¹: aukaverkunin getur verið vegna tilviljunar eða tengd verkun sem er ekki enn þekkt

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

³: greint hefur verið frá tilvikum millivefslungnasjúkdóms (fyrst og fremst millivefslungnabólgu og rauðkyrninga lungnabólgu (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 Ofskömmtnun

Einkenni

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

Meðferð

Hafa skal náíð 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 ofskömmtnunar 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. Telmisartan og amlodipín verða ekki fjarlægð með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, angiótensín II blokkar í blöndum með kalsíumgangalokum, ATC-flokkur: C09DB04.

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

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 lækknun á blóðþrýstingi á sólarhringsskammtabilinu.

Telmsartan

Telmsartan er sértækur angiótensín II viðtakablokki (á undirflokk AT₁), sem er virkur eftir inntöku. Þekkt áhrif angiótensíns II eru tengd AT₁ undirflokki viðtaka sem telmsartan binst sterklega og hrindir angiótensíni II frá. Telmsartan hefur ekki að hluta til örvandi áhrif á AT₁ viðtakann. Telmsartan binst sértækt við AT₁ viðtakann. Bindingin er langtímabinding. Telmsartan hefur ekki sækni í aðra viðtaka, hvorki AT₂ 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 telmsartans. Aldósteróngildi í plasma lækka fyrir tilstilli telmsartans. Telmsartan hamlar ekki reníni í plasma hjá mönnum og blokkar ekki jónagöng. Telmsartan hamlar ekki angiotensin converting enzyme (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 angíótensín 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 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 heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í markliffæri.

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 oftar 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

Blóðafllfræðilegar 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 álagspoli, 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-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 þrátt fyrir að ekki væri marktækur munur á tíðni versnandi hjartabilunar í samanburði við lyfleysu.

Telmisartan/amlodipin

Í 8 vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, þáttaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu á tveimur samhlíða hópum sem tók til 1.461 sjúklings með allt frá vægum háþrýstingi til mikils háþrýstings (meðalþrýstingur í lagbili í sitjandi stöðu var ≥ 95 og < 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 mikinnháþrýsting (lagbilsþrýstingur ≥ 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 staðfastlega 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 tilaldurs 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 háum blóðþrýstingi (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 albúminí og alfa-1 síru 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. Hámarksplasmabéttni (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. Plasmabéttni 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 < 1% af skammtinum. Heildarúthreinsun úrplasma (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. Plasmabéttni 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 plasmabéttni. 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 plasmabéttni telmisartans og var C_{max} um það bil þrefalt herra og AUC um það bil tvöfalt herra 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 amlodipíns 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 skerðingu á nýrnastarfsemi tvöfaldaðist plasmabéttni telmisartans. Hins vegar var plasmabéttni 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 útskilnaðar er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahlvörf amlodipíns verða ekki fyrir marktækum breytingum vegna skertrar nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Þar sem forklínískar upplýsingar um eiturverkanir telmisartans og amlodipíns 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 amlodipíni 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) 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 „juxtaglomerular“ 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.

Amlodipín

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum sást seinkun á goti, erfitt got og minnkuð lifun fóstura og unga við stóra skammta. Engin áhrif komu fram á fíjosemi hjá rottum sem fengu meðferð með amlodipínmaleati til inntöku (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum sem voru allt að 10 mg af amlodipíni/kg/sólarhring (um tífaldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem er 10 mg/sólarhring á grundvelli mg/m²).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatnsfrí kísilkvoða,
Brilliant blue FCF (E 133),
Svart járnoxíð (E172),
Rautt 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 fláts 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 fjölpakkingar með 360 (4 pökkum með 90 x 1) töflum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. 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)
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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-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 tafla
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (sem amlodipin besilat)

3. HJÁLPAEFNI

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 EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. 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)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Twynsta 40 mg/5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer} [product code]
SN: {númer} [serial number]
NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

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 tafla
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (sem amlodipin besilat)

3. HJÁLPAEFNI

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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/648/007 (360 (4 x 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: {númer} [product code]

SN: {númer} [serial number]

NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

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 tafla
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (sem amlodipin besilat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sorbitol (E420)
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakning sem samanstendur af 4 þakningum, hver inniheldur 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/648/007 (360 (4 x 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: {númer} [product code]

