

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE



1. LEGEMIDLETS NAVN

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 168,64 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Blå og hvite, ovale, to-lags tabletter som er ca. 14 mm lange, preget med produktkoden A1 og firmalogo på den hvite delen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne:

Tilleggsbehandling:

Twynsta 40 mg/5 mg er indisert til voksne som ikke har tilstrekkelig blodtrykkskontroll ved bruk av 5 mg amlodipin alene.

Erstatningsbehandling:

Voksne pasienter som bruker separate tabletter med telmisartan og amlodipin, kan i stedet få tabletter av Twynsta som inneholder samme doser av de enkelte komponentene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av dette legemidlet er én tablett daglig.

Anbefalt maksimumsdose er én tablett 80 mg telmisartan/10 mg amlodipin daglig. Dette legemidlet er indisert for langtidsbehandling.

Bruk av amlodipin sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da biotilgjengeligheten av amlodipin kan øke hos noen pasienter og resultere i forsterkede blodtrykkssenkende effekter (se pkt. 4.5)

Tilleggsbehandling

Twynsta 40 mg/5 mg kan gis til pasienter som ikke har tilstrekkelig blodtrykkskontroll med 5 mg amlodipin alene.

Individuell dosejustering med komponentene (amlodipin og telmisartan) anbefales før bytte til fast dosekombinasjon. Når det er klinisk forsvarlig, kan det vurderes direkte bytte fra monoterapi til fast dosekombinasjon.

Pasienter som behandles med 10 mg amlodipin og som får doseavhengige bivirkninger slik som ødem, kan bytte til Twynsta 40 mg/5 mg én gang daglig. På den måten reduseres dosen av amlodipin uten å redusere den samlede forventede antihypertensive effekten.

Erstatningsbehandling

Pasienter som behandles med telmisartan og amlodipin som enkelttabletter, kan i stedet få Twynsta-tabletter som inneholder samme mengde virkestoffer samlet i én tablett som tas én gang daglig.

Eldre (> 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter. Det foreligger lite tilgjengelig informasjon for svært gamle pasienter.

Det anbefales å bruke normale doseregimer for amlodipin hos eldre, men det må utvises forsiktighet ved doseøkning (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger begrenset erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller hemodialyse. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av telmisartan/amlodipin hos disse pasientene, da amlodipin og telmisartan ikke kan dialyseres (se også pkt. 4.4).

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Twynsta er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Forsiktighet bør utvises når telmisartan/amlodipin gis til pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. For telmisartan bør ikke dosen overstige 40 mg én gang daglig (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt for bruk av telmisartan/amlodipin hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Twynsta kan tas med eller uten mat. Det anbefales å ta Twynsta med litt drikke.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, overfor dihydropyridin-derivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Galleveisobstruksjon og alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Sjokk (inkludert kardiogent sjokk)
- Obstruksjon av utløpskanalen i den venstre ventrikkelen (f.eks. høygradig aortastenose)
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt

Samtidig bruk av telmisartan/amlodipin og legemidler som inneholder aliskiren, er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Telmisartan elimineres hovedsakelig via gallen. Pasienter med galleveisobstruksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon kan forventes å ha redusert clearance.

Halveringstiden for amlodipin er forlenget, og AUC-verdiene er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Doseanbefalinger er ikke fastslått. Amlodipin bør derfor initieres med en av de lavere dosene i doseringsområdet, og det må utvises forsiktighet både under innledende behandling og når dosen økes.

Telmisartan/amlodipin skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose med én gjenværende funksjonell nyre, behandles med legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS).

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Når telmisartan/amlodipin brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av kalium- og kreatininnivåene i serum. Det finnes ingen erfaring med behandling med telmisartan/amlodipin hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Amlodipin og telmisartan kan ikke dialyseres.

Intravaskulær hypovolemi

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter den første dosen, kan forekomme hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander må korrigeres før behandling med telmisartan startes. Hvis det oppstår hypotensjon ved behandling med telmisartan/amlodipin, bør pasienten legges ned på ryggen og hvis nødvendig gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvannsuppløsning. Behandling kan gjenopptas når blodtrykket er stabilisert.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II-reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II-reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II-reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvis kartinus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (for eksempel pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med legemidler som påvirker dette systemet, vært forbundet med akutt hypotensjon, hyperazotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensinsystemet. Behandling med telmisartan anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilaterende midler bør forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Ustabil angina pectoris, akutt myokardieinfarkt

Det er ingen data som støtter bruk av telmisartan/amlodipin ved ustabil angina pectoris og under eller innen en måned etter et myokardinfarkt.

Pasienter med hjertesvikt

I en placebokontrollert langtidsstudie med amlodipin hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III og IV) var den rapporterte forekomsten av lungeødem høyere i gruppen behandlet med amlodipin sammenlignet med placebo-gruppen (se pkt. 5.1). Pasienter med hjertesvikt bør derfor behandles med forsiktighet.

Kalsiumantagonister, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt siden de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Diabetikere som behandles med insulin eller antidiabetika

Hypoglykemi kan forekomme hos diabetikere ved behandling med telmisartan. Hos disse pasientene bør derfor egnet overvåkning av blodglukose vurderes, og hvis indisert kan en dosejustering av insulin eller antidiabetika være nødvendig.

Hyperkalemi

Bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan forårsake hyperkalemi. Hyperkalemi kan være dødelig hos eldre, hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetikere, pasienter som samtidig behandles med andre legemidler som kan øke kaliumnivåene, og/eller hos pasienter med mellomliggende hendelser.

Før samtidig bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet vurderes, må nytte-rikoforholdet utredes.

De viktigste risikofaktorene for hyperkalemi er:

- Diabetes mellitus, nedsatt nyrefunksjon, alder (> 70 år)
- Kombinasjon med ett eller flere legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet og/eller kaliumtilskudd. Legemidler eller terapeutiske legemiddelklasser som kan fremkalle hyperkalemi, er salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, inkludert selektive COX-2 hemmere), heparin, immunsuppressive midler (ciclosporin eller tacrolimus) og trimetoprim.
- Mellomliggende hendelser, særlig dehydrering, akutt hjertesvikt, metabolsk acidose, forverring av nyrefunksjonen, plutselig forverring av nyretilstand (f. eks. infeksjoner), cellulær lyse (f. eks. akutt iskemi i ekstremitet, rbdomyolyse, store traumer).

Serumkalium skal overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.5).

Eldre pasienter

Amlodipindosen bør økes med forsiktighet hos eldre pasienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Sorbitol

Hver tablett inneholder 168,64 mg sorbitol (E420).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Øvrig

Som for alle antihypertensiva kan en kraftig blodtryksreduksjon utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner mellom de to komponentene i denne faste dosekombinasjonen er sett i kliniske studier.

Interaksjoner forbundet med kombinasjonen

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Skal tas i betraktning ved samtidig bruk

Andre antihypertensiva

Den blodtrykkssenkende effekten av telmisartan/amlodipin kan forsterkes ved samtidig bruk av andre antihypertensiva.

Legemidler med blodtrykkssenkende potensiale

På bakgrunn av de farmakologiske egenskapene kan det forventes at følgende legemidler kan potensere den hypotensive effekten av alle antihypertensiva, inkludert dette legemidlet, f.eks. baklofen, amifostin, nevroleptika eller antidepressiva. Videre kan ortostatisk hypotensjon forverres av alkohol.

Kortikosteroider (systemiske)

Redusert antihypertensiv effekt.

Interaksjoner forbundet med telmisartan

Samtidig bruk anbefales ikke

Kaliumsparende diuretika og kaliumtilskudd

Angiotensin II-reseptorantagonister slik som telmisartan, svekker diuretikainduisert kaliumtap. Kaliumsparende diuretika, f. eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kan føre til en signifikant økning i serumkalium. Hvis samtidig bruk er indisert pga. dokumentert hypokalemi, må legemidlene brukes med forsiktighet og serumkalium måles hyppig.

Litium

Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisitet av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium med ACE-hemmere og med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert telmisartan. Hvis denne kombinasjonen viser seg nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium.

Andre antihypertensiva som virker på renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II-reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Samtidig bruk som krever forsiktighet

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doseregimer, COX-2-hemmere og ikke-selektive NSAIDs) kan redusere den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister. Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f. eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorantagonister og legemidler som hemmer cyklooksigenase, føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasientene må være tilstrekkelig hydrert, og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter start av kombinasjonsbehandling og periodevis deretter.

Ramipril

En studie med samtidig administrasjon av telmisartan og ramipril førte til en økning av AUC_{0-24} og C_{max} for ramipril og ramiprilat opptil 2,5 ganger. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Digoksin

Ved samtidig administrering av telmisartan med digoksin ble en median økning av digoksins maksimale (49 %) og laveste plasmakonsentrasjon (20 %) observert. For å opprettholde digoksinkonsentrasjonene innenfor terapeutisk område bør konsentrasjonene måles når behandling med telmisartan startes, justeres og seponeres.

Interaksjoner forbundet med amlodipin

Samtidig bruk som krever forsiktighet

Hemmere av cytokrom CYP3A4

Samtidig bruk av amlodipin og sterke eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan føre til en signifikant økning i amlodipineksponering, noe som kan resultere i økt risiko for hypotensjon. De kliniske følgene av disse PK-variasjonene kan være mer fremtredende hos eldre. Klinisk overvåking og dosejustering kan dermed være nødvendig.

Indusere av cytokrom CYP3A4

Ved samtidig administrering av kjente indukere av CYP3A4 kan plasmakonsentrasjonen av amlodipin variere. Blodtrykket bør derfor overvåkes og doseendring vurderes både under og etter samtidig behandling, spesielt ved bruk av sterke CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, hypericum perforatum).

Dantrolen (infusjon)

Det er observert dødelig ventrikkelflimmer og kardiovaskulær kollaps hos dyr i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risikoen for hyperkalemi anbefales det at samtidig administrering av kalsiumantagonister som amlodipin unngås hos pasienter som er utsatt for malign hypertermi, og ved håndtering av malign hypertermi.

Grapefrukt og grapefruktjuice

Administrering av Twynsta sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da biotilgjengeligheten av amlodipin kan øke hos noen pasienter og resultere i forsterkede blodtrykkssenkende effekter.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Takrolimus

Det er risiko for økt nivå av takrolimus i blod ved samtidig administrering med amlodipin, men den farmakokinetiske mekanismen bak denne interaksjonen er ikke fullstendig klarlagt. For å unngå takrolimustoksitet når amlodipin administreres samtidig med takrolimus, kreves monitorering av takrolimusnivåene i blod og justering av takrolimusdosen ved behov.

Ciklosporin

Ingen interaksjonsstudier er utført med ciklosporin og amlodipin hos friske frivillige eller andre populasjoner, med unntak av nyretransplanterte pasienter, hvor variabel økning i bunnkonsentrasjonene av ciklosporin (gjennomsnittlig 0–40 %) ble observert. Det bør vurderes å monitorere ciklosporinnivåene hos nyretransplanterte pasienter som behandles med amlodipin, og ciklosporindosen bør reduseres ved behov.

mTOR-hemmere (Mechanistic Target of Rapamycin)

mTOR-hemmere som sirolimus, temsirolimus og everolimus er CYP3A-substrater. Amlodipin er en svak CYP3A-hemmer. Ved samtidig bruk av mTOR-hemmere kan amlodipin øke eksponeringen av mTOR-hemmere.

Simvastatin

Samtidig administrering av gjentatte doser på 10 mg amlodipin med simvastatin 80 mg førte til en økning i eksponeringen for simvastatin med opp til 77 % sammenlignet med simvastatin alene. Simvastatin-dosen til pasienter som får amlodipin, bør derfor begrenses til 20 mg daglig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrensede data på bruk av telmisartan/amlodipin hos gravide kvinner. Dyrestudier med hensyn til reproduksjonstoksisitet er ikke utført med telmisartan/amlodipin.

Telmisartan

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt under første trimester av graviditeten (se pkt 4.4). Bruk av angiotensin II-reseptorantagonister er kontraindisert under andre og tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dyrestudier med telmisartan har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten økning i risikoen kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin II-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin-II-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for angiotensin II-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3). Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for angiotensin II-reseptorantagonister fra andre trimester av graviditeten. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt angiotensin II-reseptorantagonister under graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amlodipin

Sikkerheten av amlodipin hos gravide kvinner har ikke blitt fastslått. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet ved høye doser (se pkt. 5.3).

Amming

Amlodipin skiller ut i morsmelk hos mennesker. Andelen av maternal dose som overføres til spedbarnet, er estimert med et interkvartil område på 3–7 %, med et maksimum på 15 %. Effekten av amlodipin på spedbarn er ukjent.

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av telmisartan ved amming, er ikke telmisartan/amlodipin anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data fra kontrollerte kliniske studier med den faste dosekombinasjonen eller med de enkelte komponentene.

Egne reproduksjonstoksisitetsstudier med kombinasjonen av telmisartan og amlodipin har ikke blitt utført.

Ingen effekter av telmisartan på mannlig og kvinnelig fertilitet ble observert i prekliniske studier.

Hos noen pasienter behandlet med kalsiumantagonister, har reversible biokjemiske endringer i spermiehodene blitt rapportert. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn på den potensielle effekten av amlodipin på fertilitet. I en studie med rotter ble det funnet negative effekter på hannenes fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Twynsta har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid opplyses om at de kan oppleve bivirkninger som synkope, somnolens, svimmelhet eller vertigo under behandling (se pkt. 4.8). Derfor bør forsiktighet utvises ved bilkjøring og bruk av maskiner. Hvis pasienter opplever disse bivirkningene, skal de unngå potensielt risikofylte aktiviteter som bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene er svimmelhet og perifere ødem. Alvorlig synkope kan forekomme i sjeldne tilfeller (færre enn 1 tilfelle per 1000 pasienter).

Bivirkninger som tidligere er rapportert for ett av virkestoffene (telmisartan eller amlodipin), kan også være mulige bivirkninger for Twynsta, selv om de ikke er sett i kliniske forsøk eller rapportert etter markedsføring.

Bivirkningstabell

Sikkerhet og tolerabilitet av Twynsta er evaluert i fem kontrollerte kliniske studier med over 3500 pasienter, der flere enn 2500 av dem fikk telmisartan i kombinasjon med amlodipin.

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| Organklasser | Twynsta | Telmisartan | Amlodipin |
|---|---|--|---------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | | | |
| Mindre vanlige | | øvre luftveisinfeksjoner inkludert faryngitt og sinusitt, urinveisinfeksjoner inkludert cystitt. | |
| Sjeldne | cystitt | sepsis, inkludert fatalt utfall ¹ | |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | | | |
| Mindre vanlige | | anemi | |
| Sjeldne | | trombocytopeni, eosinofili | |
| Svært sjeldne | | | leukopeni, trombocytopeni |
| Forstyrrelser i immunsystemet | | | |
| Sjeldne | | hypersensitivitet, anafylaktisk reaksjon | |
| Svært sjeldne | | | hypersensitivitet |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | | | |
| Mindre vanlige | | hyperkalemi | |
| Sjeldne | | hypoglykemi (hos diabetespasienter) | |
| Svært sjeldne | | | hyperglykemi |
| Psykiatriske lidelser | | | |
| Mindre vanlige | | | humørforandringer |
| Sjeldne | depresjon, angst, søvnløshet | | forvirring |
| Nevrologiske sykdommer | | | |
| Vanlige | svimmelhet | | |
| Mindre vanlige | somnolens, migrene, hodepine, parestesi | | |

| | | | |
|---|--|-------------------|--|
| Sjeldne | synkope, perifer nevropati, hypoestesi, dysgeusi, tremor | | |
| Svært sjeldne | | | ekstrapyramidalt syndrom, hypertoni |
| Øyesykdommer | | | |
| Vanlige | | | synsforstyrrelser (inkludert diplopi) |
| Mindre vanlige | | | svekket syn |
| Sjeldne | | synsforstyrrelser | |
| Sykdommer i øre og labyrint | | | |
| Mindre vanlige | vertigo | | tinnitus |
| Hjertesykdommer | | | |
| Mindre vanlige | bradykardi, palpitasjoner | | |
| Sjeldne | | takykardi | |
| Svært sjeldne | | | hjerterinfarkt, arytmi, ventrikulær takykardi, atrieflimmer |
| Karsykdommer | | | |
| Mindre vanlige | hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rødming | | |
| Svært sjeldne | | | vaskulitt |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | | | |
| Mindre vanlige | hoste | dyspné | dyspné, rhinitt |
| Svært sjeldne | interstitiell lungesykdom | | |
| Gastrointestinale sykdommer | | | |
| Vanlige | | | endret tarmfunksjon (inkludert diaré og forstoppelse) |
| Mindre vanlige | abdominalsmerter, diaré, kvalme | flatulens | |

| | | | |
|---|--|---|---|
| Sjeldne | oppkast, gingival hypertrofi, dyspepsi, munntørret | magebesvær | |
| Svært sjeldne | | | pankreatitt, gastritt |
| <i>Sykdommer i lever og galleveier</i> | | | |
| Sjeldne | | unormal leverfunksjon, leverforstyrrelser ² | |
| Svært sjeldne | | | hepatitt, gulsott, forhøyelse av leverenzymmer (oftest sammen med kolestase) |
| <i>Hud- og underhudssykdommer</i> | | | |
| Mindre vanlige | pruritus | hyperhidrose | alopesi, purpura, hudmisfarging, hyperhidrose |
| Sjeldne | eksem, erytem, hudutslett | angioødem (med fatalt utfall), legemiddelindusert erupsjon, toksisk huderupsjon, urtikaria | |
| Svært sjeldne | | | angioødem, erythema multiforme, urtikaria, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, fotosensitivitet |
| Ikke kjent | | | toksisk epidermal nekrolyse |
| <i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i> | | | |
| Vanlige | | | hevelse i anklene |
| Mindre vanlige | artralgi, muskelkramper (kramper i bena), myalgi | | |
| Sjeldne | ryggmerter, smerter i ekstremitetene (smerter i bena) | senesmerter (tendinittlignende symptomer) | |

| <i>Sykdommer i nyre og urinveier</i> | | | |
|---|--|---|--|
| Mindre vanlige | | nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt | vannlatingsforstyrrelse, økt vannlatingsfrekvens |
| Sjeldne | nokturi | | |
| <i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i> | | | |
| Mindre vanlige | erekttil dysfunksjon | | gynekomasti |
| <i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i> | | | |
| Vanlige | perifert ødem | | |
| Mindre vanlige | asteni, brystmerter, tretthet, ødem | | smerter |
| Sjeldne | malaise | influensalignende sykdom | |
| <i>Undersøkelser</i> | | | |
| Mindre vanlige | økte leverenzymmer | økning i blodkreatinin | vektøkning, vekttap |
| Sjeldne | økt mengde urinsyre i blodet | økning i blodkreatinfosfokinase, nedsatt hemoglobin | |

¹: hendelsen kan være et tilfeldig funn eller relatert til en mekanisme som foreløpig ikke er kjent

²: ut ifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring, forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon/leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

³: tilfeller av interstitiell lungesykdom (hovedsaklig interstitiell pneumoni og eosinofil pneumoni) har vært rapportert for telmisartan etter markedsføring.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering er forventet å ligne uttalte farmakologiske effekter. De vanligste symptomene på overdosering med telmisartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi, svimmelhet, økning i serum kreatinin og akutt nyresvikt har også vært rapportert.

Overdose med amlodipin kan føre til uttalt perifer vasodilatasjon og mulig reflekstakykardi. Uttalt og sannsynlig forlenget systemisk hypotensjon opptil og inklusive sjokk med fatalt resultat er rapportert.

Behandling

Pasienten skal monitoreres nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende.

Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Tiltak som fremkalling av brekninger eller mageskylling foreslås. Aktivert kull kan være nyttig i behandling av overdose av både telmisartan og amlodipin.

Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon forekommer, skal pasienten plasseres i ryggeleie med hevede armer og ben og raskt gis salt- og væskeerstatning. Støttende behandling skal startes. Kalsiumglukonat gitt intravenøst kan være nyttig for å reversere effekten av kalsiumkanalblokaden.

Mageskylling kan være nyttig i enkelte tilfeller. Hos friske frivillige har bruk av kull opptil 2 timer etter administrering av amlodipin 10 mg vist seg å redusere absorpsjonshastigheten til amlodipin. Verken telmisartan eller amlodipin elimineres ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-reseptorblokkere (ARB) og kalsiumantagonister, ATC-kode: C09DB04.

Twynsta kombinerer to antihypertensive midler med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: en angiotensin II-reseptorantagonist, telmisartan, og en dihydropyridinkalsiumkanalblokker, amlodipin.

Kombinasjonen av disse substansene har en additiv antihypertensiv effekt og gir en større blodtrykksreduksjon enn de enkelte komponentene alene. Terapeutiske doser av Twynsta én gang daglig viser effektiv og vedvarende blodtrykksreduksjon gjennom 24 timer.

Telmisartan

Telmisartan er en aktiv og spesifikk oral angiotensin II-reseptorantagonist (type AT₁). Telmisartan fortrenger angiotensin II med meget høy affinitet fra dets bindingssete på AT₁-reseptoren, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Telmisartan viser ingen effekt som partiell agonist ved AT₁-reseptoren. Telmisartan binder seg selektivt til AT₁-reseptoren. Bindingen er langvarig. Telmisartan viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT₂ eller andre dårligere karakteriserte AT-reseptorer. Den funksjonelle rollen til disse reseptorene er ikke kjent, heller ikke effekten av en eventuell overstimulering av angiotensin II, hvis nivåer øker med telmisartan. Telmisartan fører til reduserte aldosteronnivåer. Telmisartan hemmer ikke humant plasmarenin og blokkerer ikke ionekanaler. Telmisartan hemmer ikke det angiotensinomdannende enzymet (kininase II), enzymet som også bryter ned bradykinin. Det forventes derfor ingen potensering av bradykininmedierte bivirkninger.

Hos mennesker hemmer 80 mg telmisartan nesten fullstendig den økning av blodtrykket som utløses av angiotensin II. Den hemmende effekten vedvarer utover 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer.

Den antihypertensive effekten inntreffer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4 til 8 uker etter behandlingsstart og denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling.

Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering, inkludert de siste 4 timene før neste dose, slik det er vist med ambulatoriske blodtrykksmålinger. Dette bekreftes også av at forholdet mellom laveste og høyeste blodtrykksverdi ligger over 80 % etter inntak av 40–80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier. Det finnes en tydelig tendens til sammenheng mellom telmisartandosen og den tid det tar for det systoliske blodtrykket å gå tilbake til nivået før behandling. Tilsvarende data for det diastoliske blodtrykket er ikke konsekvent.

Hos pasienter med hypertensjon senker telmisartan både systolisk og diastolisk blodtrykk uten å påvirke hjerterefrekvensen. Betydningen av legemidlets diuretiske og natriuretiske effekt for dets hypotensive effekt er ikke klarlagt. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva (vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid og lisinopril).

Ved brå seponering av behandling med telmisartan vil blodtrykket over flere dager gradvis returnere til nivået før behandlingsstart uten tegn på «rebound-hypertensjon».

Ved direkte sammenligning av de to antihypertensive behandlingene i kliniske utprøvinger var forekomsten av tørrhoste signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan, enn hos de som fikk en ACE-hemmer.

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II-reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II-reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II-reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II-reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede utfall. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Amlodipin

Amlodipin er en kalsiumionekanalblokker som tilhører dihydropyridingruppen (langsom kanalblokker eller kalsiumantagonist) og hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner til glatt muskulatur i hjerte og kar. Den antihypertensive effekten til amlodipin skyldes en direkte avslappende effekt på glatt muskulatur i kar, som gir reduserende effekt på perifer karmotstand og blodtrykk. Data fra forsøk indikerer at amlodipin binder seg både til dihydropyridin og ikke-dihydropyridin bindingssteder. Amlodipin er relativt kar-selektiv med større effekt på vaskulær glatt muskulatur enn på hjertemuskulatur.

Hos pasienter med hypertensjon gir dosering én gang daglig klinisk signifikant reduksjon av både liggende og stående blodtrykk over 24 timers intervall. Pga. langsomt innsettende virkning er det liten fare for akutt hypotensjon etter amlodipinadministrering.

Hos pasienter med hypertensjon med normal nyrefunksjon ga terapeutiske doser med amlodipin nedsatt vaskulær motstand i nyrene og en økning i glomerulær filtrasjonshastighet og effektiv plasmeflow i nyrene uten endring i filtrasjonsfraksjonene eller proteinuri.

Amlodipin har ikke vist metabolske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider. Det kan anvendes av pasienter med astma, diabetes og urinsyregikt.

Bruk hos pasienter med hjertesvikt

Hemodynamiske undersøkelser og en belastningsbasert kontrollert klinisk studie med hjertesviktpasienter med NYHA-klasse II–IV har vist at amlodipin ikke gir klinisk forverring målt i arbeidstoleranse, venstre ventrikkel ejejsjonsfraksjon og klinisk symptomatologi.