SN: {númer} [serial number]

NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

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 tafla
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 tafla
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 tafla
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (sem amlodipin besilat)

3. HJÁLPAEFNI

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 EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. 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)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Twynsta 40 mg/10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer} [product code]
SN: {númer} [serial number]
NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

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 tafla
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/648/014 (360 (4 x 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: {númer} [product code]

SN: {númer} [serial number]

NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

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 tafla
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (sem amlodipin besilat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sorbitol (E420)
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakning sem samanstendur af 4 þakningum, hver inniheldur 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/648/014 (360 (4 x 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: {númer} [product code]

SN: {númer} [serial number]

NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

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 tafla
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 tafla
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 tafla
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (sem amlodipin besilat)

3. HJÁLPAEFNI

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 EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. 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)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Twynsta 80 mg/5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer} [product code]
SN: {númer} [serial number]
NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

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 tafla
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/648/021 (360 (4 x 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: {númer} [product code]

SN: {númer} [serial number]

NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

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 tafla
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (sem amlodipin besilat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sorbitol (E420)
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakning sem samanstendur af 4 þakningum, hver inniheldur 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/648/021 (360 (4 x 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: {númer} [product code]

SN: {númer} [serial number]

NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

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 tafla
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 tafla
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 tafla
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (sem amlodipin besilat)

3. HJÁLPAEFNI

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 EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. 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)

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: {númer} [product code]
SN: {númer} [serial number]
NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

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 tafla
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (sem amlodipin besilat)

3. HJÁLPAEFNI

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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/648/028 (360 (4 x 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: {númer} [product code]

SN: {númer} [serial number]

NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

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 tafla
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (sem amlodipin besilat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sorbitol (E420)
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakning sem samanstendur af 4 þakningum, hver inniheldur 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/648/028 (360 (4 x 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: {númer} [product code]

SN: {númer} [serial number]

NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

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 tafla
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 tafla
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 angítensín II viðtakablokkar. Angítensín II er efni sem líkaminn framleiðir og veldur æðasamdrætti og þannig hækkun blóðþrýstings. Telmisartan hemur áhrif angítensíns 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 dihydropridina (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 galla úr lifur og gallblöðru).
- ef þú ert með lítið útfall hjarta vegna alvarlegs hjartakvilla.
- 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 getur komið fram við vöskvort (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 að nota digoxín, lyf notað til meðferðar við hjartabilun.

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 Twynsta samtímis 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).
- Angiótensín II viðtaka blokkar.
- ACE-hemlar eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Twynsta“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“)
- Bólguýðandi gígtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen), heparín, ónæmisbælandi lyf (t.d. cýklóspórín eða takrólímus) og sýklalyfið trímétóprím.

- Rifampicin, erytromycin, claritromycin (sýklalyf).
- Jónsmessurunni (*Hypericum perforatum*).
- Lyf notuð við HIV/AIDS (t.d. ritonavir) eða við meðferð sveppasýkinga (t.d. ketoconazol).
- Diltiazem (hjartalyf).
- Simvastatin til að meðhöndla hækkuð 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 amlodipins 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 amlodipin 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 yfirlíði, 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.

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 1 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. Hægur hjartsláttur, sundl, skert nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun, einnig hefur verið greint frá verulega lækkuðum blóðþrýstingi til lengri tíma ásamt losti og dauðsfalli.

Ef gleymist að taka Twynsta

Ef gleymist að taka lyfið skaltu ekki hafa áhyggjur, taktu lyfið um leið og þú manst eftir því og haltu 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 lækinn er 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 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):

Syfa, mígreni, höfuðverkur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum, svimi, hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot, lágþrýstingur, svimi þegar staðið er upp (stöðubundinn lágþrýstingur), roði, hósti, kviðverkir, niðurgangur, ógleði, kláði, liðverkir, vöðvakrampar, vöðvaverkir, erfiðleikar við að ná stinningu, slappleiki, brjóstverkir, þreyta, 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, yfirlíð, 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, 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 (milliveflungnasjúkdómur [aðallega lungnabólga í millivef og lungnabólga með ofgnótt rauðkyrninga]).

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun telmisartans eða amlodipins sem gætu einnig komið 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 (eosínfíklafjöld), blóðflagnafæð, ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, hvæsandi öndun, bólga í andliti eða lágþrýstingur), lágur blóðsykur (hjá sjúklingum með sykursýki), sjóntruflanir, hraður hjartsláttur, magaþægindi, óeðlileg lifrarstarfsemi, ofsakláði, svæsin lyfjaútbrot, bólga í sinum, flensulík einkenni (t.d. vöðvaverkur, almenn vanlíðan), minnkun á blóðrauða (hemóglóbíni), 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:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

Geðsveiflur, sjónskerðing, eyrnasuð, mæði, nefslímhúðarbólga, breytingar á hægðavenjum, 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):

Hvítkornafæð, blóðflagnafæð, ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, mäs, bólga í andliti eða lágþrýstingur), blóðsykurshækkun, óviðráðanlegar hreyfingar með rykkjum eða kippum, hjartaáfall, hjartsláttaróregla, æðabólga, brisbólga, magabólga, lifrabólga, gula, hækkun lifrarensíma með gulu, ofsabjúgur (hröð bjúgmyndun í húð og slímhúð), alvarleg húðviðbrögð, ofsakláði, alvarleg ofnæmisviðbrögð með blöðrumyndun á húð og slímhúð (húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni), ljósnæmi.

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi 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 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (sem amlodipin besilat).
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða, brilliant blue FCF (E133), svart járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), magnesíumsterat, maíssterkja, meglúmín, örkristallaður sellulósi, póvídón (K25), forgelatíneruð sterkja framleidd úr maíssterkju, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420).

Lýsing á útliti Twynsta og pakkningastærðir

Twynsta 40 mg/5 mg tafla er blá og hvít sporöskjulaga tveggja laga tafla 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Framleiðandi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-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 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

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 angítóensín II viðtakablokkar. Angítóensín II er efni sem líkaminn framleiðir og veldur æðasamdrætti og þannig hækkun blóðþrýstings. Telmisartan hemur áhrif angítóensíns 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 þú 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 dihydropridina (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 lifrарvandamál eða gallteppu (vandkvæði við losun galla úr lifur og gallblöðru).
- ef þú ert með lítið útfall hjarta vegna alvarlegs hjartakvilla.
- 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 tekur 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.
- Nýrnslagæðaprenging (þrenging slagæða í öðru eða báðum nýrum).
- Lifrарsjúkdómur.
- Hjartakvilli.
- Hækkuð aldósteróngildi (sem getur valdið uppsöfnun á vatni og salti í líkamanum ásamt ójafnvægi á ýmsum blóðsöltum).
- Lágur blóðþrýstingur 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 að nota digoxín, lyf notað til meðferðar við hjartabilun.

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 Twynsta samtímis 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).
- Angiótensín II viðtaka blokkar.
- ACE-hemlar eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Twynsta“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- Bólguæyðandi gígtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen), heparín, ónæmisbælandi lyf (t.d. cýklóspórín eða takrólímus) og sýklalyfið trímétóprím.

- Rifampicin, erytromycin, claritromycin (sýklalyf).
- Jónsmessurunni (*Hypericum perforatum*).
- Lyf notuð við HIV/AIDS (t.d. ritonavir) eða við meðferð sveppasýkinga (t.d. ketoconazol).
- Diltiazem (hjartalyf).
- Simvastatin til að meðhöndla hækkuð 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 amlodipins 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 amlodipin 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 yfirlíði, 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.

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 1 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. Hægur hjartsláttur, sundl, skert nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun, einnig hefur verið greint frá verulega lækkuðum blóðþrýstingi til lengri tíma ásamt losti og dauðsfalli.