En placebokontrollert undersøkelse (PRAISE) designet til å evaluere hjertesviktpasienter med NYHA-klasse III–IV, som fikk digoksin, diuretika og ACE-hemmere, har vist at amlodipin ikke medførte en forøket risiko for mortalitet eller kombinert mortalitet og morbiditet ved hjertesvikt.

I en langtids-, placebokontrollert oppfølgingsstudie (PRAISE-2) med amlodipin til pasienter med NYHA III og IV hjertesvikt uten kliniske symptomer eller objektive funn som gir antydninger om underliggende iskemisk sykdom, med stabile doser av ACE-hemmere, digitalis og diuretika, hadde amlodipin ingen effekt på total kardiovaskulær mortalitet. I den samme populasjonen var amlodipin assosiert med økt forekomst av lungeødem.

Telmisartan/amlodipin

I en 8-ukers multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, parallellgruppestudie med faktorielt design som omfattet 1461 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk mellom ≥ 95 og ≤ 119 mmHg) resulterte behandling med hver kombinasjonsdose med Twynsta i en signifikant større reduksjon i diastolisk og systolisk blodtrykk og høyere verdier for kontroll sammenlignet med de respektive virkestoffene som monoterapi.

Twynsta viste doseavhengig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk over hele det terapeutiske doseringsintervallet på -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). Reduksjon i diastolisk blodtrykk < 90 mmHg ble oppnådd hos henholdsvis 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % og 85,3 % av pasientene. Verdiene er justert for baseline og land.

Hoveddelen av den antihypertensive effekten ble nådd i løpet av de 2 første ukene etter oppstart av behandling. I en undergruppe med 1050 pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (diastolisk blodtrykk ≥ 100 mmHg) responderte 32,7–51,8 % tilfredsstillende på monoterapi med enten telmisartan eller amlodipin. De observerte gjennomsnittlige endringene i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonsterapi som inneholdt amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg med 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg med 80 mg/5 mg), var sammenlignbare med eller større enn de som ble sett med amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) og assosiert med signifikant lavere hyppighet av ødem (1,4 % med 40 mg/5 mg; 0,5 % med 80 mg/5 mg; 17,6 % med amlodipin 10 mg).

Automatisk ambulatorisk blodtrykksmåling som ble gjort i en undergruppe på 562 pasienter, bekreftet resultatene som ble sett ved blodtrykksmålinger i klinikk, nemlig at systolisk og diastolisk blodtrykksreduksjon varte gjennom hele 24-timers doseringsperioden.

En ytterligere multisenter, randomisert, dobbeltblind, aktiv-kontrollert, parallellgruppestudie omfattet 1097 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon som ikke var tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 5 mg. Pasientene fikk Twynsta (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller amlodipin alene (5 mg eller 10 mg). Etter 8 ukers behandling viste begge kombinasjonsbehandlingene statistisk signifikant forskjell fra begge amlodipin monoterapibehandlingene i å redusere systolisk og diastolisk blodtrykk (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg og 10 mg) og bedre diastolisk blodtrykkskontroll ble nådd sammenlignet med de respektive monoterapiene (56,7 %, 63,8 % med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg versus 42 %, 56,7 % med amlodipin 5 mg og 10 mg). Antall tilfeller av ødem var signifikant lavere med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg sammenlignet med amlodipin 10 mg (henholdsvis 4,4 % versus 24,9 %).

I en annen multisenter, randomisert, dobbeltblind, aktiv-kontrollert, parallellgruppestudie fikk 947 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon som ikke var tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 10 mg, Twynsta (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller amlodipin alene (10 mg). Etter 8 ukers behandling var begge kombinasjonsbehandlingene statistisk signifikant bedre enn amlodipin monoterapibehandlingen i å redusere systolisk og diastolisk blodtrykk (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg) og bedre normalisering av diastolisk blodtrykk ble oppnådd sammenlignet med monoterapien (63,7 %, 66,5 % med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus 51,1 % med amlodipin 10 mg).

Effekten av Twynsta ble opprettholdt etter forsøksperioden, dette ble vist i to korresponderende åpne, langtids- oppfølgingsstudier som ble gjort over 6 måneder. Videre ble det vist at enkelte pasienter som

ikke ble tilfredstillende kontrollert med Twynsta 40 mg/10 mg hadde en tilleggsreduksjon i blodtrykket når de ble opptitrert til Twynsta 80 mg/10 mg.

Den samlede forekomsten av bivirkninger av Twynsta i det kliniske studieprogrammet var lav i det kun 12,7 % av de behandlede pasientene fikk bivirkninger. De vanligste bivirkningene var perifert ødem og svimmelhet, se også pkt. 4.8. De innrapporterte bivirkningene var i samsvar med de som ble forventet ut i fra sikkerhetsprofilene til telmisartan og amlodipin. Det ble ikke sett nye eller mer alvorlige bivirkninger. De ødemrelaterte hendelsene (perifert ødem, generalisert ødem og ødem) var konsekvent sjeldnere hos pasientene som fikk Twynsta sammenlignet med de som fikk amlodipin 10 mg. I studien med faktorielt design var det prosentvise antallet tilfeller av ødem 1,3 % for Twynsta 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8 % for Twynsta 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4 % for amlodipin 10 mg. Hos pasienter som ikke var kontrollert med amlodipin 5 mg, var antallet 4,4 % for 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9 % for amlodipin 10 mg.

Den blodtrykkssenkende effekten til Twynsta var lik uavhengig av alder og kjønn, og var lik hos pasienter med og uten diabetes.

Twynsta er ikke undersøkt i noen annen pasientpopulasjon enn ved hypertensjon. Telmisartan er undersøkt i en stor endepunktstudie med 25 620 pasienter med høy kardiovaskulær risiko (ONTARGET). Amlodipin er undersøkt hos pasienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og koronararteriesykdom dokumentert ved angiografi.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Twynsta i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk for fast dosekombinasjon

Hastigheten og omfanget av absorpsjon av Twynsta tilsvarer biotilgjengeligheten av telmisartan og amlodipin når det gis som individuelle tabletter.

Absorpsjon

Absorpsjonen av telmisartan er rask selv om den absorberte mengden varierer. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengelighet for telmisartan er ca. 50 %. Når telmisartan tas med mat, varierer reduksjonen i arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven ($AUC_{0-\infty}$) for telmisartan fra 6 % (40 mg) til ca. 19 % (160 mg). Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat.

Etter oral tilførsel av terapeutiske doser, absorberes amlodipin godt med maks plasmakonsentrasjon 6–12 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet er anslått til mellom 64 og 80 %. Biotilgjengeligheten av amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner (> 99,5 %), hovedsakelig til albumin og alfa-1-glykoprotein. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{dss}) er ca. 500 l.

Distribusjonsvolumet av amlodipin er omtrent 21 l/kg. In vitro studier har vist at ca. 97,5 % av sirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner hos pasienter med høyt blodtrykk.

Biotransformasjon

Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til glukuronidet av morsubstansen. Konjugatet har ikke vist farmakologisk aktivitet.

Amlodipin metaboliseres i stor grad (ca. 90 %) i leveren til inaktive metabolitter.

Eliminasjon

Telmisartan viser biekspontiell nedbryningskinetikk med en terminal eliminasjonshalveringstid på > 20 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og, i mindre grad, arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) øker ikke-proporsjonalt med dosen. Det finnes ingen tegn på klinisk relevant akkumulering når telmisartan inntas i anbefalte doser. Plasmakonsentrasjonene var høyere hos kvinner enn hos menn, uten relevant innflytelse på effekten.

Etter oral (og intravenøs) tilførsel utskilles telmisartan nesten utelukkende via fæces, hovedsakelig som uforandret substans. Den kumulative utskillelsen i urin er < 1 % av dosen. Total plasmaclearance, Cl_{tot} , er høy (ca. 1000 ml/min) sammenlignet med den hepatiske blodgjennomstrømningen (ca. 1500 ml/min).

Eliminasjon av amlodipin fra plasma er bifasisk, med en endelig halveringstid på ca 30–50 timer ved én daglig dose. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås etter kontinuerlig administrering i 7–8 dager. Ti prosent uforandret amlodipin og 60 % amlodipinmetabolitter utskilles i urinen

Linearitet/ikke-linearitet

Den lille reduksjonen i AUC for telmisartan forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt. Det er ingen lineær sammenheng mellom dose og plasmakonsentrasjon. C_{max} og i mindre grad AUC øker ikke-proporsjonalt ved doser over 40 mg.

Amlodipin viser lineær farmakokinetikk.

Pediatrik populasjon (under 18 år)

Det er ingen tilgjengelige data vedrørende farmakokinetikk i den pediatriske populasjonen.

Kjønn

Forskjeller i plasmakonsentrasjoner for telmisartan ble observert, med C_{max} og AUC omtrent 3 og 2 ganger høyere hos henholdsvis kvinner enn hos menn.

Eldre

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos yngre og eldre pasienter. Det tar like lang tid å nå maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin hos eldre og yngre. Hos eldre pasienter ser man en tendens til redusert clearance av amlodipin med resulterende økning i AUC og halveringstid.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett til moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon er en dobling av plasmakonsentrasjonene observert. Lavere plasmakonsentrasjoner er imidlertid observert hos pasienter med nyresvikt som behandles med dialyse. Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner hos pasienter med nyresvikt og kan ikke elimineres ved dialyse. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til amlodipin blir ikke signifikant påvirket av nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske studier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biologisk tilgjengelighet av telmisartan opp til nesten 100 %. Eliminasjonshalveringstiden for telmisartan er ikke forandret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert clearance av amlodipin med resulterende økning på ca. 40–60 % i AUC.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Siden de ikke-kliniske toksisitetsprofilene av telmisartan og amlodipin ikke er overlappende, forventet man ingen forverring av toksisitet for kombinasjonen. Dette har blitt bekreftet i en subkronisk (13 uker) toksikologistudie med rotter, hvor dosenivåer av 3,2/0,8, 10/2,5 og 40/10 mg/kg av telmisartan og amlodipin ble testet.

Prekliniske data for virkestoffene i denne faste kombinasjonen rapporteres nedenfor.

Telmisartan

I prekliniske sikkerhetsstudier forårsaket doser tilsvarende klinisk eksponeringsnivå reduksjon av parametre for røde blodlegemer (erythrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt blod urea nitrogen og kreatinin) og økning i serumkalium i normotensive dyr. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Skader i mageslimhinnen (erosjoner, sår eller inflammasjon) ble også observert hos rotte og hund. Disse farmakologisk medierte uønskede effektene, kjent fra prekliniske studier med både ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister, kunne motvirkes ved tillegg av orale saltvannsoppløsninger.

I begge artene ble økt plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi av renale juxtaglomerulære celler observert. Disse forandringene, også en klasseeffekt av ACE-hemmere og andre angiotensin II-reseptorantagonister, synes ikke å ha klinisk betydning.

Det er ingen tydelige bevis for teratogen effekt, men ved toksiske nivåer av telmisartan ble det observert effekt på postnatal utvikling hos avkommet, som lavere kroppsvekt og forsinket øyeåpning. Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotter eller mus.

Amlodipin

Reproduksjonstoksikologi

Reproduksjonsstudier med rotter og mus har vist forsinket terminato, forlenget fødselsvarighet og redusert overlevelse for avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt human dose basert på mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter som fikk oral behandling med amlodipinmaleat (hanner i 64 dager og hunndyr i 14 dager før parring) ved doser på opptil 10 mg amlodipin/kg/dag (ca. 8 ganger* maksimal anbefalt human dose på 10 mg/dag på en mg/m² basis).

I en annen studie med rotter der hannrotter ble behandlet med amlodipinbesilat i 30 dager med en dose tilsvarende human dose basert på mg/kg, ble det funnet redusert follikkelstimulerende hormon og testosteron i plasma, samt reduksjon i spermtetthet og i antall modne spermatiser og Sertoli-celler.

Karsinogenese, mutagenese

Rotter og mus behandlet med amlodipin gjennom kostholdet i to år med konsentrasjoner beregnet til et daglig dosenivå på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag viste ingen tegn på karsinogenitet. Den høyeste dosen (for mus tilsvarende, og for rotter dobbelt så mye*, som maksimal anbefalt klinisk dose på 10 mg basert på mg/m²) var nær den maksimalt tolererte dosen for mus, men ikke for rotter.

Mutagenisitetstudier avdekket ingen legemiddelrelaterte effekter på verken gen- eller kromosomnivå.

*Basert på en pasientvekt på 50 kg

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Silika, kolloidal vannfri
Brilliantblå FCF (E133)
Jernoksid, sort (E172)
Jernoksid, gult (E172)
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Meglumin
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon K25
Stivelse, pregelatinisert (fremstilt fra maisstivelse)
Natriumhydroksid
Sorbitol (E420)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Tablettene tas ut av blisteret rett før inntak.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium-blisterbrett (PA/Al/PVC/Al) i en kartong som inneholder 14, 28, 56, 98 tabletter eller perforert endoseblisterbrett av aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al) i en kartong som inneholder 30 x 1, 90 x 1 tabletter og multipakninger som inneholder 360 (4 pakninger à 90 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. oktober 2010
Dato for siste fornyelse: 20. august 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency,) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 168,64 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Blå og hvite, ovale, to-lags tabletter som er ca. 14 mm lange, preget med produktkoden A2 og firmalogo på den hvite delen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne:

Tilleggsbehandling:

Twynsta 40 mg/10 mg er indisert til voksne som ikke har tilstrekkelig blodtrykkskontroll ved bruk av 10 mg amlodipin alene.

Erstatningsbehandling:

Voksne pasienter som bruker separate tabletter med telmisartan og amlodipin, kan i stedet få tabletter av Twynsta som inneholder samme doser av de enkelte komponentene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av dette legemidlet er én tablett daglig.

Anbefalt maksimumsdose er én tablett 80 mg telmisartan/10 mg amlodipin daglig. Dette legemidlet er indisert for langtidsbehandling.

Bruk av amlodipin sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da biotilgjengeligheten av amlodipin kan øke hos noen pasienter og resultere i forsterkede blodtrykkssenkende effekter (se pkt. 4.5)

Tilleggsbehandling

Twynsta 40 mg/10 mg kan gis til pasienter som ikke har tilstrekkelig blodtrykkskontroll med 10 mg amlodipin alene.

Individuell dosejustering med komponentene (amlodipin og telmisartan) anbefales før bytte til fast dosekombinasjon. Når det er klinisk forsvarlig, kan det vurderes direkte bytte fra monoterapi til fast dosekombinasjon.

Pasienter som behandles med 10 mg amlodipin og som får doseavhengige bivirkninger slik som ødem, kan bytte til Twynsta 40 mg/5 mg én gang daglig. På den måten reduseres dosen av amlodipin uten å redusere den samlede forventede antihypertensive effekten.

Erstatningsbehandling

Pasienter som behandles med telmisartan og amlodipin som enkelttabletter, kan i stedet få Twynsta-tabletter som inneholder samme mengde virkestoffer samlet i én tablett som tas én gang daglig.

Eldre (> 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter. Det foreligger lite tilgjengelig informasjon for svært gamle pasienter.

Det anbefales å bruke normale doseregimer for amlodipin hos eldre, men det må utvises forsiktighet ved doseøkning (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger begrenset erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller hemodialyse. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av telmisartan/amlodipin hos disse pasientene, da amlodipin og telmisartan ikke kan dialyseres (se også pkt. 4.4).

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Twynsta er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Forsiktighet bør utvises når telmisartan/amlodipin gis til pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. For telmisartan bør ikke dosen overstige 40 mg én gang daglig (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt for bruk av telmisartan/amlodipin hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Twynsta kan tas med eller uten mat. Det anbefales å ta Twynsta med litt drikke.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, overfor dihydropyridin-derivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Galleveisobstruksjon og alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Sjokk (inkludert kardiogent sjokk)
- Obstruksjon av utløpskanalen i den venstre ventrikkelen (f.eks. høygradig aortastenose)
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt

Samtidig bruk av telmisartan/amlodipin og legemidler som inneholder aliskiren, er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Telmisartan elimineres hovedsakelig via gallen. Pasienter med galleveisobstruksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon kan forventes å ha redusert clearance.

Halveringstiden for amlodipin er forlenget, og AUC-verdiene er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Doseanbefalinger er ikke fastslått. Amlodipin bør derfor initieres med en av de lavere dosene i doseringsområdet, og det må utvises forsiktighet både under innledende behandling og når dosen økes.

Telmisartan/amlodipin skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose med én gjenværende funksjonell nyre, behandles med legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS).

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Når telmisartan/amlodipin brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av kalium- og kreatininnivåene i serum. Det finnes ingen erfaring med behandling med telmisartan/amlodipin hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Amlodipin og telmisartan kan ikke dialyseres.

Intravaskulær hypovolemi

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter den første dosen, kan forekomme hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander må korrigeres før behandling med telmisartan startes. Hvis det oppstår hypotensjon ved behandling med telmisartan/amlodipin, bør pasienten legges ned på ryggen og hvis nødvendig gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvannsuppløsning. Behandling kan gjenopptas når blodtrykket er stabilisert.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II-reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II-reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II-reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvis kartinus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (for eksempel pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med legemidler som påvirker dette systemet, vært forbundet med akutt hypotensjon, hyperazotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensinsystemet. Behandling med telmisartan anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilaterende midler bør forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Ustabil angina pectoris, akutt myokardieinfarkt

Det er ingen data som støtter bruk av telmisartan/amlodipin ved ustabil angina pectoris og under eller innen en måned etter et myokardieinfarkt.

Pasienter med hjertesvikt

I en placebokontrollert langtidsstudie med amlodipin hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III og IV) var den rapporterte forekomsten av lungeødem høyere i gruppen behandlet med amlodipin sammenlignet med placebo-gruppen (se pkt. 5.1). Pasienter med hjertesvikt bør derfor behandles med forsiktighet.

Kalsiumantagonister, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt siden de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Diabetikere som behandles med insulin eller antidiabetika

Hypoglykemi kan forekomme hos diabetikere ved behandling med telmisartan. Hos disse pasientene bør derfor egnet overvåkning av blodglukose vurderes, og hvis indisert kan en dosejustering av insulin eller antidiabetika være nødvendig.

Hyperkalemi

Bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan forårsake hyperkalemi. Hyperkalemi kan være dødelig hos eldre, hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetikere, pasienter som samtidig behandles med andre legemidler som kan øke kaliumnivåene, og/eller hos pasienter med mellomliggende hendelser.

Før samtidig bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet vurderes, må nytte-rikoforholdet utredes.

De viktigste risikofaktorene for hyperkalemi er:

- Diabetes mellitus, nedsatt nyrefunksjon, alder (> 70 år)
- Kombinasjon med ett eller flere legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet og/eller kaliumtilskudd. Legemidler eller terapeutiske legemiddelklasser som kan fremkalle hyperkalemi, er salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, inkludert selektive COX-2 hemmere), heparin, immunsuppressive midler (ciclosporin eller tacrolimus) og trimetoprim.
- Mellomliggende hendelser, særlig dehydrering, akutt hjertesvikt, metabolsk acidose, forverring av nyrefunksjonen, plutselig forverring av nyretilstand (f. eks. infeksjoner), cellulær lyse (f. eks. akutt iskemi i ekstremitet, rbdomyolyse, store traumer).

Serumkalium skal overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.5).

Eldre pasienter

Amlodipindosen bør økes med forsiktighet hos eldre pasienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Sorbitol

Hver tablett inneholder 168,64 mg sorbitol (E420).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Øvrig

Som for alle antihypertensiva kan en kraftig blodtryksreduksjon utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner mellom de to komponentene i denne faste dosekombinasjonen er sett i kliniske studier.

Interaksjoner forbundet med kombinasjonen

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Skal tas i betraktning ved samtidig bruk

Andre antihypertensiva

Den blodtrykkssenkende effekten av telmisartan/amlodipin kan forsterkes ved samtidig bruk av andre antihypertensiva.

Legemidler med blodtrykkssenkende potensiale

På bakgrunn av de farmakologiske egenskapene kan det forventes at følgende legemidler kan potensere den hypotensive effekten av alle antihypertensiva, inkludert dette legemidlet, f.eks. baklofen, amifostin, nevroleptika eller antidepressiva. Videre kan ortostatisk hypotensjon forverres av alkohol.

Kortikosteroider (systemiske)

Redusert antihypertensiv effekt.

Interaksjoner forbundet med telmisartan

Samtidig bruk anbefales ikke

Kaliumsparende diuretika og kaliumtilskudd

Angiotensin II-reseptorantagonister slik som telmisartan, svekker diuretikainduisert kaliumtap. Kaliumsparende diuretika, f. eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kan føre til en signifikant økning i serumkalium. Hvis samtidig bruk er indisert pga. dokumentert hypokalemi, må legemidlene brukes med forsiktighet og serumkalium måles hyppig.

Litium

Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisitet av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium med ACE-hemmere og med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert telmisartan. Hvis denne kombinasjonen viser seg nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium.

Andre antihypertensiva som virker på renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II-reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Samtidig bruk som krever forsiktighet

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doseregimer, COX-2-hemmere og ikke-selektive NSAIDs) kan redusere den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister. Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f. eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorantagonister og legemidler som hemmer cyklooksygenase, føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasientene må være tilstrekkelig hydrert, og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter start av kombinasjonsbehandling og periodevis deretter.

Ramipril

En studie med samtidig administrasjon av telmisartan og ramipril førte til en økning av AUC_{0-24} og C_{max} for ramipril og ramiprilat opptil 2,5 ganger. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Digoksin

Ved samtidig administrering av telmisartan med digoksin ble en median økning av digoksins maksimale (49 %) og laveste plasmakonsentrasjon (20 %) observert. For å opprettholde digoksinkonsentrasjonene innenfor terapeutisk område bør konsentrasjonene måles når behandling med telmisartan startes, justeres og seponeres.

Interaksjoner forbundet med amlodipin

Samtidig bruk som krever forsiktighet

Hemmere av cytokrom CYP3A4

Samtidig bruk av amlodipin og sterke eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan føre til en signifikant økning i amlodipineksponering, noe som kan resultere i økt risiko for hypotensjon. De kliniske følgene av disse PK-variasjonene kan være mer fremtredende hos eldre. Klinisk overvåking og dosejustering kan dermed være nødvendig.

Indusere av cytokrom CYP3A4

Ved samtidig administrering av kjente indukere av CYP3A4 kan plasmakonsentrasjonen av amlodipin variere. Blodtrykket bør derfor overvåkes og doseendring vurderes både under og etter samtidig behandling, spesielt ved bruk av sterke CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, hypericum perforatum).

Dantrolen (infusjon)

Det er observert dødelig ventrikkelflimmer og kardiovaskulær kollaps hos dyr i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risikoen for hyperkalemi anbefales det at samtidig administrering av kalsiumantagonister som amlodipin unngås hos pasienter som er utsatt for malign hypertermi, og ved håndtering av malign hypertermi.

Grapefrukt og grapefruktjuice

Administrering av Twynsta sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da biotilgjengeligheten av amlodipin kan øke hos noen pasienter og resultere i forsterkede blodtrykkssenkende effekter.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Takrolimus

Det er risiko for økt nivå av takrolimus i blod ved samtidig administrering med amlodipin, men den farmakokinetiske mekanismen bak denne interaksjonen er ikke fullstendig klarlagt. For å unngå takrolimustoksitet når amlodipin administreres samtidig med takrolimus, kreves monitorering av takrolimusnivåene i blod og justering av takrolimusdosen ved behov.

Ciklosporin

Ingen interaksjonsstudier er utført med ciklosporin og amlodipin hos friske frivillige eller andre populasjoner, med unntak av nyretransplanterte pasienter, hvor variabel økning i bunnkonsentrasjonene av ciklosporin (gjennomsnittlig 0–40 %) ble observert. Det bør vurderes å monitorere ciklosporinnivåene hos nyretransplanterte pasienter som behandles med amlodipin, og ciklosporindosen bør reduseres ved behov.

mTOR-hemmere (Mechanistic Target of Rapamycin)

mTOR-hemmere som sirolimus, temsirolimus og everolimus er CYP3A-substrater. Amlodipin er en svak CYP3A-hemmer. Ved samtidig bruk av mTOR-hemmere kan amlodipin øke eksponeringen av mTOR-hemmere.

Simvastatin

Samtidig administrering av gjentatte doser på 10 mg amlodipin med simvastatin 80 mg førte til en økning i eksponeringen for simvastatin med opp til 77 % sammenlignet med simvastatin alene. Simvastatin-dosen til pasienter som får amlodipin, bør derfor begrenses til 20 mg daglig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrensede data på bruk av telmisartan/amlodipin hos gravide kvinner. Dyrestudier med hensyn til reproduksjonstoksisitet er ikke utført med telmisartan/amlodipin.