Ef gleymist að taka Twynsta

Ef gleymist að taka lyfið skaltu ekki hafa áhyggjur, taktu lyfið um leið og þú manst eftir því og haltu 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 lækinn er 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 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):

Syfa, mígreni, höfuðverkur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum, svimi, hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot, lágþrýstingur, svimi þegar staðið er upp (stöðubundinn lágþrýstingur), roði, hósti, kviðverkir, niðurgangur, ógleði, kláði, liðverkir, vöðvakrampar, vöðvaverkir, erfiðleikar við að ná stinningu, slappleiki, brjóstverkir, þreyta, 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, yfirlíð, 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, 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 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, uppbemba, 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 (eosínfíklafjöld), blóðflagnafæð, ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, hvæsandi öndun, bólga í andliti eða lágþrýstingur), lágur blóðsykur (hjá sjúklingum með sykursýki), sjóntruflanir, hraður hjartsláttur, magaþægindi, óeðlileg lifrarstarfsemi, ofsakláði, svæsin lyfjaútbrot, bólga í sinum, flensulík einkenni (t.d. vöðvaverkur, almenn vanlíðan), minnkun á blóðrauða (hemóglóbíni), 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:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

Geðsveiflur, sjónskerðing, eyrnasuð, mæði, nefslímhúðarbólga, breytingar á hægðavenjum, 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):

Hvítkornafæð, blóðflagnafæð, ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, mäs, bólga í andliti eða lágþrýstingur), blóðsykurshækkun, óviðráðanlegar hreyfingar með rykkjum eða kippum, hjartaáfall, hjartsláttaróregla, æðabólga, brisbólga, magabólga, lifrabólga, gula, hækkun lifrarensíma með gulu, ofsabjúgur (hröð bjúgmyndun í húð og slímhúð), alvarleg húðviðbrögð, ofsakláði, alvarleg ofnæmisviðbrögð með blöðrumyndun á húð og slímhúð (húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni), ljósnæmi.

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi 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 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (sem amlodipin besilat).
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða, brilliant blue FCF (E133), svart járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), magnesíumsterat, maísterkja, meglúmín, örkristallaður sellulósi, póvídón (K25), forgelatíneruð sterkja framleidd úr maísterkju, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420).

Lýsing á útliti Twynsta og pakkningastærðir

Twynsta 40 mg/10 mg tafla er blá og hvít sporöskjulaga tveggja laga tafla 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Framleiðandi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-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 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. S r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

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 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 angítensín II viðtakablokkar. Angítensín II er efni sem líkaminn framleiðir og veldur æðasamdrætti og þannig hækkun blóðþrýstings. Telmisartan hemur áhrif angítensíns 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 fyrr 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 dihydropridina (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 galla úr lifur og gallblöðru).
- ef þú ert með lítið útfall hjarta vegna alvarlegs hjartakvilla.
- 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.
- Nýrnslagæðaprenging (prenging slagæða í öðru eða báðum nýrum).
- Lifrарsjúkdómur.
- Hjartakvilli.
- Hækkuð aldósteróngildi (sem getur valdið uppsöfnun á vatni og salti í líkamanum ásamt ójafnvægi á ýmsum blóðsöltum).
- Lágur blóðþrýstingur getur komið fram við vöskvort (óhóflega mikið tap líkamsvökva) eða skort á söltum vegna þvagræsandi meðferðar (vatnslosandi töflur), saltsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta.
- Hækkað kalíum í blóði.
- Sykursýki.
- Ósæðarþengsli.
- 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 að nota digoxín, lyf notað til meðferðar við hjartabilun.

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 Twynstasamtímis 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).
- Angiótensín II viðtaka blokkar.
- ACE-hemlar eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Twynsta“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- Bólguýðandi gígtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen), heparín, ónæmisbælandi lyf (t.d. cýklóspórín eða takrólímus) og sýklalyfið trímétóprím.

- Rifampicin, erytromycin, claritromycin (sýklalyf).
- Jónsmessurunni (*Hypericum perforatum*).
- Lyf notuð við HIV/AIDS (t.d. ritonavir) eða við meðferð sveppasýkinga (t.d. ketoconazol).
- Diltiazem (hjartalyf).
- Simvastatin til að meðhöndla hækkuð 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 amlodipins 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 amlodipin 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 yfiriði, 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.

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 1 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. Hægur hjartsláttur, sundl, skert nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun, einnig hefur verið greint frá verulega lækkuðum blóðþrýstingi til lengri tíma ásamt losti og dauðsfalli.