Telmisartan

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt under første trimester av graviditeten (se pkt 4.4). Bruk av angiotensin II-reseptorantagonister er kontraindisert under andre og tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dyrestudier med telmisartan har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten økning i risikoen kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin II-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin-II-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for angiotensin II-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3). Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for angiotensin II-reseptorantagonister fra andre trimester av graviditeten. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt angiotensin II-reseptorantagonister under graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amlodipin

Sikkerheten av amlodipin hos gravide kvinner har ikke blitt fastslått. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet ved høye doser (se pkt. 5.3).

Amming

Amlodipin skiller ut i morsmelk hos mennesker. Andelen av maternal dose som overføres til spedbarnet, er estimert med et interkvartil område på 3–7 %, med et maksimum på 15 %. Effekten av amlodipin på spedbarn er ukjent.

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av telmisartan ved amming, er ikke telmisartan/amlodipin anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data fra kontrollerte kliniske studier med den faste dosekombinasjonen eller med de enkelte komponentene.

Egne reproduksjonstoksisitetsstudier med kombinasjonen av telmisartan og amlodipin har ikke blitt utført.

Ingen effekter av telmisartan på mannlig og kvinnelig fertilitet ble observert i prekliniske studier.

Hos noen pasienter behandlet med kalsiumantagonister, har reversible biokjemiske endringer i spermiehodene blitt rapportert. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn på den potensielle effekten av amlodipin på fertilitet. I en studie med rotter ble det funnet negative effekter på hannenes fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Twynsta har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid opplyses om at de kan oppleve bivirkninger som synkope, somnolens, svimmelhet eller vertigo under behandling (se pkt. 4.8). Derfor bør forsiktighet utvises ved bilkjøring og bruk av maskiner. Hvis pasienter opplever disse bivirkningene, skal de unngå potensielt risikofylte aktiviteter som bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene er svimmelhet og perifere ødem. Alvorlig synkope kan forekomme i sjeldne tilfeller (færre enn 1 tilfelle per 1000 pasienter).

Bivirkninger som tidligere er rapportert for ett av virkestoffene (telmisartan eller amlodipin), kan også være mulige bivirkninger for Twynsta, selv om de ikke er sett i kliniske forsøk eller rapportert etter markedsføring.

Bivirkningstabell

Sikkerhet og tolerabilitet av Twynsta er evaluert i fem kontrollerte kliniske studier med over 3500 pasienter, der flere enn 2500 av dem fikk telmisartan i kombinasjon med amlodipin.

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| Organklasser | Twynsta | Telmisartan | Amlodipin |
|---|---|--|---------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | | | |
| Mindre vanlige | | øvre luftveisinfeksjoner inkludert faryngitt og sinusitt, urinveisinfeksjoner inkludert cystitt. | |
| Sjeldne | cystitt | sepsis, inkludert fatalt utfall ¹ | |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | | | |
| Mindre vanlige | | anemi | |
| Sjeldne | | trombocytopeni, eosinofili | |
| Svært sjeldne | | | leukopeni, trombocytopeni |
| Forstyrrelser i immunsystemet | | | |
| Sjeldne | | hypersensitivitet, anafylaktisk reaksjon | |
| Svært sjeldne | | | hypersensitivitet |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | | | |
| Mindre vanlige | | hyperkalemi | |
| Sjeldne | | hypoglykemi (hos diabetespasienter) | |
| Svært sjeldne | | | hyperglykemi |
| Psykiatriske lidelser | | | |
| Mindre vanlige | | | humørforandringer |
| Sjeldne | depresjon, angst, søvnløshet | | forvirring |
| Nevrologiske sykdommer | | | |
| Vanlige | svimmelhet | | |
| Mindre vanlige | somnolens, migrene, hodepine, parestesi | | |

| | | | |
|---|--|-------------------|--|
| Sjeldne | synkope, perifer nevropati, hypoestesi, dysgeusi, tremor | | |
| Svært sjeldne | | | ekstrapyramidalt syndrom, hypertoni |
| Øyesykdommer | | | |
| Vanlige | | | synsforstyrrelser (inkludert diplopi) |
| Mindre vanlige | | | svekket syn |
| Sjeldne | | synsforstyrrelser | |
| Sykdommer i øre og labyrint | | | |
| Mindre vanlige | vertigo | | tinnitus |
| Hjertesykdommer | | | |
| Mindre vanlige | bradykardi, palpitasjoner | | |
| Sjeldne | | takykardi | |
| Svært sjeldne | | | hjerterinfarkt, arytmi, ventrikulær takykardi, atrieflimmer |
| Karsykdommer | | | |
| Mindre vanlige | hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rødming | | |
| Svært sjeldne | | | vaskulitt |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | | | |
| Mindre vanlige | hoste | dyspné | dyspné, rhinitt |
| Svært sjeldne | interstitiell lungesykdom | | |
| Gastrointestinale sykdommer | | | |
| Vanlige | | | endret tarmfunksjon (inkludert diaré og forstoppelse) |
| Mindre vanlige | abdominalsmerter, diaré, kvalme | flatulens | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Sjeldne | oppkast, gingival hypertrofi, dyspepsi, munntørret | magebesvær | |
| Svært sjeldne | | | pankreatitt, gastritt |
| <i>Sykdommer i lever og galleveier</i> | | | |
| Sjeldne | | unormal leverfunksjon, leverforstyrrelser ² | |
| Svært sjeldne | | | hepatitt, gulsott, forhøyelse av leverenzymmer (oftest sammen med kolestase) |
| <i>Hud- og underhudssykdommer</i> | | | |
| Mindre vanlige | pruritus | hyperhidrose | alopesi, purpura, hudmisfarging, hyperhidrose |
| Sjeldne | eksem, erytem, hudutslett | angioødem (med fatalt utfall), legemiddelindusert erupsjon, toksisk huderupsjon, urtikaria | |
| Svært sjeldne | | | angioødem, erythema multiforme, urtikaria, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, fotosensitivitet |
| Ikke kjent | | | toksisk epidermal nekrolyse |
| <i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i> | | | |
| Vanlige | | | hevelse i anklene |
| Mindre vanlige | artralgi, muskelkramper (kramper i bena), myalgi | | |
| Sjeldne | ryggsmarter, smerter i ekstremitetene (smerter i bena) | senesmerter (tendinittlignende symptomer) | |

| <i>Sykdommer i nyre og urinveier</i> | | | |
|---|--|---|--|
| Mindre vanlige | | nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt | vannlatingsforstyrrelse, økt vannlatingsfrekvens |
| Sjeldne | nokturi | | |
| <i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i> | | | |
| Mindre vanlige | erekttil dysfunksjon | | gynekomasti |
| <i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i> | | | |
| Vanlige | perifert ødem | | |
| Mindre vanlige | asteni, brystmerter, tretthet, ødem | | smerter |
| Sjeldne | malaise | influensalignende sykdom | |
| <i>Undersøkelser</i> | | | |
| Mindre vanlige | økte leverenzymmer | økning i blodkreatinin | vektøkning, vekttap |
| Sjeldne | økt mengde urinsyre i blodet | økning i blodkreatinfosfokinase, nedsatt hemoglobin | |

¹: hendelsen kan være et tilfeldig funn eller relatert til en mekanisme som foreløpig ikke er kjent

²: ut ifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring, forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon/leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

³: tilfeller av interstitiell lungesykdom (hovedsaklig interstitiell pneumoni og eosinofil pneumoni) har vært rapportert for telmisartan etter markedsføring.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering er forventet å ligne uttalte farmakologiske effekter. De vanligste symptomene på overdosering med telmisartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi, svimmelhet, økning i serum kreatinin og akutt nyresvikt har også vært rapportert.

Overdose med amlodipin kan føre til uttalt perifer vasodilatasjon og mulig reflekstakykardi. Uttalt og sannsynlig forlenget systemisk hypotensjon opptil og inklusive sjokk med fatalt resultat er rapportert.

Behandling

Pasienten skal monitoreres nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende.

Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Tiltak som fremkalling av brekninger eller mageskylling foreslås. Aktivert kull kan være nyttig i behandling av overdose av både telmisartan og amlodipin.

Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon forekommer, skal pasienten plasseres i ryggleie med hevede armer og ben og raskt gis salt- og væskeerstatning. Støttende behandling skal startes. Kalsiumglukonat gitt intravenøst kan være nyttig for å reversere effekten av kalsiumkanalblokadene.

Mageskylling kan være nyttig i enkelte tilfeller. Hos friske frivillige har bruk av kull opptil 2 timer etter administrering av amlodipin 10 mg vist seg å redusere absorpsjonshastigheten til amlodipin. Verken telmisartan eller amlodipin elimineres ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-reseptorblokkere (ARB) og kalsiumantagonister, ATC-kode: C09DB04.

Twynsta kombinerer to antihypertensive midler med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: en angiotensin II-reseptorantagonist, telmisartan, og en dihydropyridinkalsiumkanalblokker, amlodipin.

Kombinasjonen av disse substansene har en additiv antihypertensiv effekt og gir en større blodtrykksreduksjon enn de enkelte komponentene alene. Terapeutiske doser av Twynsta én gang daglig viser effektiv og vedvarende blodtrykksreduksjon gjennom 24 timer.

Telmisartan

Telmisartan er en aktiv og spesifikk oral angiotensin II-reseptorantagonist (type AT₁). Telmisartan fortrenger angiotensin II med meget høy affinitet fra dets bindingssete på AT₁-reseptoren, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Telmisartan viser ingen effekt som partiell agonist ved AT₁-reseptoren. Telmisartan binder seg selektivt til AT₁-reseptoren. Bindingen er langvarig. Telmisartan viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT₂ eller andre dårligere karakteriserte AT-reseptorer. Den funksjonelle rollen til disse reseptorene er ikke kjent, heller ikke effekten av en eventuell overstimulering av angiotensin II, hvis nivåer øker med telmisartan. Telmisartan fører til reduserte aldosteronnivåer. Telmisartan hemmer ikke humant plasmarenin og blokkerer ikke ionekanaler. Telmisartan hemmer ikke det angiotensinomdannende enzymet (kininase II), enzymet som også bryter ned bradykinin. Det forventes derfor ingen potensering av bradykininmedierte bivirkninger.

Hos mennesker hemmer 80 mg telmisartan nesten fullstendig den økning av blodtrykket som utløses av angiotensin II. Den hemmende effekten vedvarer utover 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer.

Den antihypertensive effekten inntreffer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4 til 8 uker etter behandlingsstart og denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling.

Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering, inkludert de siste 4 timene før neste dose, slik det er vist med ambulatoriske blodtrykksmålinger. Dette bekreftes også av at forholdet mellom laveste og høyeste blodtryksverdi ligger over 80 % etter inntak av 40–80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier. Det finnes en tydelig tendens til sammenheng mellom telmisartandosen og den tid det tar for det systoliske blodtrykket å gå tilbake til nivået før behandling. Tilsvarende data for det diastoliske blodtrykket er ikke konsekvent.

Hos pasienter med hypertensjon senker telmisartan både systolisk og diastolisk blodtrykk uten å påvirke hjerterefrekvensen. Betydningen av legemidlets diuretiske og natriuretiske effekt for dets hypotensive effekt er ikke klarlagt. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva (vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid og lisinopril).

Ved brå seponering av behandling med telmisartan vil blodtrykket over flere dager gradvis returnere til nivået før behandlingsstart uten tegn på «rebound-hypertensjon».

Ved direkte sammenligning av de to antihypertensive behandlingene i kliniske utprøvinger var forekomsten av tørrhoste signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan, enn hos de som fikk en ACE-hemmer.

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II-reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II-reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II-reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II-reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede utfall. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Amlodipin

Amlodipin er en kalsiumionekanalblokker som tilhører dihydropyridingruppen (langsom kanalblokker eller kalsiumantagonist) og hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner til glatt muskulatur i hjerte og kar. Den antihypertensive effekten til amlodipin skyldes en direkte avslappende effekt på glatt muskulatur i kar, som gir reduserende effekt på perifer karmotstand og blodtrykk. Data fra forsøk indikerer at amlodipin binder seg både til dihydropyridin og ikke-dihydropyridin bindingssteder. Amlodipin er relativt kar-selektiv med større effekt på vaskulær glatt muskulatur enn på hjertemuskulatur.

Hos pasienter med hypertensjon gir dosering én gang daglig klinisk signifikant reduksjon av både liggende og stående blodtrykk over 24 timers intervall. Pga. langsomt innsettende virkning er det liten fare for akutt hypotensjon etter amlodipinadministrering.

Hos pasienter med hypertensjon med normal nyrefunksjon ga terapeutiske doser med amlodipin nedsatt vaskulær motstand i nyrene og en økning i glomerulær filtrasjonshastighet og effektiv plasmeflow i nyrene uten endring i filtrasjonsfraksjonene eller proteinuri.

Amlodipin har ikke vist metabolske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider. Det kan anvendes av pasienter med astma, diabetes og urinsyregikt.

Bruk hos pasienter med hjertesvikt

Hemodynamiske undersøkelser og en belastningsbasert kontrollert klinisk studie med hjertesviktpasienter med NYHA-klasse II–IV har vist at amlodipin ikke gir klinisk forverring målt i arbeidstoleranse, venstre ventrikkel ejectivesfraksjon og klinisk symptomatologi.

En placebokontrollert undersøkelse (PRAISE) designet til å evaluere hjertesviktpasienter med NYHA-klasse III–IV, som fikk digoksin, diuretika og ACE-hemmere, har vist at amlodipin ikke medførte en forøket risiko for mortalitet eller kombinert mortalitet og morbiditet ved hjertesvikt.

I en langtids-, placebokontrollert oppfølgingsstudie (PRAISE-2) med amlodipin til pasienter med NYHA III og IV hjertesvikt uten kliniske symptomer eller objektive funn som gir antydninger om underliggende iskemisk sykdom, med stabile doser av ACE-hemmere, digitalis og diuretika, hadde amlodipin ingen effekt på total kardiovaskulær mortalitet. I den samme populasjonen var amlodipin assosiert med økt forekomst av lungeødem.

Telmisartan/amlodipin

I en 8-ukers multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, parallellgruppestudie med faktorielt design som omfattet 1461 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk mellom ≥ 95 og ≤ 119 mmHg) resulterte behandling med hver kombinasjonsdose med Twynsta i en signifikant større reduksjon i diastolisk og systolisk blodtrykk og høyere verdier for kontroll sammenlignet med de respektive virkestoffene som monoterapi.

Twynsta viste doseavhengig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk over hele det terapeutiske doseringsintervallet på -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). Reduksjon i diastolisk blodtrykk < 90 mmHg ble oppnådd hos henholdsvis 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % og 85,3 % av pasientene. Verdiene er justert for baseline og land.

Hoveddelen av den antihypertensive effekten ble nådd i løpet av de 2 første ukene etter oppstart av behandling. I en undergruppe med 1050 pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (diastolisk blodtrykk ≥ 100 mmHg) responderte 32,7–51,8 % tilfredsstillende på monoterapi med enten telmisartan eller amlodipin. De observerte gjennomsnittlige endringene i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonsterapi som inneholdt amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg med 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg med 80 mg/5 mg), var sammenlignbare med eller større enn de som ble sett med amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) og assosiert med signifikant lavere hyppighet av ødem (1,4 % med 40 mg/5 mg; 0,5 % med 80 mg/5 mg; 17,6 % med amlodipin 10 mg).

Automatisk ambulatorisk blodtrykksmåling som ble gjort i en undergruppe på 562 pasienter, bekreftet resultatene som ble sett ved blodtrykksmålinger i klinikk, nemlig at systolisk og diastolisk blodtrykksreduksjon varte gjennom hele 24-timers doseringsperioden.

En ytterligere multisenter, randomisert, dobbeltblind, aktiv-kontrollert, parallellgruppestudie omfattet 1097 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon som ikke var tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 5 mg. Pasientene fikk Twynsta (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller amlodipin alene (5 mg eller 10 mg). Etter 8 ukers behandling viste begge kombinasjonsbehandlingene statistisk signifikant forskjell fra begge amlodipin monoterapibehandlingene i å redusere systolisk og diastolisk blodtrykk (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg og 10 mg) og bedre diastolisk blodtrykkskontroll ble nådd sammenlignet med de respektive monoterapiene (56,7 %, 63,8 % med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg versus 42 %, 56,7 % med amlodipin 5 mg og 10 mg). Antall tilfeller av ødem var signifikant lavere med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg sammenlignet med amlodipin 10 mg (henholdsvis 4,4 % versus 24,9 %).

I en annen multisenter, randomisert, dobbeltblind, aktiv-kontrollert, parallellgruppestudie fikk 947 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon som ikke var tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 10 mg, Twynsta (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller amlodipin alene (10 mg). Etter 8 ukers behandling var begge kombinasjonsbehandlingene statistisk signifikant bedre enn amlodipin monoterapibehandlingen i å redusere systolisk og diastolisk blodtrykk (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg) og bedre normalisering av diastolisk blodtrykk ble oppnådd sammenlignet med monoterapien (63,7 %, 66,5 % med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus 51,1 % med amlodipin 10 mg).

Effekten av Twynsta ble opprettholdt etter forsøksperioden, dette ble vist i to korresponderende åpne, langtids- oppfølgingsstudier som ble gjort over 6 måneder. Videre ble det vist at enkelte pasienter som

ikke ble tilfredstillende kontrollert med Twynsta 40 mg/10 mg hadde en tilleggsreduksjon i blodtrykket når de ble opptitrert til Twynsta 80 mg/10 mg.

Den samlede forekomsten av bivirkninger av Twynsta i det kliniske studieprogrammet var lav i det kun 12,7 % av de behandlede pasientene fikk bivirkninger. De vanligste bivirkningene var perifert ødem og svimmelhet, se også pkt. 4.8. De innrapporterte bivirkningene var i samsvar med de som ble forventet ut i fra sikkerhetsprofilene til telmisartan og amlodipin. Det ble ikke sett nye eller mer alvorlige bivirkninger. De ødemrelaterte hendelsene (perifert ødem, generalisert ødem og ødem) var konsekvent sjeldnere hos pasientene som fikk Twynsta sammenlignet med de som fikk amlodipin 10 mg. I studien med faktorielt design var det prosentvise antallet tilfeller av ødem 1,3 % for Twynsta 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8 % for Twynsta 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4 % for amlodipin 10 mg. Hos pasienter som ikke var kontrollert med amlodipin 5 mg, var antallet 4,4 % for 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9 % for amlodipin 10 mg.

Den blodtrykkssenkende effekten til Twynsta var lik uavhengig av alder og kjønn, og var lik hos pasienter med og uten diabetes.

Twynsta er ikke undersøkt i noen annen pasientpopulasjon enn ved hypertensjon. Telmisartan er undersøkt i en stor endepunktstudie med 25 620 pasienter med høy kardiovaskulær risiko (ONTARGET). Amlodipin er undersøkt hos pasienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og koronararteriesykdom dokumentert ved angiografi.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Twynsta i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk for fast dosekombinasjon

Hastigheten og omfanget av absorpsjon av Twynsta tilsvarer biotilgjengeligheten av telmisartan og amlodipin når det gis som individuelle tabletter.

Absorpsjon

Absorpsjonen av telmisartan er rask selv om den absorberte mengden varierer. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengelighet for telmisartan er ca. 50 %. Når telmisartan tas med mat, varierer reduksjonen i arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven ($AUC_{0-\infty}$) for telmisartan fra 6 % (40 mg) til ca. 19 % (160 mg). Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat.

Etter oral tilførsel av terapeutiske doser, absorberes amlodipin godt med maks plasmakonsentrasjon 6–12 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet er anslått til mellom 64 og 80 %. Biotilgjengeligheten av amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner (> 99,5 %), hovedsakelig til albumin og alfa-1-glykoprotein. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{dss}) er ca. 500 l.

Distribusjonsvolumet av amlodipin er omtrent 21 l/kg. In vitro studier har vist at ca. 97,5 % av sirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner hos pasienter med høyt blodtrykk.

Biotransformasjon

Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til glukuronidet av morsubstansen. Konjugatet har ikke vist farmakologisk aktivitet.

Amlodipin metaboliseres i stor grad (ca. 90 %) i leveren til inaktive metabolitter.

Eliminasjon

Telmisartan viser biekspontiell nedbrytningskinetikk med en terminal eliminasjonshalveringstid på > 20 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og, i mindre grad, arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) øker ikke-proporsjonalt med dosen. Det finnes ingen tegn på klinisk relevant akkumulering når telmisartan inntas i anbefalte doser. Plasmakonsentrasjonene var høyere hos kvinner enn hos menn, uten relevant innflytelse på effekten.

Etter oral (og intravenøs) tilførsel utskilles telmisartan nesten utelukkende via fæces, hovedsakelig som uforandret substans. Den kumulative utskillelsen i urin er < 1 % av dosen. Total plasmaclearance, Cl_{tot} , er høy (ca. 1000 ml/min) sammenlignet med den hepatiske blodgjennomstrømningen (ca. 1500 ml/min).

Eliminasjon av amlodipin fra plasma er bifasisk, med en endelig halveringstid på ca 30–50 timer ved én daglig dose. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås etter kontinuerlig administrering i 7–8 dager. Ti prosent uforandret amlodipin og 60 % amlodipinmetabolitter utskilles i urinen

Linearitet/ikke-linearitet

Den lille reduksjonen i AUC for telmisartan forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt. Det er ingen lineær sammenheng mellom dose og plasmakonsentrasjon. C_{max} og i mindre grad AUC øker ikke-proporsjonalt ved doser over 40 mg.

Amlodipin viser lineær farmakokinetikk.

Pediatrik populasjon (under 18 år)

Det er ingen tilgjengelige data vedrørende farmakokinetikk i den pediatriske populasjonen.

Kjønn

Forskjeller i plasmakonsentrasjoner for telmisartan ble observert, med C_{max} og AUC omtrent 3 og 2 ganger høyere hos henholdsvis kvinner enn hos menn.

Eldre

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos yngre og eldre pasienter.

Det tar like lang tid å nå maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin hos eldre og yngre. Hos eldre pasienter ser man en tendens til redusert clearance av amlodipin med resulterende økning i AUC og halveringstid.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett til moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon er en dobling av plasmakonsentrasjonene observert. Lavere plasmakonsentrasjoner er imidlertid observert hos pasienter med nyresvikt som behandles med dialyse. Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner hos pasienter med nyresvikt og kan ikke elimineres ved dialyse. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til amlodipin blir ikke signifikant påvirket av nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske studier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biologisk tilgjengelighet av telmisartan opp til nesten 100 %. Eliminasjonshalveringstiden for telmisartan er ikke forandret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert clearance av amlodipin med resulterende økning på ca. 40–60 % i AUC.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Siden de ikke-kliniske toksisitetsprofilene av telmisartan og amlodipin ikke er overlappende, forventet man ingen forverring av toksisitet for kombinasjonen. Dette har blitt bekreftet i en subkronisk (13 uker) toksikologistudie med rotter, hvor dosenivåer av 3,2/0,8, 10/2,5 og 40/10 mg/kg av telmisartan og amlodipin ble testet.

Prekliniske data for virkestoffene i denne faste kombinasjonen rapporteres nedenfor.

Telmisartan

I prekliniske sikkerhetsstudier forårsaket doser tilsvarende klinisk eksponeringsnivå reduksjon av parametre for røde blodlegemer (erythrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt blod urea nitrogen og kreatinin) og økning i serumkalium i normotensive dyr. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Skader i mageslimhinnen (erosjoner, sår eller inflammasjon) ble også observert hos rotte og hund. Disse farmakologisk medierte uønskede effektene, kjent fra prekliniske studier med både ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister, kunne motvirkes ved tillegg av orale saltvannsoløsninger.

I begge artene ble økt plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi av renale juxtaglomerulære celler observert. Disse forandringene, også en klasseeffekt av ACE-hemmere og andre angiotensin II-reseptorantagonister, synes ikke å ha klinisk betydning.

Det er ingen tydelige bevis for teratogen effekt, men ved toksiske nivåer av telmisartan ble det observert effekt på postnatal utvikling hos avkommet, som lavere kroppsvekt og forsinket øyeåpning. Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotter eller mus.

Amlodipin

Reproduksjonstoksikologi

Reproduksjonsstudier med rotter og mus har vist forsinket terminato, forlenget fødselsvarighet og redusert overlevelse for avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt human dose basert på mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter som fikk oral behandling med amlodipinmaleat (hanner i 64 dager og hunndyr i 14 dager før parring) ved doser på opptil 10 mg amlodipin/kg/dag (ca. 8 ganger* maksimal anbefalt human dose på 10 mg/dag på en mg/m² basis).

I en annen studie med rotter der hannrotter ble behandlet med amlodipinbesilat i 30 dager med en dose tilsvarende human dose basert på mg/kg, ble det funnet redusert follikkelstimulerende hormon og testosteron i plasma, samt reduksjon i spermtetthet og i antall modne spermatiser og Sertoli-celler.

Karsinogenese, mutagenese

Rotter og mus behandlet med amlodipin gjennom kostholdet i to år med konsentrasjoner beregnet til et daglig dosenivå på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag viste ingen tegn på karsinogenitet. Den høyeste dosen (for mus tilsvarende, og for rotter dobbelt så mye*, som maksimal anbefalt klinisk dose på 10 mg basert på mg/m²) var nær den maksimalt tolererte dosen for mus, men ikke for rotter.

Mutagenisitetstudier avdekket ingen legemiddelrelaterte effekter på verken gen- eller kromosomnivå.

*Basert på en pasientvekt på 50 kg

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Silika, kolloidal vannfri
Brilliantblå FCF (E133)
Jernoksid, sort (E172)
Jernoksid, gult (E172)
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Meglumin
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon K25
Stivelse, pregelatinisert (fremstilt fra maisstivelse)
Natriumhydroksid
Sorbitol (E420)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.
Tablettene tas ut av blisteret rett før inntak.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium-blisterbrett (PA/Al/PVC/Al) i en kartong som inneholder 14, 28, 56, 98 tabletter eller perforert endoseblisterbrett av aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al) i en kartong som inneholder 30 x 1, 90 x 1 tabletter og multipakninger som inneholder 360 (4 pakninger à 90 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. oktober 2010
Dato for siste fornyelse: 20. august 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency,) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 337,28 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Blå og hvite, ovale, to-lags tabletter som er ca. 16 mm lange, preget med produktkoden A3 og firmalogo på den hvite delen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne:

Tilleggsbehandling:

Twynsta 80 mg/5 mg er indisert til voksne som ikke har tilstrekkelig blodtrykkskontroll ved bruk av Twynsta 40 mg/5 mg.

Erstatningsbehandling:

Voksne pasienter som bruker separate tabletter med telmisartan og amlodipin, kan i stedet få tabletter av Twynsta som inneholder samme doser av de enkelte komponentene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av dette legemidlet er én tablett daglig.

Anbefalt maksimumsdose er én tablett 80 mg telmisartan/10 mg amlodipin daglig. Dette legemidlet er indisert for langtidsbehandling.

Bruk av amlodipin sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da biotilgjengeligheten av amlodipin kan øke hos noen pasienter og resultere i forsterkede blodtrykkssenkende effekter (se pkt. 4.5)

Tilleggsbehandling

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter kan gis til pasienter som ikke har tilstrekkelig blodtrykkskontroll med Twynsta 40 mg/5 mg.

Individuell dosejustering med komponentene (amlodipin og telmisartan) anbefales før bytte til fast dosekombinasjon. Når det er klinisk forsvarlig, kan det vurderes direkte bytte fra monoterapi til fast dosekombinasjon.

Pasienter som behandles med 10 mg amlodipin og som får doseavhengige bivirkninger slik som ødem, kan bytte til Twynsta 40 mg/5 mg én gang daglig. På den måten reduseres dosen av amlodipin uten å redusere den samlede forventede antihypertensive effekten.

Erstatningsbehandling

Pasienter som behandles med telmisartan og amlodipin som enkelttabletter, kan i stedet få Twynsta-tabletter som inneholder samme mengde virkestoffer samlet i én tablett som tas én gang daglig.

Eldre (> 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter. Det foreligger lite tilgjengelig informasjon for svært gamle pasienter.

Det anbefales å bruke normale doseregimer for amlodipin hos eldre, men det må utvises forsiktighet ved doseøkning (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger begrenset erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller hemodialyse. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av telmisartan/amlodipin hos disse pasientene, da amlodipin og telmisartan ikke kan dialyseres (se også pkt. 4.4).

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Twynsta er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Forsiktighet bør utvises når telmisartan/amlodipin gis til pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. For telmisartan bør ikke dosen overstige 40 mg én gang daglig (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt for bruk av telmisartan/amlodipin hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Twynsta kan tas med eller uten mat. Det anbefales å ta Twynsta med litt drikke.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, overfor dihydropyridin-derivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Galleveisobstruksjon og alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Sjokk (inkludert kardiogent sjokk)
- Obstruksjon av utløpskanalen i den venstre ventrikkelen (f.eks. høygradig aortastenose)
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt

Samtidig bruk av telmisartan/amlodipin og legemidler som inneholder aliskiren, er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Telmisartan elimineres hovedsakelig via gallen. Pasienter med galleveisobstruksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon kan forventes å ha redusert clearance.

Halveringstiden for amlodipin er forlenget, og AUC-verdiene er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Doseanbefalinger er ikke fastslått. Amlodipin bør derfor initieres med en av de lavere dosene i doseringsområdet, og det må utvises forsiktighet både under innledende behandling og når dosen økes.

Telmisartan/amlodipin skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose med én gjenværende funksjonell nyre, behandles med legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS).

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Når telmisartan/amlodipin brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av kalium- og kreatininnivåene i serum. Det finnes ingen erfaring med behandling med telmisartan/amlodipin hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Amlodipin og telmisartan kan ikke dialyseres.

Intravaskulær hypovolemi

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter den første dosen, kan forekomme hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander må korrigeres før behandling med telmisartan startes. Hvis det oppstår hypotensjon ved behandling med telmisartan/amlodipin, bør pasienten legges ned på ryggen og hvis nødvendig gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvannsuppløsning. Behandling kan gjenopptas når blodtrykket er stabilisert.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II-reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II-reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II-reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvis kartinus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (for eksempel pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med legemidler som påvirker dette systemet, vært forbundet med akutt hypotensjon, hyperazotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensinsystemet. Behandling med telmisartan anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilaterende midler bør forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Ustabil angina pectoris, akutt myokardieinfarkt

Det er ingen data som støtter bruk av telmisartan/amlodipin ved ustabil angina pectoris og under eller innen en måned etter et myokardinfarkt.

Pasienter med hjertesvikt

I en placebokontrollert langtidsstudie med amlodipin hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III og IV) var den rapporterte forekomsten av lungeødem høyere i gruppen behandlet med amlodipin sammenlignet med placebo-gruppen (se pkt. 5.1). Pasienter med hjertesvikt bør derfor behandles med forsiktighet.

Kalsiumantagonister, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt siden de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Diabetikere som behandles med insulin eller antidiabetika

Hypoglykemi kan forekomme hos diabetikere ved behandling med telmisartan. Hos disse pasientene bør derfor egnet overvåkning av blodglukose vurderes, og hvis indisert kan en dosejustering av insulin eller antidiabetika være nødvendig.

Hyperkalemi

Bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan forårsake hyperkalemi. Hyperkalemi kan være dødelig hos eldre, hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetikere, pasienter som samtidig behandles med andre legemidler som kan øke kaliumnivåene, og/eller hos pasienter med mellomliggende hendelser.

Før samtidig bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet vurderes, må nytte-rikoforholdet utredes.

De viktigste risikofaktorene for hyperkalemi er:

- Diabetes mellitus, nedsatt nyrefunksjon, alder (> 70 år)
- Kombinasjon med ett eller flere legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet og/eller kaliumtilskudd. Legemidler eller terapeutiske legemiddelklasser som kan fremkalle hyperkalemi, er salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, inkludert selektive COX-2 hemmere), heparin, immunsuppressive midler (ciclosporin eller tacrolimus) og trimetoprim.
- Mellomliggende hendelser, særlig dehydrering, akutt hjertesvikt, metabolsk acidose, forverring av nyrefunksjonen, plutselig forverring av nyretilstand (f. eks. infeksjoner), cellulær lyse (f. eks. akutt iskemi i ekstremitet, rabdomyolyse, store traumer).

Serumkalium skal overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.5).

Eldre pasienter

Amlodipindosen bør økes med forsiktighet hos eldre pasienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Sorbitol

Dette legemidlet inneholder 337,28 mg sorbitol i hver tablett.

Sorbitol er en kilde til fruktose. Twynsta anbefales ikke til pasienter som har medfødt fruktoseintoleranse.

Natrium

Hver tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Øvrig

Som for alle antihypertensiva kan en kraftig blodtryksreduksjon utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner mellom de to komponentene i denne faste dosekombinasjonen er sett i kliniske studier.

Interaksjoner forbundet med kombinasjonen

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Skal tas i betraktning ved samtidig bruk

Andre antihypertensiva

Den blodtrykkssenkende effekten av telmisartan/amlodipin kan forsterkes ved samtidig bruk av andre antihypertensiva.

Legemidler med blodtrykkssenkende potensiale

På bakgrunn av de farmakologiske egenskapene kan det forventes at følgende legemidler kan potensere den hypotensive effekten av alle antihypertensiva, inkludert dette legemidlet, f.eks. baklofen, amifostin, nevroleptika eller antidepressiva. Videre kan ortostatisk hypotensjon forverres av alkohol.

Kortikosteroider (systemiske)

Redusert antihypertensiv effekt.

Interaksjoner forbundet med telmisartan

Samtidig bruk anbefales ikke

Kaliumsparende diuretika og kaliumtilskudd

Angiotensin II-reseptorantagonister slik som telmisartan, svekker diuretikainduisert kaliumtap. Kaliumsparende diuretika, f. eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kan føre til en signifikant økning i serumkalium. Hvis samtidig bruk er indisert pga. dokumentert hypokalemi, må legemidlene brukes med forsiktighet og serumkalium måles hyppig.

Litium

Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisitet av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium med ACE-hemmere og med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert telmisartan. Hvis denne kombinasjonen viser seg nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium.

Andre antihypertensiva som virker på renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II-reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Samtidig bruk som krever forsiktighet

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doseregimer, COX-2-hemmere og ikke-selektive NSAIDs) kan redusere den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister. Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f. eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorantagonister og legemidler som hemmer cyklooksigenase, føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasientene må være tilstrekkelig hydrert, og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter start av kombinasjonsbehandling og periodevis deretter.

Ramipril

En studie med samtidig administrasjon av telmisartan og ramipril førte til en økning av AUC₀₋₂₄ og C_{max} for ramipril og ramiprilat opptil 2,5 ganger. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Digoksin

Ved samtidig administrering av telmisartan med digoksin ble en median økning av digoksins maksimale (49 %) og laveste plasmakonsentrasjon (20 %) observert. For å opprettholde digoksinkonsentrasjonene innenfor terapeutisk område bør konsentrasjonene måles når behandling med telmisartan startes, justeres og seponeres.

Interaksjoner forbundet med amlodipin

Samtidig bruk som krever forsiktighet

Hemmere av cytokrom CYP3A4

Samtidig bruk av amlodipin og sterke eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan føre til en signifikant økning i amlodipin eksponering, noe som kan resultere i økt risiko for hypotensjon. De kliniske følgene av disse PK-variasjonene kan være mer fremtredende hos eldre. Klinisk overvåking og dosejustering kan dermed være nødvendig.

Indusere av cytokrom CYP3A4

Ved samtidig administrering av kjente indukere av CYP3A4 kan plasmakonsentrasjonen av amlodipin variere. Blodtrykket bør derfor overvåkes og doseendring vurderes både under og etter samtidig behandling, spesielt ved bruk av sterke CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, hypericum perforatum).

Dantrolen (infusjon)

Det er observert dødelig ventrikkelflimmer og kardiovaskulær kollaps hos dyr i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risikoen for hyperkalemi anbefales det at samtidig administrering av kalsiumantagonister som amlodipin unngås hos pasienter som er utsatt for malign hypertermi, og ved håndtering av malign hypertermi.

Grapefrukt og grapefruktjuice

Administrering av Twynsta sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da biotilgjengeligheten av amlodipin kan øke hos noen pasienter og resultere i forsterkede blodtrykkssenkende effekter.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Takrolimus

Det er risiko for økt nivå av takrolimus i blod ved samtidig administrering med amlodipin, men den farmakokinetiske mekanismen bak denne interaksjonen er ikke fullstendig klarlagt. For å unngå takrolimustoksisitet når amlodipin administreres samtidig med takrolimus, kreves monitorering av takrolimusnivåene i blod og justering av takrolimusdosen ved behov.

Ciklosporin

Ingen interaksjonsstudier er utført med ciklosporin og amlodipin hos friske frivillige eller andre populasjoner, med unntak av nyretransplanterte pasienter, hvor variabel økning i bunnkonsentrasjonene av ciklosporin (gjennomsnittlig 0–40 %) ble observert. Det bør vurderes å monitorere ciklosporinnivåene hos nyretransplanterte pasienter som behandles med amlodipin, og ciklosporindosen bør reduseres ved behov.

mTOR-hemmere (Mechanistic Target of Rapamycin)

mTOR-hemmere som sirolimus, temsirolimus og everolimus er CYP3A-substrater. Amlodipin er en svak CYP3A-hemmer. Ved samtidig bruk av mTOR-hemmere kan amlodipin øke eksponeringen av mTOR-hemmere.

Simvastatin

Samtidig administrering av gjentatte doser på 10 mg amlodipin med simvastatin 80 mg førte til en økning i eksponeringen for simvastatin med opp til 77 % sammenlignet med simvastatin alene. Simvastatin-dosen til pasienter som får amlodipin, bør derfor begrenses til 20 mg daglig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrensede data på bruk av telmisartan/amlodipin hos gravide kvinner. Dyrestudier med hensyn til reproduksjonstoksisitet er ikke utført med telmisartan/amlodipin.

Telmisartan

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt under første trimester av graviditeten (se pkt 4.4). Bruk av angiotensin II-reseptorantagonister er kontraindisert under andre og tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dyrestudier med telmisartan har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten økning i risikoen kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin II-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin-II-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for angiotensin II-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3). Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for angiotensin II-reseptorantagonister fra andre trimester av graviditeten. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt angiotensin II-reseptorantagonister under graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amlodipin

Sikkerheten av amlodipin hos gravide kvinner har ikke blitt fastslått. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet ved høye doser (se pkt. 5.3).

Amming

Amlodipin skiller ut i morsmelk hos mennesker. Andelen av maternal dose som overføres til spedbarnet, er estimert med et interkvartil område på 3–7 %, med et maksimum på 15 %. Effekten av amlodipin på spedbarn er ukjent.

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av telmisartan ved amming, er ikke telmisartan/amlodipin anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data fra kontrollerte kliniske studier med den faste dosekombinasjonen eller med de enkelte komponentene.

Egne reproduksjonstoksisitetsstudier med kombinasjonen av telmisartan og amlodipin har ikke blitt utført.

Ingen effekter av telmisartan på mannlig og kvinnelig fertilitet ble observert i prekliniske studier.

Hos noen pasienter behandlet med kalsiumantagonister, har reversible biokjemiske endringer i spermiehodene blitt rapportert. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn på den potensielle effekten av amlodipin på fertilitet. I en studie med rotter ble det funnet negative effekter på hannenes fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Twynsta har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid opplyses om at de kan oppleve bivirkninger som synkope, somnolens, svimmelhet eller vertigo under behandling (se pkt. 4.8). Derfor bør forsiktighet utvises ved bilkjøring og bruk av maskiner. Hvis pasienter opplever disse bivirkningene, skal de unngå potensielt risikofylte aktiviteter som bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene er svimmelhet og perifere ødem. Alvorlig synkope kan forekomme i sjeldne tilfeller (færre enn 1 tilfelle per 1000 pasienter).

Bivirkninger som tidligere er rapportert for ett av virkestoffene (telmisartan eller amlodipin), kan også være mulige bivirkninger for Twynsta, selv om de ikke er sett i kliniske forsøk eller rapportert etter markedsføring.

Bivirkningstabell

Sikkerhet og tolerabilitet av Twynsta er evaluert i fem kontrollerte kliniske studier med over 3500 pasienter, der flere enn 2500 av dem fikk telmisartan i kombinasjon med amlodipin.

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| Organklasser | Twynsta | Telmisartan | Amlodipin |
|---|---|--|---------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | | | |
| Mindre vanlige | | øvre luftveisinfeksjoner inkludert faryngitt og sinusitt, urinveisinfeksjoner inkludert cystitt. | |
| Sjeldne | cystitt | sepsis, inkludert fatalt utfall ¹ | |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | | | |
| Mindre vanlige | | anemi | |
| Sjeldne | | trombocytopeni, eosinofili | |
| Svært sjeldne | | | leukopeni, trombocytopeni |
| Forstyrrelser i immunsystemet | | | |
| Sjeldne | | hypersensitivitet, anafylaktisk reaksjon | |
| Svært sjeldne | | | hypersensitivitet |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | | | |
| Mindre vanlige | | hyperkalemi | |
| Sjeldne | | hypoglykemi (hos diabetespasienter) | |
| Svært sjeldne | | | hyperglykemi |
| Psykiatriske lidelser | | | |
| Mindre vanlige | | | humørforandringer |
| Sjeldne | depresjon, angst, søvnløshet | | forvirring |
| Nevrologiske sykdommer | | | |
| Vanlige | svimmelhet | | |
| Mindre vanlige | somnolens, migrene, hodepine, parestesi | | |

| | | | |
|---|--|-------------------|--|
| Sjeldne | synkope, perifer nevropati, hypoestesi, dysgeusi, tremor | | |
| Svært sjeldne | | | ekstrapyramidalt syndrom, hypertoni |
| Øyesykdommer | | | |
| Vanlige | | | synsforstyrrelser (inkludert diplopi) |
| Mindre vanlige | | | svekket syn |
| Sjeldne | | synsforstyrrelser | |
| Sykdommer i øre og labyrint | | | |
| Mindre vanlige | vertigo | | tinnitus |
| Hjertesykdommer | | | |
| Mindre vanlige | bradykardi, palpitasjoner | | |
| Sjeldne | | takykardi | |
| Svært sjeldne | | | hjerterinfarkt, arytmi, ventrikulær takykardi, atrieflimmer |
| Karsykdommer | | | |
| Mindre vanlige | hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rødming | | |
| Svært sjeldne | | | vaskulitt |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | | | |
| Mindre vanlige | hoste | dyspné | dyspné, rhinitt |
| Svært sjeldne | interstitiell lungesykdom | | |
| Gastrointestinale sykdommer | | | |
| Vanlige | | | endret tarmfunksjon (inkludert diaré og forstoppelse) |
| Mindre vanlige | abdominalsmerter, diaré, kvalme | flatulens | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Sjeldne | oppkast, gingival hypertrofi, dyspepsi, munntørret | magebesvær | |
| Svært sjeldne | | | pankreatitt, gastritt |
| <i>Sykdommer i lever og galleveier</i> | | | |
| Sjeldne | | unormal leverfunksjon, leverforstyrrelser ² | |
| Svært sjeldne | | | hepatitt, gulsott, forhøyelse av leverenzymmer (oftest sammen med kolestase) |
| <i>Hud- og underhudssykdommer</i> | | | |
| Mindre vanlige | pruritus | hyperhidrose | alopesi, purpura, hudmisfarging, hyperhidrose |
| Sjeldne | eksem, erytem, hudutslett | angioødem (med fatalt utfall), legemiddelindusert erupsjon, toksisk huderupsjon, urtikaria | |
| Svært sjeldne | | | angioødem, erythema multiforme, urtikaria, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, fotosensitivitet |
| Ikke kjent | | | toksisk epidermal nekrolyse |
| <i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i> | | | |
| Vanlige | | | hevelse i anklene |
| Mindre vanlige | artralgi, muskelkramper (kramper i bena), myalgi | | |
| Sjeldne | ryggsmarter, smerter i ekstremitetene (smerter i bena) | senesmerter (tendinittlignende symptomer) | |

| <i>Sykdommer i nyre og urinveier</i> | | | |
|---|--|---|--|
| Mindre vanlige | | nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt | vannlatingsforstyrrelse, økt vannlatingsfrekvens |
| Sjeldne | nokturi | | |
| <i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i> | | | |
| Mindre vanlige | erekttil dysfunksjon | | gynekomasti |
| <i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i> | | | |
| Vanlige | perifert ødem | | |
| Mindre vanlige | asteni, brystmerter, tretthet, ødem | | smerter |
| Sjeldne | malaise | influensalignende sykdom | |
| <i>Undersøkelser</i> | | | |
| Mindre vanlige | økte leverenzymmer | økning i blodkreatinin | vektøkning, vekttap |
| Sjeldne | økt mengde urinsyre i blodet | økning i blodkreatinfosfokinase, nedsatt hemoglobin | |

¹: hendelsen kan være et tilfeldig funn eller relatert til en mekanisme som foreløpig ikke er kjent

²: ut ifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring, forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon/leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

³: tilfeller av interstitiell lungesykdom (hovedsaklig interstitiell pneumoni og eosinofil pneumoni) har vært rapportert for telmisartan etter markedsføring.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering er forventet å ligne uttalte farmakologiske effekter. De vanligste symptomene på overdosering med telmisartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi, svimmelhet, økning i serum kreatinin og akutt nyresvikt har også vært rapportert.

Overdose med amlodipin kan føre til uttalt perifer vasodilatasjon og mulig reflekstakykardi. Uttalt og sannsynlig forlenget systemisk hypotensjon opptil og inklusive sjokk med fatalt resultat er rapportert.

Behandling

Pasienten skal monitoreres nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende.

Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Tiltak som fremkalling av brekninger eller mageskylling foreslås. Aktivert kull kan være nyttig i behandling av overdose av både telmisartan og amlodipin.

Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon forekommer, skal pasienten plasseres i ryggleie med hevede armer og ben og raskt gis salt- og væskeerstatning. Støttende behandling skal startes. Kalsiumglukonat gitt intravenøst kan være nyttig for å reversere effekten av kalsiumkanalblokaden.

Mageskylling kan være nyttig i enkelte tilfeller. Hos friske frivillige har bruk av kull opptil 2 timer etter administrering av amlodipin 10 mg vist seg å redusere absorpsjonshastigheten til amlodipin. Verken telmisartan eller amlodipin elimineres ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-reseptorblokkere (ARB) og kalsiumantagonister, ATC-kode: C09DB04.

Twynsta kombinerer to antihypertensive midler med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: en angiotensin II-reseptorantagonist, telmisartan, og en dihydropyridinkalsiumkanalblokker, amlodipin.

Kombinasjonen av disse substansene har en additiv antihypertensiv effekt og gir en større blodtrykksreduksjon enn de enkelte komponentene alene. Terapeutiske doser av Twynsta én gang daglig viser effektiv og vedvarende blodtrykksreduksjon gjennom 24 timer.

Telmisartan

Telmisartan er en aktiv og spesifikk oral angiotensin II-reseptorantagonist (type AT₁). Telmisartan fortrenger angiotensin II med meget høy affinitet fra dets bindingssete på AT₁-reseptoren, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Telmisartan viser ingen effekt som partiell agonist ved AT₁-reseptoren. Telmisartan binder seg selektivt til AT₁-reseptoren. Bindingen er langvarig. Telmisartan viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT₂ eller andre dårligere karakteriserte AT-reseptorer. Den funksjonelle rollen til disse reseptorene er ikke kjent, heller ikke effekten av en eventuell overstimulering av angiotensin II, hvis nivåer øker med telmisartan. Telmisartan fører til reduserte aldosteronnivåer. Telmisartan hemmer ikke humant plasmarenin og blokkerer ikke ionekanaler. Telmisartan hemmer ikke det angiotensinomdannende enzymet (kininase II), enzymet som også bryter ned bradykinin. Det forventes derfor ingen potensering av bradykininmedierte bivirkninger.

Hos mennesker hemmer 80 mg telmisartan nesten fullstendig den økning av blodtrykket som utløses av angiotensin II. Den hemmende effekten vedvarer utover 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer.

Den antihypertensive effekten inntreffer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4 til 8 uker etter behandlingsstart og denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling.

Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering, inkludert de siste 4 timene før neste dose, slik det er vist med ambulatoriske blodtrykksmålinger. Dette bekreftes også av at forholdet mellom laveste og høyeste blodtryksverdi ligger over 80 % etter inntak av 40–80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier. Det finnes en tydelig tendens til sammenheng mellom telmisartandosen og den tid det tar for det systoliske blodtrykket å gå tilbake til nivået før behandling. Tilsvarende data for det diastoliske blodtrykket er ikke konsekvent.

Hos pasienter med hypertensjon senker telmisartan både systolisk og diastolisk blodtrykk uten å påvirke hjertefrekvensen. Betydningen av legemidlets diuretiske og natriuretiske effekt for dets hypotensive effekt er ikke klarlagt. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva (vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid og lisinopril).

Ved brå seponering av behandling med telmisartan vil blodtrykket over flere dager gradvis returnere til nivået før behandlingsstart uten tegn på «rebound-hypertensjon».

Ved direkte sammenligning av de to antihypertensive behandlingene i kliniske utprøvinger var forekomsten av tørrhoste signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan, enn hos de som fikk en ACE-hemmer.