Ef gleymist að taka Twynsta

Ef gleymist að taka lyfið skaltu ekki hafa áhyggjur, taktu lyfið um leið og þú manst eftir því og haltu 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 lækirinn gefur fyrirmæli um annað. Finnist þér áhrifin af Twynsta of mikil eða of litil 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):

Syfja, mígreni, höfuðverkur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum, svimi, hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot, lágþrýstingur, svimi þegar staðið er upp (stöðubundinn lágþrýstingur), roði, hósti, kviðverkir, niðurgangur, ógleði, kláði, liðverkir, vöðvakrampar, vöðvaverkir, erfiðleikar við að ná stinningu, slappleiki, brjóstverkir, þreyta, bjúgur, hækkuð gildi lifrarendis.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

Sýking í þvagblöðru, depurð (þunglyndi), kviði, svefnleysi, yfirlíð, taugaskemmdir í höndum eða fótum, minnkað snertiskyn, truflanir á bragðskyni, skjálfti, uppköst, ofvöxtur í tannholdi, óþægindi í kviðarholi, munþurrkur, exem (húðkvilli), hörundsroði, útbrot, bakverkir, verkir í fótleggjum, þvaglátsþörf að nóttu, 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 (milliveflungnasjúkdómur [aðallega lungnabólga í millivef og lungnabólga með ofgnótt rauðkyrninga]).

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun telmisartans eða amlodipins sem gætu einnig komið 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), blóðflagnafæð, ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, hvæsandi öndun, bólga í andliti eða lágþrýstingur), lágur blóðsykur (hjá sjúklingum með sykursýki), sjóntruflanir, hraður hjartsláttur, magaþægindi, óeðlileg lifrarstarfsemi, ofsakláði, svæsin lyfjaútbrot, bólga í sinum, flensulík einkenni (t.d. vöðvaverkur, almenn vanlíðan), minnkun á blóðrauða (hemóglóbíni), 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:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

Geðsveiflur, sjónskerðing, eyrnasuð, mæði, nefslímhúðarbólga, breytingar á hægðavenjum, 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, þyngdaráukning, 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):

Hvítornafæð, blóðflagnafæð, ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, mäs, bólga í andliti eða lágþrýstingur), blóðsykurshækkun, óviðráðanlegar hreyfingar með rykkjum eða kippum, hjartaáfall, hjartsláttaróregla, æðabólga, brisbólga, magabólga, lifrabólga, gula, hækkun lifrarensíma með gulu, ofsabjúgur (hröð bjúgmyndun í húð og slímhúð), alvarleg húðviðbrögð, ofsakláði, alvarleg ofnæmisviðbrögð með blöðrumyndun á húð og slímhúð (húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni), ljósnæmi.

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi 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 innihaldsefnin eru telmisartan og amlodipin.
Hver tafla inniheldur 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (sem amlodipin besilat).
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða, brilliant blue FCF (E133), svart járnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), magnesíumsterat, maíssterkja, meglúmín, örkristallaður sellulósi, póvídón (K25), forgelatíneruð sterkja framleidd úr maíssterkju, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420).

Lýsing á útliti Twynsta og pakkningastærðir

Twynsta 80 mg/5 mg tafla er blá og hvít sporöskjulaga tveggja laga tafla 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Framleiðandi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-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 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

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 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 angítensín II viðtakablokkar. Angítensín II er efni sem líkaminn framleiðir og veldur æðasamdrætti og þannig hækkun blóðþrýstings. Telmisartan hemur áhrif angítensíns 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 dihydropridina (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 lifrарvandamál eða gallteppu (vandkvæði við losun galls úr lifur og gallblöðru).
- ef þú ert með lítið útfall hjarta vegna alvarlegs hjartakvilla.
- 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 (prenging slagæða í öðru eða báðum nýrum).
- Lifrарsjúkdómur.
- Hjartakvilli.
- Hækkuð aldósteróngildi (sem getur valdið uppsöfnun á vatni og salti í líkamanum ásamt ójafnvægi á ýmsum blóðsöltum).
- Lágur blóðþrýstingur 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 að nota digoxín, lyf notað til meðferðar við hjartabilun.