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II-reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II-reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II-reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II-reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede utfall. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Amlodipin

Amlodipin er en kalsiumionekanalblokker som tilhører dihydropyridingruppen (langsom kanalblokker eller kalsiumantagonist) og hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner til glatt muskulatur i hjerte og kar. Den antihypertensive effekten til amlodipin skyldes en direkte avslappende effekt på glatt muskulatur i kar, som gir reduserende effekt på perifer karmotstand og blodtrykk. Data fra forsøk indikerer at amlodipin binder seg både til dihydropyridin og ikke-dihydropyridin bindingssteder. Amlodipin er relativt kar-selektiv med større effekt på vaskulær glatt muskulatur enn på hjertemuskulatur.

Hos pasienter med hypertensjon gir dosering én gang daglig klinisk signifikant reduksjon av både liggende og stående blodtrykk over 24 timers intervall. Pga. langsomt innsettende virkning er det liten fare for akutt hypotensjon etter amlodipinadministrering.

Hos pasienter med hypertensjon med normal nyrefunksjon ga terapeutiske doser med amlodipin nedsatt vaskulær motstand i nyrene og en økning i glomerulær filtrasjonshastighet og effektiv plasmeflow i nyrene uten endring i filtrasjonsfraksjonene eller proteinuri.

Amlodipin har ikke vist metabolske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider. Det kan anvendes av pasienter med astma, diabetes og urinsyregikt.

Bruk hos pasienter med hjertesvikt

Hemodynamiske undersøkelser og en belastningsbasert kontrollert klinisk studie med hjertesviktpasienter med NYHA-klasse II–IV har vist at amlodipin ikke gir klinisk forverring målt i arbeidstoleranse, venstre ventrikkel ejectivesfraksjon og klinisk symptomatologi.

En placebokontrollert undersøkelse (PRAISE) designet til å evaluere hjertesviktpasienter med NYHA-klasse III–IV, som fikk digoksin, diuretika og ACE-hemmere, har vist at amlodipin ikke medførte en forøket risiko for mortalitet eller kombinert mortalitet og morbiditet ved hjertesvikt.

I en langtids-, placebokontrollert oppfølgingsstudie (PRAISE-2) med amlodipin til pasienter med NYHA III og IV hjertesvikt uten kliniske symptomer eller objektive funn som gir antydninger om underliggende iskemisk sykdom, med stabile doser av ACE-hemmere, digitalis og diuretika, hadde amlodipin ingen effekt på total kardiovaskulær mortalitet. I den samme populasjonen var amlodipin assosiert med økt forekomst av lungeødem.

Telmisartan/amlodipin

I en 8-ukers multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, parallellgruppestudie med faktorielt design som omfattet 1461 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk mellom ≥ 95 og ≤ 119 mmHg) resulterte behandling med hver kombinasjonsdose med Twynsta i en signifikant større reduksjon i diastolisk og systolisk blodtrykk og høyere verdier for kontroll sammenlignet med de respektive virkestoffene som monoterapi.

Twynsta viste doseavhengig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk over hele det terapeutiske doseringsintervallet på -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). Reduksjon i diastolisk blodtrykk < 90 mmHg ble oppnådd hos henholdsvis 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % og 85,3 % av pasientene. Verdiene er justert for baseline og land.

Hoveddelen av den antihypertensive effekten ble nådd i løpet av de 2 første ukene etter oppstart av behandling. I en undergruppe med 1050 pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (diastolisk blodtrykk ≥ 100 mmHg) responderte 32,7–51,8 % tilfredsstillende på monoterapi med enten telmisartan eller amlodipin. De observerte gjennomsnittlige endringene i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonsterapi som inneholdt amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg med 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg med 80 mg/5 mg), var sammenlignbare med eller større enn de som ble sett med amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) og assosiert med signifikant lavere hyppighet av ødem (1,4 % med 40 mg/5 mg; 0,5 % med 80 mg/5 mg; 17,6 % med amlodipin 10 mg).

Automatisk ambulatorisk blodtrykksmåling som ble gjort i en undergruppe på 562 pasienter, bekreftet resultatene som ble sett ved blodtrykksmålinger i klinikk, nemlig at systolisk og diastolisk blodtrykksreduksjon varte gjennom hele 24-timers doseringsperioden.

En ytterligere multisenter, randomisert, dobbeltblind, aktiv-kontrollert, parallellgruppestudie omfattet 1097 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon som ikke var tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 5 mg. Pasientene fikk Twynsta (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller amlodipin alene (5 mg eller 10 mg). Etter 8 ukers behandling viste begge kombinasjonsbehandlingene statistisk signifikant forskjell fra begge amlodipin monoterapibehandlingene i å redusere systolisk og diastolisk blodtrykk (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg og 10 mg) og bedre diastolisk blodtrykkskontroll ble nådd sammenlignet med de respektive monoterapiene (56,7 %, 63,8 % med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg versus 42 %, 56,7 % med amlodipin 5 mg og 10 mg). Antall tilfeller av ødem var signifikant lavere med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg sammenlignet med amlodipin 10 mg (henholdsvis 4,4 % versus 24,9 %).

I en annen multisenter, randomisert, dobbeltblind, aktiv-kontrollert, parallellgruppestudie fikk 947 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon som ikke var tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 10 mg, Twynsta (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller amlodipin alene (10 mg). Etter 8 ukers behandling var begge kombinasjonsbehandlingene statistisk signifikant bedre enn amlodipin monoterapibehandlingen i å redusere systolisk og diastolisk blodtrykk (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg) og bedre normalisering av diastolisk blodtrykk ble oppnådd sammenlignet med monoterapien (63,7 %, 66,5 % med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus 51,1 % med amlodipin 10 mg).

Effekten av Twynsta ble opprettholdt etter forsøksperioden, dette ble vist i to korresponderende åpne, langtids- oppfølgingsstudier som ble gjort over 6 måneder. Videre ble det vist at enkelte pasienter som

ikke ble tilfredstillende kontrollert med Twynsta 40 mg/10 mg hadde en tilleggsreduksjon i blodtrykket når de ble opptitrert til Twynsta 80 mg/10 mg.

Den samlede forekomsten av bivirkninger av Twynsta i det kliniske studieprogrammet var lav i det kun 12,7 % av de behandlede pasientene fikk bivirkninger. De vanligste bivirkningene var perifert ødem og svimmelhet, se også pkt. 4.8. De innrapporterte bivirkningene var i samsvar med de som ble forventet ut i fra sikkerhetsprofilene til telmisartan og amlodipin. Det ble ikke sett nye eller mer alvorlige bivirkninger. De ødemrelaterte hendelsene (perifert ødem, generalisert ødem og ødem) var konsekvent sjeldnere hos pasientene som fikk Twynsta sammenlignet med de som fikk amlodipin 10 mg. I studien med faktorielt design var det prosentvise antallet tilfeller av ødem 1,3 % for Twynsta 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8 % for Twynsta 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4 % for amlodipin 10 mg. Hos pasienter som ikke var kontrollert med amlodipin 5 mg, var antallet 4,4 % for 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9 % for amlodipin 10 mg.

Den blodtrykkssenkende effekten til Twynsta var lik uavhengig av alder og kjønn, og var lik hos pasienter med og uten diabetes.

Twynsta er ikke undersøkt i noen annen pasientpopulasjon enn ved hypertensjon. Telmisartan er undersøkt i en stor endepunktstudie med 25 620 pasienter med høy kardiovaskulær risiko (ONTARGET). Amlodipin er undersøkt hos pasienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og koronararteriesykdom dokumentert ved angiografi.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Twynsta i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk for fast dosekombinasjon

Hastigheten og omfanget av absorpsjon av Twynsta tilsvarer biotilgjengeligheten av telmisartan og amlodipin når det gis som individuelle tablett.

Absorpsjon

Absorpsjonen av telmisartan er rask selv om den absorberte mengden varierer. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengelighet for telmisartan er ca. 50 %. Når telmisartan tas med mat, varierer reduksjonen i arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven ($AUC_{0-\infty}$) for telmisartan fra 6 % (40 mg) til ca. 19 % (160 mg). Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat.

Etter oral tilførsel av terapeutiske doser, absorberes amlodipin godt med maks plasmakonsentrasjon 6–12 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet er anslått til mellom 64 og 80 %. Biotilgjengeligheten av amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner (> 99,5 %), hovedsakelig til albumin og alfa-1-glykoprotein. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{dss}) er ca. 500 l.

Distribusjonsvolumet av amlodipin er omtrent 21 l/kg. In vitro studier har vist at ca. 97,5 % av sirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner hos pasienter med høyt blodtrykk.

Biotransformasjon

Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til glukuronidet av morsubstansen. Konjugatet har ikke vist farmakologisk aktivitet.

Amlodipin metaboliseres i stor grad (ca. 90 %) i leveren til inaktive metabolitter.

Eliminasjon

Telmisartan viser biekspontiell nedbrytningskinetikk med en terminal eliminasjonshalveringstid på > 20 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og, i mindre grad, arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) øker ikke-proporsjonalt med dosen. Det finnes ingen tegn på klinisk relevant akkumulering når telmisartan inntas i anbefalte doser. Plasmakonsentrasjonene var høyere hos kvinner enn hos menn, uten relevant innflytelse på effekten.

Etter oral (og intravenøs) tilførsel utskilles telmisartan nesten utelukkende via fæces, hovedsakelig som uforandret substans. Den kumulative utskillelsen i urin er < 1 % av dosen. Total plasmaclearance, Cl_{tot} , er høy (ca. 1000 ml/min) sammenlignet med den hepatiske blodgjennomstrømningen (ca. 1500 ml/min).

Eliminasjon av amlodipin fra plasma er bifasisk, med en endelig halveringstid på ca 30–50 timer ved én daglig dose. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås etter kontinuerlig administrering i 7–8 dager. Ti prosent uforandret amlodipin og 60 % amlodipinmetabolitter utskilles i urinen

Linearitet/ikke-linearitet

Den lille reduksjonen i AUC for telmisartan forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt. Det er ingen lineær sammenheng mellom dose og plasmakonsentrasjon. C_{max} og i mindre grad AUC øker ikke-proporsjonalt ved doser over 40 mg.

Amlodipin viser lineær farmakokinetikk.

Pediatrik populasjon (under 18 år)

Det er ingen tilgjengelige data vedrørende farmakokinetikk i den pediatriske populasjonen.

Kjønn

Forskjeller i plasmakonsentrasjoner for telmisartan ble observert, med C_{max} og AUC omtrent 3 og 2 ganger høyere hos henholdsvis kvinner enn hos menn.

Eldre

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos yngre og eldre pasienter. Det tar like lang tid å nå maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin hos eldre og yngre. Hos eldre pasienter ser man en tendens til redusert clearance av amlodipin med resulterende økning i AUC og halveringstid.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett til moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon er en dobling av plasmakonsentrasjonene observert. Lavere plasmakonsentrasjoner er imidlertid observert hos pasienter med nyresvikt som behandles med dialyse. Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner hos pasienter med nyresvikt og kan ikke elimineres ved dialyse. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til amlodipin blir ikke signifikant påvirket av nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske studier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biologisk tilgjengelighet av telmisartan opp til nesten 100 %. Eliminasjonshalveringstiden for telmisartan er ikke forandret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert clearance av amlodipin med resulterende økning på ca. 40–60 % i AUC.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Siden de ikke-kliniske toksisitetsprofilene av telmisartan og amlodipin ikke er overlappende, forventet man ingen forverring av toksisitet for kombinasjonen. Dette har blitt bekreftet i en subkronisk (13 uker) toksikologistudie med rotter, hvor dosenivåer av 3,2/0,8, 10/2,5 og 40/10 mg/kg av telmisartan og amlodipin ble testet.

Prekliniske data for virkestoffene i denne faste kombinasjonen rapporteres nedenfor.

Telmisartan

I prekliniske sikkerhetsstudier forårsaket doser tilsvarende klinisk eksponeringsnivå reduksjon av parametre for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt blod urea nitrogen og kreatinin) og økning i serumkalium i normotensive dyr. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Skader i mageslimhinnen (erosjoner, sår eller inflammasjon) ble også observert hos rotte og hund. Disse farmakologisk medierte uønskede effektene, kjent fra prekliniske studier med både ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister, kunne motvirkes ved tillegg av orale saltvannsoppløsninger.

I begge artene ble økt plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi av renale juxtaglomerulære celler observert. Disse forandringene, også en klasseeffekt av ACE-hemmere og andre angiotensin II-reseptorantagonister, synes ikke å ha klinisk betydning.

Det er ingen tydelige bevis for teratogen effekt, men ved toksiske nivåer av telmisartan ble det observert effekt på postnatal utvikling hos avkommet, som lavere kroppsvekt og forsinket øyeåpning. Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotter eller mus.

Amlodipin

Reproduksjonstoksikologi

Reproduksjonsstudier med rotter og mus har vist forsinket terminato, forlenget fødselsvarighet og redusert overlevelse for avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt human dose basert på mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter som fikk oral behandling med amlodipinmaleat (hanner i 64 dager og hunndyr i 14 dager før parring) ved doser på opptil 10 mg amlodipin/kg/dag (ca. 8 ganger* maksimal anbefalt human dose på 10 mg/dag på en mg/m² basis).

I en annen studie med rotter der hannrotter ble behandlet med amlodipinbesilat i 30 dager med en dose tilsvarende human dose basert på mg/kg, ble det funnet redusert follikkelstimulerende hormon og testosteron i plasma, samt reduksjon i spermtetthet og i antall modne spermatiser og Sertoli-celler.

Karsinogenese, mutagenese

Rotter og mus behandlet med amlodipin gjennom kostholdet i to år med konsentrasjoner beregnet til et daglig dosenivå på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag viste ingen tegn på karsinogenitet. Den høyeste dosen (for mus tilsvarende, og for rotter dobbelt så mye*, som maksimal anbefalt klinisk dose på 10 mg basert på mg/m²) var nær den maksimalt tolererte dosen for mus, men ikke for rotter.

Mutagenisitetstudier avdekket ingen legemiddelrelaterte effekter på verken gen- eller kromosomnivå.

*Basert på en pasientvekt på 50 kg

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Silika, kolloidal vannfri
Brilliantblå FCF (E133)
Jernoksid, sort (E172)
Jernoksid, gult (E172)
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Meglumin
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon K25
Stivelse, pregelatinisert (fremstilt fra maisstivelse)
Natriumhydroksid
Sorbitol (E420)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.
Tablettene tas ut av blisteret rett før inntak.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium-blisterbrett (PA/Al/PVC/Al) i en kartong som inneholder 14, 28, 56, 98 tabletter eller perforert endoseblisterbrett av aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al) i en kartong som inneholder 30 x 1, 90 x 1 tabletter og multipakninger som inneholder 360 (4 pakninger à 90 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/648/015 (14 tabletter)

EU/1/10/648/016 (28 tabletter)

EU/1/10/648/017 (30 x 1 tabletter)

EU/1/10/648/018 (56 tabletter)

EU/1/10/648/019 (90 x 1 tabletter)

EU/1/10/648/020 (98 tabletter)

EU/1/10/648/021 (360 (4 x 90 x 1) tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. oktober 2010

Dato for siste fornyelse: 20. august 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency,) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 337,28 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Blå og hvite, ovale, to-lags tabletter som er ca. 16 mm lange, preget med produktkoden A4 og firmalogo på den hvite delen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne:

Tilleggsbehandling:

Twynsta 80 mg/10 mg er indisert til voksne som ikke har tilstrekkelig blodtrykkskontroll ved bruk av Twynsta 40 mg/10 mg eller Twynsta 80 mg/5 mg.

Erstatningsbehandling:

Voksne pasienter som bruker separate tabletter med telmisartan og amlodipin, kan i stedet få tabletter av Twynsta som inneholder samme doser av de enkelte komponentene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av dette legemidlet er én tablett daglig.

Anbefalt maksimumsdose er én tablett 80 mg telmisartan/10 mg amlodipin daglig. Dette legemidlet er indisert for langtidsbehandling.

Bruk av amlodipin sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da biotilgjengeligheten av amlodipin kan øke hos noen pasienter og resultere i forsterkede blodtrykkssenkende effekter (se pkt. 4.5)

Tilleggsbehandling

Twynsta 80 mg/10 mg kan gis til pasienter som ikke har tilstrekkelig blodtrykkskontroll med Twynsta 40 mg/10 mg eller Twynsta 80 mg/5 mg.

Individuell dosejustering med komponentene (amlodipin og telmisartan) anbefales før bytte til fast dosekombinasjon. Når det er klinisk forsvarlig, kan det vurderes direkte bytte fra monoterapi til fast dosekombinasjon.

Pasienter som behandles med 10 mg amlodipin og som får doseavhengige bivirkninger slik som ødem, kan bytte til Twynsta 40 mg/5 mg én gang daglig. På den måten reduseres dosen av amlodipin uten å redusere den samlede forventede antihypertensive effekten.

Erstatningsbehandling

Pasienter som behandles med telmisartan og amlodipin som enkelttabletter, kan i stedet få Twynsta-tabletter som inneholder samme mengde virkestoffer samlet i én tablett som tas én gang daglig.

Eldre (> 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter. Det foreligger lite tilgjengelig informasjon for svært gamle pasienter.

Det anbefales å bruke normale doseregimer for amlodipin hos eldre, men det må utvises forsiktighet ved doseøkning (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger begrenset erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller hemodialyse. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av telmisartan/amlodipin hos disse pasientene, da amlodipin og telmisartan ikke kan dialyseres (se også pkt. 4.4).

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Twynsta er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Forsiktighet bør utvises når telmisartan/amlodipin gis til pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. For telmisartan bør ikke dosen overstige 40 mg én gang daglig (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt for bruk av telmisartan/amlodipin hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Twynsta kan tas med eller uten mat. Det anbefales å ta Twynsta med litt drikke.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, overfor dihydropyridin-derivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Galleveisobstruksjon og alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Sjokk (inkludert kardiogent sjokk)
- Obstruksjon av utløpskanalen i den venstre ventrikkelen (f.eks. høygradig aortastenose)
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt

Samtidig bruk av telmisartan/amlodipin og legemidler som inneholder aliskiren, er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Telmisartan elimineres hovedsakelig via gallen. Pasienter med galleveisobstruksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon kan forventes å ha redusert clearance.

Halveringstiden for amlodipin er forlenget, og AUC-verdiene er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Doseanbefalinger er ikke fastslått. Amlodipin bør derfor initieres med en av de lavere dosene i doseringsområdet, og det må utvises forsiktighet både under innledende behandling og når dosen økes.

Telmisartan/amlodipin skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose med én gjenværende funksjonell nyre, behandles med legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS).

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Når telmisartan/amlodipin brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av kalium- og kreatininnivåene i serum. Det finnes ingen erfaring med behandling med telmisartan/amlodipin hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Amlodipin og telmisartan kan ikke dialyseres.

Intravaskulær hypovolemi

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter den første dosen, kan forekomme hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander må korrigeres før behandling med telmisartan startes. Hvis det oppstår hypotensjon ved behandling med telmisartan/amlodipin, bør pasienten legges ned på ryggen og hvis nødvendig gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvannsoppløsning. Behandling kan gjenopptas når blodtrykket er stabilisert.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II-reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II-reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II-reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvis kartinus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (for eksempel pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med legemidler som påvirker dette systemet, vært forbundet med akutt hypotensjon, hyperazotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensinsystemet. Behandling med telmisartan anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilaterende midler bør forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Ustabil angina pectoris, akutt myokardieinfarkt

Det er ingen data som støtter bruk av telmisartan/amlodipin ved ustabil angina pectoris og under eller innen en måned etter et myokardieinfarkt.

Pasienter med hjertesvikt

I en placebokontrollert langtidsstudie med amlodipin hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III og IV) var den rapporterte forekomsten av lungeødem høyere i gruppen behandlet med amlodipin sammenlignet med placebo-gruppen (se pkt. 5.1). Pasienter med hjertesvikt bør derfor behandles med forsiktighet.

Kalsiumantagonister, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt siden de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Diabetikere som behandles med insulin eller antidiabetika

Hypoglykemi kan forekomme hos diabetikere ved behandling med telmisartan. Hos disse pasientene bør derfor egnet overvåkning av blodglukose vurderes, og hvis indisert kan en dosejustering av insulin eller antidiabetika være nødvendig.

Hyperkalemi

Bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan forårsake hyperkalemi. Hyperkalemi kan være dødelig hos eldre, hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetikere, pasienter som samtidig behandles med andre legemidler som kan øke kaliumnivåene, og/eller hos pasienter med mellomliggende hendelser.

Før samtidig bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet vurderes, må nytte-rikoforholdet utredes.

De viktigste risikofaktorene for hyperkalemi er:

- Diabetes mellitus, nedsatt nyrefunksjon, alder (> 70 år)
- Kombinasjon med ett eller flere legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet og/eller kaliumtilskudd. Legemidler eller terapeutiske legemiddelklasser som kan fremkalle hyperkalemi, er salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, inkludert selektive COX-2 hemmere), heparin, immunsuppressive midler (ciclosporin eller tacrolimus) og trimetoprim.
- Mellomliggende hendelser, særlig dehydrering, akutt hjertesvikt, metabolsk acidose, forverring av nyrefunksjonen, plutselig forverring av nyretilstand (f. eks. infeksjoner), cellulær lyse (f. eks. akutt iskemi i ekstremitet, rabdomyolyse, store traumer).

Serumkalium skal overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.5).

Eldre pasienter

Amlodipindosen bør økes med forsiktighet hos eldre pasienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Sorbitol

Dette legemidlet inneholder 337,28 mg sorbitol i hver tablett.

Sorbitol er en kilde til fruktose. Twynsta anbefales ikke til pasienter som har medfødt fruktoseintoleranse.

Natrium

Hver tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Øvrig

Som for alle antihypertensiva kan en kraftig blodtryksreduksjon utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner mellom de to komponentene i denne faste dosekombinasjonen er sett i kliniske studier.

Interaksjoner forbundet med kombinasjonen

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Skal tas i betraktning ved samtidig bruk

Andre antihypertensiva

Den blodtrykkssenkende effekten av telmisartan/amlodipin kan forsterkes ved samtidig bruk av andre antihypertensiva.

Legemidler med blodtrykkssenkende potensiale

På bakgrunn av de farmakologiske egenskapene kan det forventes at følgende legemidler kan potensere den hypotensive effekten av alle antihypertensiva, inkludert dette legemidlet, f.eks. baklofen, amifostin, nevroleptika eller antidepressiva. Videre kan ortostatisk hypotensjon forverres av alkohol.

Kortikosteroider (systemiske)

Redusert antihypertensiv effekt.

Interaksjoner forbundet med telmisartan

Samtidig bruk anbefales ikke

Kaliumsparende diuretika og kaliumtilskudd

Angiotensin II-reseptorantagonister slik som telmisartan, svekker diuretikainduisert kaliumtap. Kaliumsparende diuretika, f. eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kan føre til en signifikant økning i serumkalium. Hvis samtidig bruk er indisert pga. dokumentert hypokalemi, må legemidlene brukes med forsiktighet og serumkalium måles hyppig.

Litium

Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisitet av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium med ACE-hemmere og med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert telmisartan. Hvis denne kombinasjonen viser seg nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium.

Andre antihypertensiva som virker på renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II-reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Samtidig bruk som krever forsiktighet

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doseregimer, COX-2-hemmere og ikke-selektive NSAIDs) kan redusere den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister. Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f. eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorantagonister og legemidler som hemmer cyklooksigenase, føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasientene må være tilstrekkelig hydrert, og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter start av kombinasjonsbehandling og periodevis deretter.

Ramipril

En studie med samtidig administrasjon av telmisartan og ramipril førte til en økning av AUC_{0-24} og C_{max} for ramipril og ramiprilat opptil 2,5 ganger. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Digoksin

Ved samtidig administrering av telmisartan med digoksin ble en median økning av digoksins maksimale (49 %) og laveste plasmakonsentrasjon (20 %) observert. For å opprettholde digoksinkonsentrasjonene innenfor terapeutisk område bør konsentrasjonene måles når behandling med telmisartan startes, justeres og seponeres.

Interaksjoner forbundet med amlodipin

Samtidig bruk som krever forsiktighet

Hemmere av cytokrom CYP3A4

Samtidig bruk av amlodipin og sterke eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan føre til en signifikant økning i amlodipineksponering, noe som kan resultere i økt risiko for hypotensjon. De kliniske følgene av disse PK-variasjonene kan være mer fremtredende hos eldre. Klinisk overvåking og dosejustering kan dermed være nødvendig.

Indusere av cytokrom CYP3A4

Ved samtidig administrering av kjente indukere av CYP3A4 kan plasmakonsentrasjonen av amlodipin variere. Blodtrykket bør derfor overvåkes og doseendring vurderes både under og etter samtidig behandling, spesielt ved bruk av sterke CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, hypericum perforatum).

Dantrolen (infusjon)

Det er observert dødelig ventrikkelflimmer og kardiovaskulær kollaps hos dyr i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risikoen for hyperkalemi anbefales det at samtidig administrering av kalsiumantagonister som amlodipin unngås hos pasienter som er utsatt for malign hypertermi, og ved håndtering av malign hypertermi.