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 Twynsta samtímis 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).
- Angiótensín II viðtaka blokkar.
- ACE-hemlar eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Twynsta“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- Bólguýðandi gigtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen), heparín, ónæmisbælandi lyf (t.d. cýklóspórín eða takrólímus) og sýklalyfið trímétóprím.

- Rifampicin, erytromycin, claritromycin (sýklalyf).
- Jónsmessurunni (*Hypericum perforatum*).
- Lyf notuð við HIV/AIDS (t.d. ritonavir) eða við meðferð sveppasýkinga (t.d. ketoconazol).
- Diltiazem (hjartalyf).
- Simvastatin til að meðhöndla hækkuð 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 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 amlodipins 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 amlodipin 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.

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 1 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. Hægur hjartsláttur, sundl, skert nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun, einnig hefur verið greint frá verulega lækkuðum blóðþrýstingi til lengri tíma ásamt losti og dauðsfalli.

Ef gleymist að taka Twynsta

Ef gleymist að taka lyfið skaltu ekki hafa áhyggjur, taktu lyfið um leið og þú manst eftir því og haltu 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 lækirinn gefur fyrirmæli um annað. Finnist þér áhrifin af Twynsta of mikil eða of litil 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):

Syfja, mígreni, höfuðverkur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum, svimi, hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot, lágþrýstingur, svimi þegar staðið er upp (stöðubundinn lágþrýstingur), roði, hósti, kviðverkir, niðurgangur, ógleði, kláði, liðverkir, vöðvakrampar, vöðvaverkir, erfiðleikar við að ná stinningu, slappleiki, brjóstverkir, þreyta, 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, yfirlíð, taugaskemmdir í höndum eða fótum, minnkað snertiskyn, truflanir á bragðskyni, skjálfti, uppköst, ofvöxtur í tannholdi, óþægindi í kviðarholi, munþurrkur, exem (húðkvilli), hörundsroði, útbrot, bakverkir, verkir í fótleggjum, þvaglátsþörf að nóttu, 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 (milliveflungnasjúkdómur [aðallega lungnabólga í millivef og lungnabólga með ofgnótt rauðkyrninga]).

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun telmisartans eða amlodipins sem gætu einnig komið 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), blóðflagnafæð, ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, hvæsandi öndun, bólga í andliti eða lágþrýstingur), lágur blóðsykur (hjá sjúklingum með sykursýki), sjóntruflanir, hraður hjartsláttur, magaþægindi, óeðlileg lifrarstarfsemi, ofsakláði, svæsin lyfjaútbrot, bólga í sinum, flensulík einkenni (t.d. vöðvaverkur, almenn vanlíðan), minnkun á blóðrauða (hemóglóbíni), 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:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

Geðsveiflur, sjónskerðing, eyrnasuð, mæði, nefslímhúðarbólga, breytingar á hægðavenjum, 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, þyngdaráukning, 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):

Hvítornafæð, blóðflagnafæð, ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, mäs, bólga í andliti eða lágþrýstingur), blóðsykurshækkun, óviðráðanlegar hreyfingar með rykkjum eða kippum, hjartaáfall, hjartsláttaróregla, æðabólga, brisbólga, magabólga, lifrabólga, gula, hækkun lifrarensíma með gulu, ofsabjúgur (hröð bjúgmyndun í húð og slímhúð), alvarleg húðviðbrögð, ofsakláði, alvarleg ofnæmisviðbrögð með blöðrumyndun á húð og slímhúð (húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni), ljósnæmi.

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum:

Alvarleg ofnæmisviðbrögð með blöðrumyndun á húð og slímhúð (eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn 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 innihaldsefnin eru telmisartan og amlodipin.
Hver tafla inniheldur 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (sem amlodipin besilat).
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða, brilliant blue FCF (E133), svart járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), magnesíumsterat, maíssterkja, meglúmín, örkristallaður sellulósi, póvídón (K25), forgelatíneruð sterkja framleidd úr maíssterkju, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420).

Lýsing á útliti Twynsta og pakkningastærðir

Twynsta 80 mg/10 mg tafla er blá og hvít sporöskjulaga tveggja laga tafla 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Framleiðandi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-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 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

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>.