Grapefrukt og grapefruktjuice

Administrering av Twynsta sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da biotilgjengeligheten av amlodipin kan øke hos noen pasienter og resultere i forsterkede blodtrykkssenkende effekter.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Takrolimus

Det er risiko for økt nivå av takrolimus i blod ved samtidig administrering med amlodipin, men den farmakokinetiske mekanismen bak denne interaksjonen er ikke fullstendig klarlagt. For å unngå takrolimustoksisitet når amlodipin administreres samtidig med takrolimus, kreves monitorering av takrolimusnivåene i blod og justering av takrolimusdosen ved behov.

Ciklosporin

Ingen interaksjonsstudier er utført med ciklosporin og amlodipin hos friske frivillige eller andre populasjoner, med unntak av nyretransplanterte pasienter, hvor variabel økning i bunnkonsentrasjonene av ciklosporin (gjennomsnittlig 0–40 %) ble observert. Det bør vurderes å monitorere ciklosporinnivåene hos nyretransplanterte pasienter som behandles med amlodipin, og ciklosporindosen bør reduseres ved behov.

mTOR-hemmere (Mechanistic Target of Rapamycin)

mTOR-hemmere som sirolimus, temsirolimus og everolimus er CYP3A-substrater. Amlodipin er en svak CYP3A-hemmer. Ved samtidig bruk av mTOR-hemmere kan amlodipin øke eksponeringen av mTOR-hemmere.

Simvastatin

Samtidig administrering av gjentatte doser på 10 mg amlodipin med simvastatin 80 mg førte til en økning i eksponeringen for simvastatin med opp til 77 % sammenlignet med simvastatin alene. Simvastatin-dosen til pasienter som får amlodipin, bør derfor begrenses til 20 mg daglig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrensede data på bruk av telmisartan/amlodipin hos gravide kvinner. Dyrestudier med hensyn til reproduksjonstoksisitet er ikke utført med telmisartan/amlodipin.

Telmisartan

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt under første trimester av graviditeten (se pkt 4.4). Bruk av angiotensin II-reseptorantagonister er kontraindisert under andre og tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dyrestudier med telmisartan har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten økning i risikoen kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin II-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin-II-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for angiotensin II-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3). Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for angiotensin II-reseptorantagonister fra andre trimester av graviditeten. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt angiotensin II-reseptorantagonister under graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amlodipin

Sikkerheten av amlodipin hos gravide kvinner har ikke blitt fastslått. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet ved høye doser (se pkt. 5.3).

Amming

Amlodipin skiller ut i morsmelk hos mennesker. Andelen av maternal dose som overføres til spedbarnet, er estimert med et interkvartil område på 3–7 %, med et maksimum på 15 %. Effekten av amlodipin på spedbarn er ukjent.

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av telmisartan ved amming, er ikke telmisartan/amlodipin anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data fra kontrollerte kliniske studier med den faste dosekombinasjonen eller med de enkelte komponentene.

Egne reproduksjonstoksisitetsstudier med kombinasjonen av telmisartan og amlodipin har ikke blitt utført.

Ingen effekter av telmisartan på mannlig og kvinnelig fertilitet ble observert i prekliniske studier.

Hos noen pasienter behandlet med kalsiumantagonister, har reversible biokjemiske endringer i spermiehodene blitt rapportert. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn på den potensielle effekten av amlodipin på fertilitet. I en studie med rotter ble det funnet negative effekter på hannenes fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Twynsta har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid opplyses om at de kan oppleve bivirkninger som synkope, somnolens, svimmelhet eller vertigo under behandling (se pkt. 4.8). Derfor bør forsiktighet utvises ved bilkjøring og bruk av maskiner. Hvis pasienter opplever disse bivirkningene, skal de unngå potensielt risikofylte aktiviteter som bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene er svimmelhet og perifere ødem. Alvorlig synkope kan forekomme i sjeldne tilfeller (færre enn 1 tilfelle per 1000 pasienter).

Bivirkninger som tidligere er rapportert for ett av virkestoffene (telmisartan eller amlodipin), kan også være mulige bivirkninger for Twynsta, selv om de ikke er sett i kliniske forsøk eller rapportert etter markedsføring.

Bivirkningstabell

Sikkerhet og tolerabilitet av Twynsta er evaluert i fem kontrollerte kliniske studier med over 3500 pasienter, der flere enn 2500 av dem fikk telmisartan i kombinasjon med amlodipin.

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| Organklasser | Twynsta | Telmisartan | Amlodipin |
|---|---|--|---------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | | | |
| Mindre vanlige | | øvre luftveisinfeksjoner inkludert faryngitt og sinusitt, urinveisinfeksjoner inkludert cystitt. | |
| Sjeldne | cystitt | sepsis, inkludert fatalt utfall ¹ | |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | | | |
| Mindre vanlige | | anemi | |
| Sjeldne | | trombocytopeni, eosinofili | |
| Svært sjeldne | | | leukopeni, trombocytopeni |
| Forstyrrelser i immunsystemet | | | |
| Sjeldne | | hypersensitivitet, anafylaktisk reaksjon | |
| Svært sjeldne | | | hypersensitivitet |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | | | |
| Mindre vanlige | | hyperkalemi | |
| Sjeldne | | hypoglykemi (hos diabetespasienter) | |
| Svært sjeldne | | | hyperglykemi |
| Psykiatriske lidelser | | | |
| Mindre vanlige | | | humørforandringer |
| Sjeldne | depresjon, angst, søvnløshet | | forvirring |
| Nevrologiske sykdommer | | | |
| Vanlige | svimmelhet | | |
| Mindre vanlige | somnolens, migrene, hodepine, parestesi | | |

| | | | |
|---|--|-------------------|--|
| Sjeldne | synkope, perifer nevropati, hypoestesi, dysgeusi, tremor | | |
| Svært sjeldne | | | ekstrapyramidalt syndrom, hypertoni |
| Øyesykdommer | | | |
| Vanlige | | | synsforstyrrelser (inkludert diplopi) |
| Mindre vanlige | | | svekket syn |
| Sjeldne | | synsforstyrrelser | |
| Sykdommer i øre og labyrint | | | |
| Mindre vanlige | vertigo | | tinnitus |
| Hjertesykdommer | | | |
| Mindre vanlige | bradykardi, palpitasjoner | | |
| Sjeldne | | takykardi | |
| Svært sjeldne | | | hjerterinfarkt, arytmi, ventrikulær takykardi, atrieflimmer |
| Karsykdommer | | | |
| Mindre vanlige | hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rødming | | |
| Svært sjeldne | | | vaskulitt |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | | | |
| Mindre vanlige | hoste | dyspné | dyspné, rhinitt |
| Svært sjeldne | interstitiell lungesykdom | | |
| Gastrointestinale sykdommer | | | |
| Vanlige | | | endret tarmfunksjon (inkludert diaré og forstoppelse) |
| Mindre vanlige | abdominalsmerter, diaré, kvalme | flatulens | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Sjeldne | oppkast, gingival hypertrofi, dyspepsi, munntørret | magebesvær | |
| Svært sjeldne | | | pankreatitt, gastritt |
| <i>Sykdommer i lever og galleveier</i> | | | |
| Sjeldne | | unormal leverfunksjon, leverforstyrrelser ² | |
| Svært sjeldne | | | hepatitt, gulsott, forhøyelse av leverenzymmer (oftest sammen med kolestase) |
| <i>Hud- og underhudssykdommer</i> | | | |
| Mindre vanlige | pruritus | hyperhidrose | alopesi, purpura, hudmisfarging, hyperhidrose |
| Sjeldne | eksem, erytem, hudutslett | angioødem (med fatalt utfall), legemiddelindusert erupsjon, toksisk huderupsjon, urtikaria | |
| Svært sjeldne | | | angioødem, erythema multiforme, urtikaria, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, fotosensitivitet |
| Ikke kjent | | | toksisk epidermal nekrolyse |
| <i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i> | | | |
| Vanlige | | | hevelse i anklene |
| Mindre vanlige | artralgi, muskelkramper (kramper i bena), myalgi | | |
| Sjeldne | ryggsmarter, smerter i ekstremitetene (smerter i bena) | senesmerter (tendinittlignende symptomer) | |

| <i>Sykdommer i nyre og urinveier</i> | | | |
|---|--|---|--|
| Mindre vanlige | | nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt | vannlatingsforstyrrelse, økt vannlatingsfrekvens |
| Sjeldne | nokturi | | |
| <i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i> | | | |
| Mindre vanlige | erekttil dysfunksjon | | gynekomasti |
| <i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i> | | | |
| Vanlige | perifert ødem | | |
| Mindre vanlige | asteni, brystmerter, tretthet, ødem | | smerter |
| Sjeldne | malaise | influenzalignende sykdom | |
| <i>Undersøkelser</i> | | | |
| Mindre vanlige | økte leverenzymmer | økning i blodkreatinin | vektøkning, vekttap |
| Sjeldne | økt mengde urinsyre i blodet | økning i blodkreatinfosfokinase, nedsatt hemoglobin | |

¹: hendelsen kan være et tilfeldig funn eller relatert til en mekanisme som foreløpig ikke er kjent

²: ut ifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring, forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon/leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

³: tilfeller av interstitiell lungesykdom (hovedsaklig interstitiell pneumoni og eosinofil pneumoni) har vært rapportert for telmisartan etter markedsføring.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering er forventet å ligne uttalte farmakologiske effekter. De vanligste symptomene på overdosering med telmisartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi, svimmelhet, økning i serum kreatinin og akutt nyresvikt har også vært rapportert.

Overdose med amlodipin kan føre til uttalt perifer vasodilatasjon og mulig reflekstakykardi. Uttalt og sannsynlig forlenget systemisk hypotensjon opptil og inklusive sjokk med fatalt resultat er rapportert.

Behandling

Pasienten skal monitoreres nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende.

Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Tiltak som fremkalling av brekninger eller mageskylling foreslås. Aktivert kull kan være nyttig i behandling av overdose av både telmisartan og amlodipin.

Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon forekommer, skal pasienten plasseres i ryggleie med hevede armer og ben og raskt gis salt- og væskeerstatning. Støttende behandling skal startes. Kalsiumglukonat gitt intravenøst kan være nyttig for å reversere effekten av kalsiumkanalblokaden.

Mageskylling kan være nyttig i enkelte tilfeller. Hos friske frivillige har bruk av kull opptil 2 timer etter administrering av amlodipin 10 mg vist seg å redusere absorpsjonshastigheten til amlodipin. Verken telmisartan eller amlodipin elimineres ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-reseptorblokkere (ARB) og kalsiumantagonister, ATC-kode: C09DB04.

Twynsta kombinerer to antihypertensive midler med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: en angiotensin II-reseptorantagonist, telmisartan, og en dihydropyridinkalsiumkanalblokker, amlodipin.

Kombinasjonen av disse substansene har en additiv antihypertensiv effekt og gir en større blodtrykksreduksjon enn de enkelte komponentene alene. Terapeutiske doser av Twynsta én gang daglig viser effektiv og vedvarende blodtrykksreduksjon gjennom 24 timer.

Telmisartan

Telmisartan er en aktiv og spesifikk oral angiotensin II-reseptorantagonist (type AT₁). Telmisartan fortrenger angiotensin II med meget høy affinitet fra dets bindingssete på AT₁-reseptoren, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Telmisartan viser ingen effekt som partiell agonist ved AT₁-reseptoren. Telmisartan binder seg selektivt til AT₁-reseptoren. Bindingen er langvarig. Telmisartan viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT₂ eller andre dårligere karakteriserte AT-reseptorer. Den funksjonelle rollen til disse reseptorene er ikke kjent, heller ikke effekten av en eventuell overstimulering av angiotensin II, hvis nivåer øker med telmisartan. Telmisartan fører til reduserte aldosteronnivåer. Telmisartan hemmer ikke humant plasmarenin og blokkerer ikke ionekanaler. Telmisartan hemmer ikke det angiotensinomdannende enzymet (kininase II), enzymet som også bryter ned bradykinin. Det forventes derfor ingen potensering av bradykininmedierte bivirkninger.

Hos mennesker hemmer 80 mg telmisartan nesten fullstendig den økning av blodtrykket som utløses av angiotensin II. Den hemmende effekten vedvarer utover 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer.

Den antihypertensive effekten inntreffer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4 til 8 uker etter behandlingsstart og denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling.

Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering, inkludert de siste 4 timene før neste dose, slik det er vist med ambulatoriske blodtrykkmålinger. Dette bekreftes også av at forholdet mellom laveste og høyeste blodtrykkverdi ligger over 80 % etter inntak av 40–80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier. Det finnes en tydelig tendens til sammenheng mellom telmisartandosen og den tid det tar for det systoliske blodtrykket å gå tilbake til nivået før behandling. Tilsvarende data for det diastoliske blodtrykket er ikke konsekvent.

Hos pasienter med hypertensjon senker telmisartan både systolisk og diastolisk blodtrykk uten å påvirke hjerterefrekvensen. Betydningen av legemidlets diuretiske og natriuretiske effekt for dets hypotensive effekt er ikke klarlagt. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva (vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid og lisinopril).

Ved brå seponering av behandling med telmisartan vil blodtrykket over flere dager gradvis returnere til nivået før behandlingsstart uten tegn på «rebound-hypertensjon».

Ved direkte sammenligning av de to antihypertensive behandlingene i kliniske utprøvinger var forekomsten av tørrhoste signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan, enn hos de som fikk en ACE-hemmer.

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II-reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II-reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II-reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II-reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede utfall. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Amlodipin

Amlodipin er en kalsiumionekanalblokker som tilhører dihydropyridingruppen (langsom kanalblokker eller kalsiumantagonist) og hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner til glatt muskulatur i hjerte og kar. Den antihypertensive effekten til amlodipin skyldes en direkte avslappende effekt på glatt muskulatur i kar, som gir reduserende effekt på perifer karmotstand og blodtrykk. Data fra forsøk indikerer at amlodipin binder seg både til dihydropyridin og ikke-dihydropyridin bindingssteder. Amlodipin er relativt kar-selektiv med større effekt på vaskulær glatt muskulatur enn på hjertemuskulatur.

Hos pasienter med hypertensjon gir dosering én gang daglig klinisk signifikant reduksjon av både liggende og stående blodtrykk over 24 timers intervall. Pga. langsomt innsettende virkning er det liten fare for akutt hypotensjon etter amlodipinadministrering.

Hos pasienter med hypertensjon med normal nyrefunksjon ga terapeutiske doser med amlodipin nedsatt vaskulær motstand i nyrene og en økning i glomerulær filtrasjonshastighet og effektiv plasmeflow i nyrene uten endring i filtrasjonsfraksjonene eller proteinuri.

Amlodipin har ikke vist metabolske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider. Det kan anvendes av pasienter med astma, diabetes og urinsyregikt.

Bruk hos pasienter med hjertesvikt

Hemodynamiske undersøkelser og en belastningsbasert kontrollert klinisk studie med hjertesviktpasienter med NYHA-klasse II–IV har vist at amlodipin ikke gir klinisk forverring målt i arbeidstoleranse, venstre ventrikkel ejectivesfraksjon og klinisk symptomatologi.

En placebokontrollert undersøkelse (PRAISE) designet til å evaluere hjertesviktpasienter med NYHA-klasse III–IV, som fikk digoksin, diuretika og ACE-hemmere, har vist at amlodipin ikke medførte en forøket risiko for mortalitet eller kombinert mortalitet og morbiditet ved hjertesvikt.

I en langtids-, placebokontrollert oppfølgingsstudie (PRAISE-2) med amlodipin til pasienter med NYHA III og IV hjertesvikt uten kliniske symptomer eller objektive funn som gir antydninger om underliggende iskemisk sykdom, med stabile doser av ACE-hemmere, digitalis og diuretika, hadde amlodipin ingen effekt på total kardiovaskulær mortalitet. I den samme populasjonen var amlodipin assosiert med økt forekomst av lungeødem.

Telmisartan/amlodipin

I en 8-ukers multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, parallellgruppestudie med faktorielt design som omfattet 1461 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk mellom ≥ 95 og ≤ 119 mmHg) resulterte behandling med hver kombinasjonsdose med Twynsta i en signifikant større reduksjon i diastolisk og systolisk blodtrykk og høyere verdier for kontroll sammenlignet med de respektive virkestoffene som monoterapi.

Twynsta viste doseavhengig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk over hele det terapeutiske doseringsintervallet på -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). Reduksjon i diastolisk blodtrykk < 90 mmHg ble oppnådd hos henholdsvis 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % og 85,3 % av pasientene. Verdiene er justert for baseline og land.

Hoveddelen av den antihypertensive effekten ble nådd i løpet av de 2 første ukene etter oppstart av behandling. I en undergruppe med 1050 pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (diastolisk blodtrykk ≥ 100 mmHg) responderte 32,7–51,8 % tilfredsstillende på monoterapi med enten telmisartan eller amlodipin. De observerte gjennomsnittlige endringene i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonsterapi som inneholdt amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg med 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg med 80 mg/5 mg), var sammenlignbare med eller større enn de som ble sett med amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) og assosiert med signifikant lavere hyppighet av ødem (1,4 % med 40 mg/5 mg; 0,5 % med 80 mg/5 mg; 17,6 % med amlodipin 10 mg).

Automatisk ambulatorisk blodtrykksmåling som ble gjort i en undergruppe på 562 pasienter, bekreftet resultatene som ble sett ved blodtrykksmålinger i klinikk, nemlig at systolisk og diastolisk blodtrykksreduksjon varte gjennom hele 24-timers doseringsperioden.

En ytterligere multisenter, randomisert, dobbeltblind, aktiv-kontrollert, parallellgruppestudie omfattet 1097 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon som ikke var tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 5 mg. Pasientene fikk Twynsta (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller amlodipin alene (5 mg eller 10 mg). Etter 8 ukers behandling viste begge kombinasjonsbehandlingene statistisk signifikant forskjell fra begge amlodipin monoterapibehandlingene i å redusere systolisk og diastolisk blodtrykk (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg og 10 mg) og bedre diastolisk blodtrykkskontroll ble nådd sammenlignet med de respektive monoterapiene (56,7 %, 63,8 % med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg versus 42 %, 56,7 % med amlodipin 5 mg og 10 mg). Antall tilfeller av ødem var signifikant lavere med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg sammenlignet med amlodipin 10 mg (henholdsvis 4,4 % versus 24,9 %).

I en annen multisenter, randomisert, dobbeltblind, aktiv-kontrollert, parallellgruppestudie fikk 947 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon som ikke var tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 10 mg, Twynsta (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller amlodipin alene (10 mg). Etter 8 ukers behandling var begge kombinasjonsbehandlingene statistisk signifikant bedre enn amlodipin monoterapibehandlingen i å redusere systolisk og diastolisk blodtrykk (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg) og bedre normalisering av diastolisk blodtrykk ble oppnådd sammenlignet med monoterapien (63,7 %, 66,5 % med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus 51,1 % med amlodipin 10 mg).

Effekten av Twynsta ble opprettholdt etter forsøksperioden, dette ble vist i to korresponderende åpne, langtids- oppfølgingsstudier som ble gjort over 6 måneder. Videre ble det vist at enkelte pasienter som

ikke ble tilfredstillende kontrollert med Twynsta 40 mg/10 mg hadde en tilleggsreduksjon i blodtrykket når de ble opptitrert til Twynsta 80 mg/10 mg.

Den samlede forekomsten av bivirkninger av Twynsta i det kliniske studieprogrammet var lav i det kun 12,7 % av de behandlede pasientene fikk bivirkninger. De vanligste bivirkningene var perifert ødem og svimmelhet, se også pkt. 4.8. De innrapporterte bivirkningene var i samsvar med de som ble forventet ut i fra sikkerhetsprofilene til telmisartan og amlodipin. Det ble ikke sett nye eller mer alvorlige bivirkninger. De ødemrelaterte hendelsene (perifert ødem, generalisert ødem og ødem) var konsekvent sjeldnere hos pasientene som fikk Twynsta sammenlignet med de som fikk amlodipin 10 mg. I studien med faktorielt design var det prosentvise antallet tilfeller av ødem 1,3 % for Twynsta 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8 % for Twynsta 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4 % for amlodipin 10 mg. Hos pasienter som ikke var kontrollert med amlodipin 5 mg, var antallet 4,4 % for 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9 % for amlodipin 10 mg.

Den blodtrykkssenkende effekten til Twynsta var lik uavhengig av alder og kjønn, og var lik hos pasienter med og uten diabetes.

Twynsta er ikke undersøkt i noen annen pasientpopulasjon enn ved hypertensjon. Telmisartan er undersøkt i en stor endepunktstudie med 25 620 pasienter med høy kardiovaskulær risiko (ONTARGET). Amlodipin er undersøkt hos pasienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og koronararteriesykdom dokumentert ved angiografi.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Twynsta i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk for fast dosekombinasjon

Hastigheten og omfanget av absorpsjon av Twynsta tilsvarer biotilgjengeligheten av telmisartan og amlodipin når det gis som individuelle tabletter.

Absorpsjon

Absorpsjonen av telmisartan er rask selv om den absorberte mengden varierer. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengelighet for telmisartan er ca. 50 %. Når telmisartan tas med mat, varierer reduksjonen i arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven ($AUC_{0-\infty}$) for telmisartan fra 6 % (40 mg) til ca. 19 % (160 mg). Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat.

Etter oral tilførsel av terapeutiske doser, absorberes amlodipin godt med maks plasmakonsentrasjon 6–12 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet er anslått til mellom 64 og 80 %. Biotilgjengeligheten av amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner (> 99,5 %), hovedsakelig til albumin og alfa-1-glykoprotein. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{dss}) er ca. 500 l.

Distribusjonsvolumet av amlodipin er omtrent 21 l/kg. In vitro studier har vist at ca. 97,5 % av sirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner hos pasienter med høyt blodtrykk.

Biotransformasjon

Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til glukuronidet av morsubstansen. Konjugatet har ikke vist farmakologisk aktivitet.

Amlodipin metaboliseres i stor grad (ca. 90 %) i leveren til inaktive metabolitter.

Eliminasjon

Telmisartan viser biekspontiell nedbrytningskinetikk med en terminal eliminasjonshalveringstid på > 20 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og, i mindre grad, arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) øker ikke-proporsjonalt med dosen. Det finnes ingen tegn på klinisk relevant akkumulering når telmisartan inntas i anbefalte doser. Plasmakonsentrasjonene var høyere hos kvinner enn hos menn, uten relevant innflytelse på effekten.

Etter oral (og intravenøs) tilførsel utskilles telmisartan nesten utelukkende via fæces, hovedsakelig som uforandret substans. Den kumulative utskillelsen i urin er < 1 % av dosen. Total plasmaclearance, Cl_{tot} , er høy (ca. 1000 ml/min) sammenlignet med den hepatiske blodgjennomstrømningen (ca. 1500 ml/min).

Eliminasjon av amlodipin fra plasma er bifasisk, med en endelig halveringstid på ca 30–50 timer ved én daglig dose. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås etter kontinuerlig administrering i 7–8 dager. Ti prosent uforandret amlodipin og 60 % amlodipinmetabolitter utskilles i urinen

Linearitet/ikke-linearitet

Den lille reduksjonen i AUC for telmisartan forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt. Det er ingen lineær sammenheng mellom dose og plasmakonsentrasjon. C_{max} og i mindre grad AUC øker ikke-proporsjonalt ved doser over 40 mg.

Amlodipin viser lineær farmakokinetikk.

Pediatrik populasjon (under 18 år)

Det er ingen tilgjengelige data vedrørende farmakokinetikk i den pediatriske populasjonen.

Kjønn

Forskjeller i plasmakonsentrasjoner for telmisartan ble observert, med C_{max} og AUC omtrent 3 og 2 ganger høyere hos henholdsvis kvinner enn hos menn.

Eldre

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos yngre og eldre pasienter. Det tar like lang tid å nå maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin hos eldre og yngre. Hos eldre pasienter ser man en tendens til redusert clearance av amlodipin med resulterende økning i AUC og halveringstid.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett til moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon er en dobling av plasmakonsentrasjonene observert. Lavere plasmakonsentrasjoner er imidlertid observert hos pasienter med nyresvikt som behandles med dialyse. Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner hos pasienter med nyresvikt og kan ikke elimineres ved dialyse. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til amlodipin blir ikke signifikant påvirket av nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske studier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biologisk tilgjengelighet av telmisartan opp til nesten 100 %. Eliminasjonshalveringstiden for telmisartan er ikke forandret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert clearance av amlodipin med resulterende økning på ca. 40–60 % i AUC.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Siden de ikke-kliniske toksisitetsprofilene av telmisartan og amlodipin ikke er overlappende, forventet man ingen forverring av toksisitet for kombinasjonen. Dette har blitt bekreftet i en subkronisk (13 uker) toksikologistudie med rotter, hvor dosenivåer av 3,2/0,8, 10/2,5 og 40/10 mg/kg av telmisartan og amlodipin ble testet.

Prekliniske data for virkestoffene i denne faste kombinasjonen rapporteres nedenfor.

Telmisartan

I prekliniske sikkerhetsstudier forårsaket doser tilsvarende klinisk eksponeringsnivå reduksjon av parametre for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt blod urea nitrogen og kreatinin) og økning i serumkalium i normotensive dyr. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Skader i mageslimhinnen (erosjoner, sår eller inflammasjon) ble også observert hos rotte og hund. Disse farmakologisk medierte uønskede effektene, kjent fra prekliniske studier med både ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister, kunne motvirkes ved tillegg av orale saltvannsoppløsninger.

I begge artene ble økt plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi av renale juxtaglomerulære celler observert. Disse forandringene, også en klasseeffekt av ACE-hemmere og andre angiotensin II-reseptorantagonister, synes ikke å ha klinisk betydning.

Det er ingen tydelige bevis for teratogen effekt, men ved toksiske nivåer av telmisartan ble det observert effekt på postnatal utvikling hos avkommet, som lavere kroppsvekt og forsinket øyeåpning. Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotter eller mus.

Amlodipin

Reproduksjonstoksikologi

Reproduksjonsstudier med rotter og mus har vist forsinket termindato, forlenget fødselsvarighet og redusert overlevelse for avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt human dose basert på mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter som fikk oral behandling med amlodipinmaleat (hanner i 64 dager og hunndyr i 14 dager før parring) ved doser på opptil 10 mg amlodipin/kg/dag (ca. 8 ganger* maksimal anbefalt human dose på 10 mg/dag på en mg/m² basis).

I en annen studie med rotter der hannrotter ble behandlet med amlodipinbesilat i 30 dager med en dose tilsvarende human dose basert på mg/kg, ble det funnet redusert follikkelstimulerende hormon og testosteron i plasma, samt reduksjon i spermtetthet og i antall modne spermatiser og Sertoli-celler.

Karsinogenese, mutagenese

Rotter og mus behandlet med amlodipin gjennom kostholdet i to år med konsentrasjoner beregnet til et daglig dosenivå på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag viste ingen tegn på karsinogenitet. Den høyeste dosen (for mus tilsvarende, og for rotter dobbelt så mye*, som maksimal anbefalt klinisk dose på 10 mg basert på mg/m²) var nær den maksimalt tolererte dosen for mus, men ikke for rotter.

Mutagenisitetstudier avdekket ingen legemiddelrelaterte effekter på verken gen- eller kromosomnivå.

*Basert på en pasientvekt på 50 kg

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Silika, kolloidal vannfri
Brilliantblå FCF (E133)
Jernoksid, sort (E172)
Jernoksid, gult (E172)
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Meglumin
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon K25
Stivelse, pregelatinisert (fremstilt fra maisstivelse)
Natriumhydroksid
Sorbitol (E420)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Tablettene tas ut av blisteret rett før inntak.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium-blisterbrett (PA/Al/PVC/Al) i en kartong som inneholder 14, 28, 56, 98 tabletter eller perforert endoseblisterbrett av aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al) i en kartong som inneholder 30 x 1, 90 x 1 tabletter og multipakninger som inneholder 360 (4 pakninger à 90 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. oktober 2010
Dato for siste fornyelse: 20. august 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency,) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG – 40 mg/5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Twynsta 40 mg/5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE MERKING FOR MULTIPAKNINGER Å 360 TABLETTER (4 PAKNINGER Å 90 x 1 TABLETTER) – MED «BLUE BOX» – 40 mg/5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Twynsta 40 mg/5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**MELLOMKARTONG FOR MULTIPAKNINGER Å 360 TABLETTER (4 PAKNINGER Å 90 x 1 TABLETTER) – UTEN BLUE BOX – 40 mg/5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 tabletter
Del av multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Twynsta 40 mg/5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister med 7 tabletter – 40 mg/5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Endose blister med 10 tabletter – 40 mg/5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG – 40 mg/10 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Twynsta 40 mg/10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE MERKING FOR MULTIPAKNINGER Å 360 TABLETTER (4 PAKNINGER Å 90 x 1 TABLETTER) – MED «BLUE BOX» – 40 mg/10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/648/014 (360 (4 pakninger à 90 x 1) tabletter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Twynsta 40 mg/10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**MELLOMKARTONG FOR MULTIPAKNINGER Å 360 TABLETTER (4 PAKNINGER Å 90 x 1 TABLETTER) – UTEN «BLUE BOX» – 40 mg/10 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 tabletter
Del av multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/648/014 (360 (4 pakninger à 90 x 1) tabletter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Twynsta 40 mg/10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister med 7 tabletter – 40 mg/10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Endose blister med 10 tabletter – 40 mg/10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG – 80 mg/5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Twynsta 80 mg/5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE MERKING FOR MULTIPAKNINGER Å 360 TABLETTER (4 PAKNINGER Å 90 x 1 TABLETTER) – MED «BLUE BOX» – 80 mg/5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakninger à 90 x 1) tabletter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Twynsta 80 mg/5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**MELLOMKARTONG FOR MULTIPAKNINGER Å 360 TABLETTER (4 PAKNINGER Å 90 x 1 TABLETTER) – UTEN «BLUE BOX» – 80 mg/5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 tabletter
Del av multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakninger à 90 x 1) tabletter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Twynsta 80 mg/5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister med 7 tabletter – 80 mg/5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Endose blister med 10 tabletter – 80 mg/5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG – 80 mg/10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Twynsta 80 mg/10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE MERKING FOR MULTIPAKNINGER Å 360 TABLETTER (4 PAKNINGER Å 90 x 1 TABLETTER) – MED «BLUE BOX» – 80 mg/10 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakninger à 90 x 1) tabletter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Twynsta 80 mg/10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

MELLOMKARTONG FOR MULTIPAKNINGER Å 360 TABLETTER (4 PAKNINGER Å 90 x 1 TABLETTER) – UTEN «BLUE BOX» – 80 mg/10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 tabletter
Del av multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakninger à 90 x 1) tabletter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Twynsta 80 mg/10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister med 7 tabletter – 80 mg/10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Endose blister med 10 tabletter – 80 mg/10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter telmisartan/amlodipin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Twynsta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Twynsta
3. Hvordan du bruker Twynsta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Twynsta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Twynsta er og hva det brukes mot

Twynsta-tabletter inneholder to virkestoffer som kalles telmisartan og amlodipin. Begge disse stoffene bidrar til å kontrollere det høye blodtrykket ditt:

- telmisartan tilhører en gruppe stoffer som kalles «angiotensin II-antagonister». Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen, og som får blodårene til å trekke seg sammen slik at blodtrykket stiger. Telmisartan virker ved å blokkere effekten av angiotensin II
- amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles «kalsiumkanalblokkere». Amlodipin hindrer kalsium fra å bevege seg inn i blodåreveggene, noe som hindrer sammentrekning av blodårene.

Dette betyr at begge disse virkestoffene virker sammen for å bidra til at blodårene ikke trekker seg sammen. Derfor slapper blodårene av og blodtrykket senkes.

Twynsta brukes til å behandle høyt blodtrykk

- hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er godt nok kontrollert med amlodipin alene.
- hos voksne pasienter som allerede tar telmisartan og amlodipin i separate tabletter, og som isteden ønsker å ta de samme dosene i én tablett siden dette er enklere.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles, kan det skade blodårene i flere organer, noe som kan øke pasientens risiko for alvorlige hendelser som hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

2. Hva du må vite før du bruker Twynsta

Bruk ikke Twynsta dersom:

- du er allergisk overfor telmisartan eller amlodipin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du er allergisk overfor andre legemidler av dihydropyridin-typen (en type kalsiumkanalblokker)
- du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå Twynsta tidlig i svangerskapet – se avsnittet om graviditet)
- du har alvorlige leverproblemer eller galleveisforstoppelse (problemer med avløp av galle fra leveren og galleblæren)

- du har forsnevring av aortahjerteklaffen (aortastenose) eller kardiogent sjokk (en tilstand der hjertet ikke er i stand til å forsyne kroppen med nok blod)
- du lider av hjertesvikt etter et hjerteinfarkt
- du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar Twynsta dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du tar Twynsta dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene (nyrearteriestenose)
- leversykdom
- hjerteproblemer
- forhøyede aldosteronverdier (som fører til opphopning av vann og salt i kroppen samtidig med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tabletter), saltfattig kost, diaré eller oppkast
- forhøyet kaliuminnhold i blodet
- diabetes
- innsnevring av aorta (aortastenose)
- brystmerter forbundet med hjertet, både ved hvile eller ved minimal anstrengelse (ustabil angina pectoris)
- hjerteinfarkt de siste fire ukene

Snakk med lege før du tar Twynsta:

- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren
 Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt. Se også «Bruk ikke Twynsta».
- dersom du er eldre og dosen din må reduseres

Informér legen om at du tar Twynsta dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

Barn og ungdom

Twynsta anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Twynsta

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med et av legemidlene. Dette gjelder særlig legemidlene angitt nedenfor:

- legemidler som inneholder litium til behandling av visse typer depresjon
- legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika (visse vanndrivende tabletter)
- angiotensin II-antagonister
- ACE-hemmere eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Twynsta» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen), heparin, legemidler som hemmer immunforsvaret (f. eks. ciklosporin eller takrolimus) og antibiotikumet trimetoprim

- rifampicin, erytromycin, klaritromycin (antibiotika)
- johannesurt
- dantrolen (infusjon for alvorlige avvik i kroppstemperaturen)
- legemidler som brukes til å endre hvordan immunforsvaret ditt fungerer (f.eks. sirolimus, temsirolimus og everolimus)
- legemidler som brukes mot HIV/AIDS (f.eks. ritonavir) eller til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketoconazol)
- diltiazem (hjertemedisin)
- simvastatin til behandling av forhøyede kolesterolnivåer
- digoksin

Som med andre blodtrykkssenkende legemidler kan effekten av Twynsta reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f.eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Twynsta kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk, eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks. baklofen, amifostin, nevroleptika eller antidepressive midler).

Inntak av Twynsta sammen med mat og drikke

Alkohol kan forverre lavt blodtrykk. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist.

Du bør ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt når du tar Twynsta, fordi dette hos noen kan føre til økte blodnivåer av virkestoffet amlodipin og kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av Twynsta.

Graviditet og amming

Graviditet

Informer legen din dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Twynsta før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Twynsta. Twynsta er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og skal ikke benyttes under svangerskapets andre og tredje trimester, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Amlodipin skiller ut i morsmelk i små mengder.

Informer legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Twynsta er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan oppleve bivirkninger som besvimelse, tretthet, svimmelhet eller en følelse av å rotere (vertigo) når de behandles for høyt blodtrykk. Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du opplever slike bivirkninger.

Twynsta inneholder sorbitol.

Dette legemidlet inneholder 168,64 mg sorbitol i hver tablett.

Twynsta inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Twynsta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Twynsta-tabletten skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Du kan ta Twynsta med eller uten mat. Tablettene svelges med vann eller annen alkoholfri drikke.

Hvis du har leverproblemer, bør dosen normalt ikke overskride én 40 mg/5 mg tablett eller én 40 mg/10 mg tablett per dag.

Dersom du tar for mye av Twynsta

Kontakt lege, apotek eller nærmeste sykehus umiddelbart hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter. Du kan oppleve lavt blodtrykk og høy puls. Lav puls, svimmelhet, redusert nyrefunksjon inkludert nyresvikt, påfallende og langvarig lavt blodtrykk inkludert sjokk og død har også blitt rapportert.

Dersom du har glemt å ta Twynsta

Dersom du har glemt å ta en dose, skal du ta den så snart du husker det og deretter fortsette som vanlig. Har du glemt å ta medisinen én dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. **Du skal ikke** ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Twynsta

Det er viktig at du tar Twynsta hver dag inntil legen gir deg annen beskjed. Du bør snakke med lege eller apotek dersom du får inntrykk av at effekten av Twynsta er for sterk eller for svak.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn

Du må ta kontakt med lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis (ofte kalt «blodforgiftning»), som er en alvorlig infeksjon i hele kroppen, med høy feber og følelse av å være alvorlig syk), raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem); disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter), men svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet. En økt forekomst av sepsis er observert for telmisartan alene, men kan imidlertid ikke utelukkes for Twynsta.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Svimmelhet, hevelse av ankler (ødem)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Søvnighet, migrene, hodepine, prikking eller nummenhet i hender eller føtter, følelse av å rotere (vertigo), lav puls, hjertebank (du merker hjerteslagene), lavt blodtrykk (hypotensjon), svimmelhet når du reiser deg opp (ortostatisk hypotensjon), rødming, hoste, magesmerter (bukkesmerter), diaré, kvalme, kløe, leddsmerter, muskelkramper, muskelsmerter, manglende evne til å få ereksjon, svakhet, brystmerter, tretthet, hevelser (ødem), økte verdier av leverenzymmer.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Blærekatarr, tristhet (depresjon), angstfølelse, søvnløshet, besvimelse, skade på nerver i hender eller føtter, nedsatt følsomhet for berøring, smaksforstyrrelser, skjelving, oppkast, økt vekst av tannkjøttet, ubehag i magen, munntørrhet, eksem (en hudlidelse), rødhet i huden, utslett, rygg smerter, smerter i bena, trang til å late vannet i løpet av natten, sykdomsfølelse (malaise), økte verdier av urinsyre i blodet.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Progressiv arrdannelse av lungevev (interstitiell lungesykdom [hovedsakelig betennelse i lungenes bindevev og lungebetennelse med høye verdier av eosinofile blodceller])

Følgende bivirkninger er observert med enkeltkomponentene telmisartan eller amlodipin og kan også oppstå med Twynsta:

Telmisartan

Hos pasienter som tar telmisartan alene, er følgende tilleggsvirkninger blitt rapportert:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Urinveisinfeksjoner, øvre luftveisinfeksjoner (f.eks sår hals, betente bihuler, forkjølelse), mangel på røde blodlegemer (anemi), høyt nivå av kalium i blodet, kortpustethet, oppblåsthet, økt svetting, nyreskade inkludert akutt nyresvikt, økte nivåer av kreatinin.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Økning i visse hvite blodceller (eosinofili), lavt antall blodplater (trombocytopeni), allergiske reaksjoner (f.eks utslett, kløe, pustevansker, hvesing, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), lavt blodsukker (hos diabetespasienter), nedsatt syn, høy puls, urolig mage, unormal leverfunksjon, elveblest (urtikaria), legemiddelutslett, betennelse i sener, influensaliknende sykdom (for eksempel muskelsmerter, generell uvelhetsfølelse), redusert hemoglobin (et protein i blodet), økte nivåer av kreatininfosfokinase i blodet.

Utifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring, forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon og leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Amlodipin

Hos pasienter som tar amlodipin alene, er følgende tilleggsvirkninger blitt rapportert:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Endret tarmfunksjon, diaré, forstoppelse, synsforstyrrelser, dobbeltsyn, hevelse i anklene.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Humørsvingninger, nedsatt syn, ringing i ørene, kortpustethet, nysing/rennende nese, hårtap, uvanlige blåmerker og blødninger (skade på røde blodceller), hudmisfarging, økt svetting, vanskeligheter med vannlating, økt trang til å late vannet særlig om natten, forstørring av mannlige bryster, smerter, vektøkning, vekttap.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Forvirring.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Redusert antall hvite blodceller (leukopeni), lavt antall blodplater (trombocytopeni), allergiske reaksjoner (f.eks utslett, kløe, pustevansker, hvesing, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), overskudd av blodsukker, ukontrollerbare rykninger eller rykkende bevegelser, hjerteinfarkt, uregelmessig hjerterytme, betennelse i blodkarene, betent bukspyttkjertel, betennelse i mageslimhinnen (gastritt), betennelse i leveren, gulfarging av huden (gulsott), økte nivåer av leverenzymmer med gulsott, hurtig innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem), alvorlige hudreaksjoner, elveblest (urtikaria), alvorlige allergiske reaksjoner med blemmeutbrudd i hud og

slimhinner (eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson-syndrom), økt hudfølsomhet overfor solen, økt muskelspenning.

Ikke kjent, (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Alvorlige allergiske reaksjoner med blemmeutbrudd i hud og slimhinner (toksisk epidermal nekrolyse).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Twynsta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Twynsta-tabletten skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Twynsta

- Virkestoffer er telmisartan og amlodipin.
Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).
- Andre innholdsstoffer er kolloidal vannfri silika, brilliantblå FCF (E133), sort jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), magnesiumstearat, maisstivelse, meglumin, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K25, pregelatinisert stivelse fremstilt fra maisstivelse, natriumhydroksid (se avsnitt 2), sorbitol (E420) (se avsnitt 2).

Hvordan Twynsta ser ut og innholdet i pakningen

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter er blå og hvite, ovale, tolagstabletter som er ca. 14 mm lange, merket med produktkoden A1 og firmalogo på den hvite delen.

Twynsta finnes i pakninger som inneholder 14, 28, 56, 98 tabletter i aluminium/aluminium-blistere, eller 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletter i aluminium/aluminium-endoseblisterer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

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

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter telmisartan/amlodipin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Twynsta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Twynsta
3. Hvordan du bruker Twynsta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Twynsta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Twynsta er og hva det brukes mot

Twynsta-tabletter inneholder to virkestoffer som kalles telmisartan og amlodipin. Begge disse stoffene bidrar til å kontrollere det høye blodtrykket ditt:

- telmisartan tilhører en gruppe stoffer som kalles «angiotensin II-antagonister». Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen, og som får blodårene til å trekke seg sammen slik at blodtrykket stiger. Telmisartan virker ved å blokkere effekten av angiotensin II
- amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles «kalsiumkanalblokkere». Amlodipin hindrer kalsium fra å bevege seg inn i blodåreveggene, noe som hindrer sammentrekning av blodårene.

Dette betyr at begge disse virkestoffene virker sammen for å bidra til at blodårene ikke trekker seg sammen. Derfor slapper blodårene av og blodtrykket senkes.

Twynsta brukes til å behandle høyt blodtrykk

- hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er godt nok kontrollert med amlodipin alene.
- hos voksne pasienter som allerede tar telmisartan og amlodipin i separate tabletter, og som isteden ønsker å ta de samme dosene i én tablett siden dette er enklere.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles, kan det skade blodårene i flere organer, noe som kan øke pasientens risiko for alvorlige hendelser som hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

2. Hva du må vite før du bruker Twynsta

Bruk ikke Twynsta dersom:

- du er allergisk overfor telmisartan eller amlodipin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du er allergisk overfor andre legemidler av dihydropyridin-typen (en type kalsiumkanalblokker)
- du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå Twynsta tidlig i svangerskapet – se avsnittet om graviditet)
- du har alvorlige leverproblemer eller galleveisforstoppelse (problemer med avløp av galle fra leveren og galleblæren)

- du har forsnevring av aortahjerteklaffen (aortastenose) eller kardiogent sjokk (en tilstand der hjertet ikke er i stand til å forsyne kroppen med nok blod)
- du lider av hjertesvikt etter et hjerteinfarkt
- du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar Twynsta dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du tar Twynsta dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene (nyrearteriestenose)
- leversykdom
- hjerteproblemer
- forhøyede aldosteronverdier (som fører til opphopning av vann og salt i kroppen samtidig med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tabletter), saltfattig kost, diaré eller oppkast
- forhøyet kaliuminnhold i blodet
- diabetes
- innsnevring av aorta (aortastenose)
- brystmerter forbundet med hjertet, både ved hvile eller ved minimal anstrengelse (ustabil angina pectoris)
- hjerteinfarkt de siste fire ukene

Snakk med lege før du tar Twynsta:

- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren
 Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt. Se også «Bruk ikke Twynsta».
- dersom du er eldre og dosen din må reduseres

Informér legen om at du tar Twynsta dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

Barn og ungdom

Twynsta anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Twynsta

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med et av legemidlene. Dette gjelder særlig legemidlene angitt nedenfor:

- legemidler som inneholder litium til behandling av visse typer depresjon
- legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika (visse vanndrivende tabletter)
- angiotensin II-antagonister
- ACE-hemmere eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Twynsta» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen), heparin, legemidler som hemmer immunforsvaret (f. eks. ciklosporin eller takrolimus) og antibiotikumet trimetoprim

- rifampicin, erytromycin, klaritromycin (antibiotika)
- johannesurt
- dantrolen (infusjon for alvorlige avvik i kroppstemperaturen)
- legemidler som brukes til å endre hvordan immunforsvaret ditt fungerer (f.eks. sirolimus, temsirolimus og everolimus)
- legemidler som brukes mot HIV/AIDS (f.eks. ritonavir) eller til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketoconazol)
- diltiazem (hjertemedisin)
- simvastatin til behandling av forhøyede kolesterolnivåer
- digoksin

Som med andre blodtrykkssenkende legemidler kan effekten av Twynsta reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f.eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Twynsta kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk, eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks. baklofen, amifostin, nevroleptika eller antidepressive midler).

Inntak av Twynsta sammen med mat og drikke

Alkohol kan forverre lavt blodtrykk. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist.

Du bør ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt når du tar Twynsta, fordi dette hos noen kan føre til økte blodnivåer av virkestoffet amlodipin og kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av Twynsta.

Graviditet og amming

Graviditet

Informér legen din dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Twynsta før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Twynsta. Twynsta er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og skal ikke benyttes under svangerskapets andre og tredje trimester, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Amlodipin skiller ut i morsmelk i små mengder.

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Twynsta er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan oppleve bivirkninger som besvimelse, tretthet, svimmelhet eller en følelse av å rotere (vertigo) når de behandles for høyt blodtrykk. Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du opplever slike bivirkninger.

Twynsta inneholder sorbitol.

Dette legemidlet inneholder 168,64 mg sorbitol i hver tablett.

Twynsta inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Twynsta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Twynsta-tabletten skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Du kan ta Twynsta med eller uten mat. Tablettene svelges med vann eller annen alkoholfri drikke.

Hvis du har leverproblemer, bør dosen normalt ikke overskride én 40 mg/5 mg tablett eller én 40 mg/10 mg tablett per dag.

Dersom du tar for mye av Twynsta

Kontakt lege, apotek eller nærmeste sykehus umiddelbart hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter. Du kan oppleve lavt blodtrykk og høy puls. Lav puls, svimmelhet, redusert nyrefunksjon inkludert nyresvikt, påfallende og langvarig lavt blodtrykk inkludert sjokk og død har også blitt rapportert.

Dersom du har glemt å ta Twynsta

Dersom du har glemt å ta en dose, skal du ta den så snart du husker det og deretter fortsette som vanlig. Har du glemt å ta medisinen én dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. **Du skal ikke** ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Twynsta

Det er viktig at du tar Twynsta hver dag inntil legen gir deg annen beskjed. Du bør snakke med lege eller apotek dersom du får inntrykk av at effekten av Twynsta er for sterk eller for svak.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn

Du må ta kontakt med lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis (ofte kalt «blodforgiftning»), som er en alvorlig infeksjon i hele kroppen, med høy feber og følelse av å være alvorlig syk), raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem); disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter), men svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet. En økt forekomst av sepsis er observert for telmisartan alene, men kan imidlertid ikke utelukkes for Twynsta.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Svimmelhet, hevelse av ankler (ødem)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Søvnighet, migrene, hodepine, prikking eller nummenhet i hender eller føtter, følelse av å rotere (vertigo), lav puls, hjertebank (du merker hjerteslagene), lavt blodtrykk (hypotensjon), svimmelhet når du reiser deg opp (ortostatisk hypotensjon), rødming, hoste, magesmerter (bukkesmerter), diaré, kvalme, kløe, leddsmerter, muskelsmerter, manglende evne til å få ereksjon, svakhet, brystmerter, tretthet, hevelser (ødem), økte verdier av leverenzymmer.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Blærekatarr, tristhet (depresjon), angstfølelse, søvnløshet, besvimelse, skade på nerver i hender eller føtter, nedsatt følsomhet for berøring, smaksforstyrrelser, skjelving, oppkast, økt vekst av tannkjøttet, ubehag i magen, munntørrhet, eksem (en hudlidelse), rødhet i huden, utslett, rygg smerter, smerter i bena, trang til å late vannet i løpet av natten, sykdomsfølelse (malaise), økte verdier av urinsyre i blodet.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Progressiv arrdannelse av lungevev (interstitiell lungesykdom [hovedsakelig betennelse i lungenes bindevev og lungebetennelse med høye verdier av eosinofile blodceller])

Følgende bivirkninger er observert med enkeltkomponentene telmisartan eller amlodipin og kan også oppstå med Twynsta:

Telmisartan

Hos pasienter som tar telmisartan alene, er følgende tilleggsvirkninger blitt rapportert:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Urinveisinfeksjoner, øvre luftveisinfeksjoner (f.eks sår hals, betente bihuler, forkjølelse), mangel på røde blodlegemer (anemi), høyt nivå av kalium i blodet, kortpustethet, oppblåsthet, økt svetting, nyreskade inkludert akutt nyresvikt, økte nivåer av kreatinin.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Økning i visse hvite blodceller (eosinofili), lavt antall blodplater (trombocytopeni), allergiske reaksjoner (f.eks utslett, kløe, pustevansker, hvesing, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), lavt blodsukker (hos diabetespasienter), nedsatt syn, høy puls, urolig mage, unormal leverfunksjon, elveblest (urtikaria), legemiddelutslett, betennelse i sener, influensaliknende sykdom (for eksempel muskelsmerter, generell uvelhetsfølelse), redusert hemoglobin (et protein i blodet), økte nivåer av kreatininfosfokinase i blodet.

Utifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring, forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon og leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Amlodipin

Hos pasienter som tar amlodipin alene, er følgende tilleggsvirkninger blitt rapportert:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Endret tarmfunksjon, diaré, forstoppelse, synsforstyrrelser, dobbeltsyn, hevelse i anklene.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Humørsvingninger, nedsatt syn, ringing i ørene, kortpustethet, nysing/rennende nese, hårtap, uvanlige blåmerker og blødninger (skade på røde blodceller), hudmisfarging, økt svetting, vanskeligheter med vannlating, økt trang til å late vannet særlig om natten, forstørring av mannlige bryster, smerter, vektøkning, vekttap.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Forvirring.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Redusert antall hvite blodceller (leukopeni), lavt antall blodplater (trombocytopeni), allergiske reaksjoner (f.eks utslett, kløe, pustevansker, hvesing, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), overskudd av blodsukker, ukontrollerbare rykninger eller rykkende bevegelser, hjerteinfarkt, uregelmessig hjerterytme, betennelse i blodkarene, betent bukspyttkjertel, betennelse i mageslimhinnen (gastritt), betennelse i leveren, gulfarging av huden (gulsott), økte nivåer av leverenzymmer med gulsott, hurtig innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem), alvorlige hudreaksjoner, elveblest (urtikaria), alvorlige allergiske reaksjoner med blemmeutbrudd i hud og

slimhinner (eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson-syndrom), økt hudfølsomhet overfor solen, økt muskelspenning.

Ikke kjent, (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Alvorlige allergiske reaksjoner med blemmeutbrudd i hud og slimhinner (toksisk epidermal nekrolyse).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Twynsta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Twynsta-tabletten skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Twynsta

- Virkestoffer er telmisartan og amlodipin.
Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).
- Andre innholdsstoffer er kolloidal vannfri silika, brilliantblå FCF (E133), sort jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), magnesiumstearat, maisstivelse, meglumin, mikrokrySTALLINSK cellulose, povidon K25, pregelatinisert stivelse fremstilt fra maisstivelse, natriumhydroksid (se avsnitt 2), sorbitol (E420) (se avsnitt 2).

Hvordan Twynsta ser ut og innholdet i pakningen

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter er blå og hvite, ovale, tolagstabletter som er ca. 14 mm lange, merket med produktkoden A2 og firmalogo på den hvite delen.

Twynsta finnes i pakninger som inneholder 14, 28, 56, 98 tabletter i aluminium/aluminium-blistere, eller 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletter i aluminium/aluminium-endoseblisterer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

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

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter telmisartan/amlodipin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Twynsta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Twynsta
3. Hvordan du bruker Twynsta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Twynsta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Twynsta er og hva det brukes mot

Twynsta-tabletter inneholder to virkestoffer som kalles telmisartan og amlodipin. Begge disse stoffene bidrar til å kontrollere det høye blodtrykket ditt:

- telmisartan tilhører en gruppe stoffer som kalles «angiotensin II-antagonister». Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen, og som får blodårene til å trekke seg sammen slik at blodtrykket stiger. Telmisartan virker ved å blokkere effekten av angiotensin II
- amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles «kalsiumkanalblokkere». Amlodipin hindrer kalsium fra å bevege seg inn i blodåreveggene, noe som hindrer sammentrekning av blodårene.

Dette betyr at begge disse virkestoffene virker sammen for å bidra til at blodårene ikke trekker seg sammen. Derfor slapper blodårene av og blodtrykket senkes.

Twynsta brukes til å behandle høyt blodtrykk

- hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er godt nok kontrollert med amlodipin alene.
- hos voksne pasienter som allerede tar telmisartan og amlodipin i separate tabletter, og som isteden ønsker å ta de samme dosene i én tablett siden dette er enklere.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles, kan det skade blodårene i flere organer, noe som kan øke pasientens risiko for alvorlige hendelser som hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

2. Hva du må vite før du bruker Twynsta

Bruk ikke Twynsta dersom:

- du er allergisk overfor telmisartan eller amlodipin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du er allergisk overfor andre legemidler av dihydropyridin-typen (en type kalsiumkanalblokker)
- du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå Twynsta tidlig i svangerskapet – se avsnittet om graviditet)
- du har alvorlige leverproblemer eller galleveisforstoppelse (problemer med avløp av galle fra leveren og galleblæren)

- du har forsnevring av aortahjerteklaffen (aortastenose) eller kardiogent sjokk (en tilstand der hjertet ikke er i stand til å forsyne kroppen med nok blod)
- du lider av hjertesvikt etter et hjerteinfarkt
- du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar Twynsta dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du tar Twynsta dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene (nyrearteriestenose)
- leversykdom
- hjerteproblemer
- forhøyede aldosteronverdier (som fører til opphopning av vann og salt i kroppen samtidig med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tabletter), saltfattig kost, diaré eller oppkast
- forhøyet kaliuminnhold i blodet
- diabetes
- innsnevring av aorta (aortastenose)
- brystmerter forbundet med hjertet, både ved hvile eller ved minimal anstrengelse (ustabil angina pectoris)
- hjerteinfarkt de siste fire ukene

Snakk med lege før du tar Twynsta:

- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren
 Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt. Se også «Bruk ikke Twynsta».
- dersom du er eldre og dosen din må reduseres

Informér legen om at du tar Twynsta dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

Barn og ungdom

Twynsta anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Twynsta

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med et av legemidlene. Dette gjelder særlig legemidlene angitt nedenfor:

- legemidler som inneholder litium til behandling av visse typer depresjon
- legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika (visse vanndrivende tabletter)
- angiotensin II-antagonister
- ACE-hemmere eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Twynsta» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- NSAIDs (ikke-steroide betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen), heparin, legemidler som hemmer immunforsvaret (f. eks. ciklosporin eller takrolimus) og antibiotikumet trimetoprim

- rifampicin, erytromycin, klaritromycin (antibiotika)
- johannesurt
- dantrolen (infusjon for alvorlige avvik i kroppstemperaturen)
- legemidler som brukes til å endre hvordan immunforsvaret ditt fungerer (f.eks. sirolimus, temsirolimus og everolimus)
- legemidler som brukes mot HIV/AIDS (f.eks. ritonavir) eller til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketoconazol)
- diltiazem (hjertemedisin)
- simvastatin til behandling av forhøyede kolesterolnivåer
- digoksin

Som med andre blodtrykkssenkende legemidler kan effekten av Twynsta reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f.eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Twynsta kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk, eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks. baklofen, amifostin, nevroleptika eller antidepressive midler).

Inntak av Twynsta sammen med mat og drikke

Alkohol kan forverre lavt blodtrykk. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist.

Du bør ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt når du tar Twynsta, fordi dette hos noen kan føre til økte blodnivåer av virkestoffet amlodipin og kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av Twynsta.

Graviditet og amming

Graviditet

Informér legen din dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Twynsta før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Twynsta. Twynsta er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og skal ikke benyttes under svangerskapets andre og tredje trimester, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Amlodipin skiller ut i morsmelk i små mengder.

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Twynsta er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan oppleve bivirkninger som besvimelse, tretthet, svimmelhet eller en følelse av å rotere (vertigo) når de behandles for høyt blodtrykk. Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du opplever slike bivirkninger.

Twynsta inneholder sorbitol.

Dette legemidlet inneholder 337,28 mg sorbitol i hver tablett.

Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller du har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen din før du tar eller mottar dette legemidlet.

Twynsta inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Twynsta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Twynsta-tabletten skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Du kan ta Twynsta med eller uten mat. Tablettene svelges med vann eller annen alkoholfri drikke.

Hvis du har leverproblemer, bør dosen normalt ikke overskride én 40 mg/5 mg tablett eller én 40 mg/10 mg tablett per dag.

Dersom du tar for mye av Twynsta

Kontakt lege, apotek eller nærmeste sykehus umiddelbart hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter. Du kan oppleve lavt blodtrykk og høy puls. Lav puls, svimmelhet, redusert nyrefunksjon inkludert nyresvikt, påfallende og langvarig lavt blodtrykk inkludert sjokk og død har også blitt rapportert.

Dersom du har glemt å ta Twynsta

Dersom du har glemt å ta en dose, skal du ta den så snart du husker det og deretter fortsette som vanlig. Har du glemt å ta medisinen én dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. **Du skal ikke** ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Twynsta

Det er viktig at du tar Twynsta hver dag inntil legen gir deg annen beskjed. Du bør snakke med lege eller apotek dersom du får inntrykk av at effekten av Twynsta er for sterk eller for svak.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn

Du må ta kontakt med lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis (ofte kalt «blodforgiftning»), som er en alvorlig infeksjon i hele kroppen, med høy feber og følelse av å være alvorlig syk), raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem); disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter), men svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet. En økt forekomst av sepsis er observert for telmisartan alene, men kan imidlertid ikke utelukkes for Twynsta.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Svimmelhet, hevelse av ankler (ødem)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Søvnighet, migrene, hodepine, prikking eller nummenhet i hender eller føtter, følelse av å rotere (vertigo), lav puls, hjertebank (du merker hjerteslagene), lavt blodtrykk (hypotensjon), svimmelhet når

du reiser deg opp (ortostatisk hypotensjon), rødming, hoste, magesmerter (bukesmerter), diaré, kvalme, kløe, leddsmerter, muskeltremper, muskelsmerter, manglende evne til å få ereksjon, svakhet, brystmerter, tretthet, hevelser (ødem), økte verdier av leverenzymer.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Blærekatarr, tristhet (depresjon), angstfølelse, søvnløshet, besvimelse, skade på nerver i hender eller føtter, nedsatt følsomhet for berøring, smaksforstyrrelser, skjelving, oppkast, økt vekst av tannkjøttet, ubehag i magen, munntørrhet, eksem (en hudlidelse), rødhet i huden, utslett, ryggmerter, smerter i bena, trang til å late vannet i løpet av natten, sykdomsfølelse (malaise), økte verdier av urinsyre i blodet.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Progressiv arrdannelse av lungevev (interstitiell lungesykdom [hovedsakelig betennelse i lungenes bindevev og lungebetennelse med høye verdier av eosinofile blodceller])

Følgende bivirkninger er observert med enkeltkomponentene telmisartan eller amlodipin og kan også oppstå med Twynsta:

Telmisartan

Hos pasienter som tar telmisartan alene, er følgende tilleggsbivirkninger blitt rapportert:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Urinveisinfeksjoner, øvre luftveisinfeksjoner (f.eks sår hals, betente bihuler, forkjølelse), mangel på røde blodlegemer (anemi), høyt nivå av kalium i blodet, kortpustethet, oppblåsthet, økt svetting, nyreskade inkludert akutt nyresvikt, økte nivåer av kreatinin.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Økning i visse hvite blodceller (eosinofili), lavt antall blodplater (trombocytopeni), allergiske reaksjoner (f.eks utslett, kløe, pustevansker, hvesing, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), lavt blodsukker (hos diabetespasienter), nedsatt syn, høy puls, urolig mage, unormal leverfunksjon, elveblest (urtikaria), legemiddelutslett, betennelse i sener, influensaliknende sykdom (for eksempel muskelsmerter, generell uvelhetsfølelse), redusert hemoglobin (et protein i blodet), økte nivåer av kreatininfosfokinase i blodet.

Utifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring, forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon og leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Amlodipin

Hos pasienter som tar amlodipin alene, er følgende tilleggsbivirkninger blitt rapportert:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Endret tarmfunksjon, diaré, forstoppelse, synsforstyrrelser, dobbeltsyn, hevelse i ankene.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Humørsvingninger, nedsatt syn, ringing i ørene, kortpustethet, nysing/rennende nese, hårtap, uvanlige blåmerker og blødninger (skade på røde blodceller), hudmisfarging, økt svetting, vanskeligheter med vannlating, økt trang til å late vannet særlig om natten, forstørring av mannlige bryster, smerter, vektøkning, vekttap.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Forvirring.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Redusert antall hvite blodceller (leukopeni), lavt antall blodplater (trombocytopeni), allergiske reaksjoner (f.eks utslett, kløe, pustevansker, hvesing, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), overskudd av blodsukker, ukontrollerbare rykninger eller rykkende bevegelser, hjerteinfarkt, uregelmessig hjerterytm, betennelse i blodkarene, betent bukspyttkjertel, betennelse i

mageslimhinnen (gastritt), betennelse i leveren, gulfarging av huden (gulsott), økte nivåer av leverenzymmer med gulsott, hurtig innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem), alvorlige hudreaksjoner, elveblest (urtikaria), alvorlige allergiske reaksjoner med blemmeutbrudd i hud og slimhinner (eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson-syndrom), økt hudfølsomhet overfor solen, økt muskelspenning.

Ikke kjent, (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Alvorlige allergiske reaksjoner med blemmeutbrudd i hud og slimhinner (toksisk epidermal nekrolyse).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Twynsta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Twynsta-tabletten skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Twynsta

- Virkestoffer er telmisartan og amlodipin.
Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).
- Andre innholdsstoffer er kolloidal vannfri silika, brilliantblå FCF (E133), sort jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), magnesiumstearat, maisstivelse, meglumin, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K25, pregelatinisert stivelse fremstilt fra maisstivelse, natriumhydroksid (se avsnitt 2), sorbitol (E420) (se avsnitt 2).

Hvordan Twynsta ser ut og innholdet i pakningen

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter er blå og hvite, ovale, tolagstabletter som er ca. 16 mm lange, merket med produktkoden A3 og firmalogo på den hvite delen.

Twynsta finnes i pakninger som inneholder 14, 28, 56, 98 tabletter i aluminium/aluminium-blistere, eller 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletter i aluminium/aluminium-endoseblister.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173

Tilvirker
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173

55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter telmisartan/amlodipin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Twynsta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Twynsta
3. Hvordan du bruker Twynsta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Twynsta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Twynsta er og hva det brukes mot

Twynsta-tabletter inneholder to virkestoffer som kalles telmisartan og amlodipin. Begge disse stoffene bidrar til å kontrollere det høye blodtrykket ditt:

- telmisartan tilhører en gruppe stoffer som kalles «angiotensin II-antagonister». Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen, og som får blodårene til å trekke seg sammen slik at blodtrykket stiger. Telmisartan virker ved å blokkere effekten av angiotensin II
- amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles «kalsiumkanalblokkere». Amlodipin hindrer kalsium fra å bevege seg inn i blodåreveggene, noe som hindrer sammentrekning av blodårene.

Dette betyr at begge disse virkestoffene virker sammen for å bidra til at blodårene ikke trekker seg sammen. Derfor slapper blodårene av og blodtrykket senkes.

Twynsta brukes til å behandle høyt blodtrykk

- hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er godt nok kontrollert med amlodipin alene.
- hos voksne pasienter som allerede tar telmisartan og amlodipin i separate tabletter, og som isteden ønsker å ta de samme dosene i én tablett siden dette er enklere.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles, kan det skade blodårene i flere organer, noe som kan øke pasientens risiko for alvorlige hendelser som hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

2. Hva du må vite før du bruker Twynsta

Bruk ikke Twynsta dersom:

- du er allergisk overfor telmisartan eller amlodipin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du er allergisk overfor andre legemidler av dihydropyridin-typen (en type kalsiumkanalblokker)
- du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå Twynsta tidlig i svangerskapet – se avsnittet om graviditet)
- du har alvorlige leverproblemer eller galleveisforstoppelse (problemer med avløp av galle fra leveren og galleblæren)

- du har forsnevring av aortahjerteklaffen (aortastenose) eller kardiogent sjokk (en tilstand der hjertet ikke er i stand til å forsyne kroppen med nok blod)
- du lider av hjertesvikt etter et hjerteinfarkt
- du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar Twynsta dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du tar Twynsta dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene (nyrearteriestenose)
- leversykdom
- hjerteproblemer
- forhøyede aldosteronverdier (som fører til opphopning av vann og salt i kroppen samtidig med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tabletter), saltfattig kost, diaré eller oppkast
- forhøyet kaliuminnhold i blodet
- diabetes
- innsnevring av aorta (aortastenose)
- brystmerter forbundet med hjertet, både ved hvile eller ved minimal anstrengelse (ustabil angina pectoris)
- hjerteinfarkt de siste fire ukene

Snakk med lege før du tar Twynsta:

- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt. Se også «Bruk ikke Twynsta».

- dersom du er eldre og dosen din må reduseres

Informér legen om at du tar Twynsta dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

Barn og ungdom

Twynsta anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Twynsta

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med et av legemidlene. Dette gjelder særlig legemidlene angitt nedenfor:

- legemidler som inneholder litium til behandling av visse typer depresjon
- legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika (visse vanndrivende tabletter)
- angiotensin II-antagonister
- ACE-hemmere eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Twynsta» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen), heparin, legemidler som hemmer immunforsvaret (f. eks. ciklosporin eller takrolimus) og antibiotikumet trimetoprim

- rifampicin, erytromycin, klaritromycin (antibiotika)
- johannesurt
- dantrolen (infusjon for alvorlige avvik i kroppstemperaturen)
- legemidler som brukes til å endre hvordan immunforsvaret ditt fungerer (f.eks. sirolimus, temsirolimus og everolimus)
- legemidler som brukes mot HIV/AIDS (f.eks. ritonavir) eller til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketoconazol)
- diltiazem (hjertemedisin)
- simvastatin til behandling av forhøyede kolesterolnivåer
- digoksin

Som med andre blodtrykkssenkende legemidler kan effekten av Twynsta reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f.eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Twynsta kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk, eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks. baklofen, amifostin, nevroleptika eller antidepressive midler).

Inntak av Twynsta sammen med mat og drikke

Alkohol kan forverre lavt blodtrykk. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist.

Du bør ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt når du tar Twynsta, fordi dette hos noen kan føre til økte blodnivåer av virkestoffet amlodipin og kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av Twynsta.

Graviditet og amming

Graviditet

Informér legen din dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Twynsta før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Twynsta. Twynsta er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og skal ikke benyttes under svangerskapets andre og tredje trimester, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Amlodipin skilles ut i morsmelk i små mengder.

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Twynsta er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan oppleve bivirkninger som besvimelse, tretthet, svimmelhet eller en følelse av å rotere (vertigo) når de behandles for høyt blodtrykk. Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du opplever slike bivirkninger.

Twynsta inneholder sorbitol.

Dette legemidlet inneholder 337,28 mg sorbitol i hver tablett.

Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller du har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen din før du tar eller mottar dette legemidlet.

Twynsta inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Twynsta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Twynsta-tabletten skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Du kan ta Twynsta med eller uten mat. Tablettene svelges med vann eller annen alkoholfri drikke.

Hvis du har leverproblemer, bør dosen normalt ikke overskride én 40 mg/5 mg tablett eller én 40 mg/10 mg tablett per dag.

Dersom du tar for mye av Twynsta

Kontakt lege, apotek eller nærmeste sykehus umiddelbart hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter. Du kan oppleve lavt blodtrykk og høy puls. Lav puls, svimmelhet, redusert nyrefunksjon inkludert nyresvikt, påfallende og langvarig lavt blodtrykk inkludert sjokk og død har også blitt rapportert.

Dersom du har glemt å ta Twynsta

Dersom du har glemt å ta en dose, skal du ta den så snart du husker det og deretter fortsette som vanlig. Har du glemt å ta medisinen én dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. **Du skal ikke** ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Twynsta

Det er viktig at du tar Twynsta hver dag inntil legen gir deg annen beskjed. Du bør snakke med lege eller apotek dersom du får inntrykk av at effekten av Twynsta er for sterk eller for svak.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn

Du må ta kontakt med lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis (ofte kalt «blodforgiftning»), som er en alvorlig infeksjon i hele kroppen, med høy feber og følelse av å være alvorlig syk), raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem); disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter), men svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet. En økt forekomst av sepsis er observert for telmisartan alene, men kan imidlertid ikke utelukkes for Twynsta.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Svimmelhet, hevelse av ankler (ødem)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Søvnighet, migrene, hodepine, prikking eller nummenhet i hender eller føtter, følelse av å rotere (vertigo), lav puls, hjertebank (du merker hjerteslagene), lavt blodtrykk (hypotensjon), svimmelhet når

du reiser deg opp (ortostatisk hypotensjon), rødming, hoste, magesmerter (bukesmerter), diaré, kvalme, kløe, leddsmerter, muskeltremmer, muskelsmerter, manglende evne til å få ereksjon, svakhet, brystmerter, tretthet, hevelser (ødem), økte verdier av leverenzymer.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Blærekatarr, tristhet (depresjon), angstfølelse, søvnløshet, besvimelse, skade på nerver i hender eller føtter, nedsatt følsomhet for berøring, smaksforstyrrelser, skjelving, oppkast, økt vekst av tannkjøttet, ubehag i magen, munntørrhet, eksem (en hudlidelse), rødhet i huden, utslett, ryggmerter, smerter i bena, trang til å late vannet i løpet av natten, sykdomsfølelse (malaise), økte verdier av urinsyre i blodet.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Progressiv arrdannelse av lungevev (interstitiell lungesykdom [hovedsakelig betennelse i lungenes bindevev og lungebetennelse med høye verdier av eosinofile blodceller])

Følgende bivirkninger er observert med enkeltkomponentene telmisartan eller amlodipin og kan også oppstå med Twynsta:

Telmisartan

Hos pasienter som tar telmisartan alene, er følgende tilleggsbivirkninger blitt rapportert:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Urinveisinfeksjoner, øvre luftveisinfeksjoner (f.eks sår hals, betente bihuler, forkjølelse), mangel på røde blodlegemer (anemi), høyt nivå av kalium i blodet, kortpustethet, oppblåsthet, økt svetting, nyreskade inkludert akutt nyresvikt, økte nivåer av kreatinin.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Økning i visse hvite blodceller (eosinofili), lavt antall blodplater (trombocytopeni), allergiske reaksjoner (f.eks utslett, kløe, pustevansker, hvesing, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), lavt blodsukker (hos diabetespasienter), nedsatt syn, høy puls, urolig mage, unormal leverfunksjon, elveblest (urtikaria), legemiddelutslett, betennelse i sener, influensaliknende sykdom (for eksempel muskelsmerter, generell uvelhetsfølelse), redusert hemoglobin (et protein i blodet), økte nivåer av kreatininfosfokinase i blodet.

Utifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring, forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon og leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Amlodipin

Hos pasienter som tar amlodipin alene, er følgende tilleggsbivirkninger blitt rapportert:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Endret tarmfunksjon, diaré, forstoppelse, synsforstyrrelser, dobbeltsyn, hevelse i ankene.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Humørsvingninger, nedsatt syn, ringing i ørene, kortpustethet, nysing/rennende nese, hårtap, uvanlige blåmerker og blødninger (skade på røde blodceller), hudmisfarging, økt svetting, vanskeligheter med vannlating, økt trang til å late vannet særlig om natten, forstørring av mannlige bryster, smerter, vektøkning, vekttap.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Forvirring.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)

Redusert antall hvite blodceller (leukopeni), lavt antall blodplater (trombocytopeni), allergiske reaksjoner (f.eks utslett, kløe, pustevansker, hvesing, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), overskudd av blodsukker, ukontrollerbare rykninger eller rykkende bevegelser, hjerteinfarkt, uregelmessig hjerterytm, betennelse i blodkarene, betent bukspyttkjertel, betennelse i

mageslimhinnen (gastritt), betennelse i leveren, gulfarging av huden (gulsott), økte nivåer av leverenzymmer med gulsott, hurtig innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem), alvorlige hudreaksjoner, elveblest (urtikaria), alvorlige allergiske reaksjoner med blemmeutbrudd i hud og slimhinner (eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson-syndrom), økt hudfølsomhet overfor solen, økt muskelspenning.

Ikke kjent, (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Alvorlige allergiske reaksjoner med blemmeutbrudd i hud og slimhinner (toksisk epidermal nekrolyse).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Twynsta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Twynsta-tabletten skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Twynsta

- Virkestoffer er telmisartan og amlodipin.
Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).
- Andre innholdsstoffer er kolloidal vannfri silika, brilliantblå FCF (E133), sort jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), magnesiumstearat, maisstivelse, meglumin, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K25, pregelatinisert stivelse fremstilt fra maisstivelse, natriumhydroksid (se avsnitt 2), sorbitol (E420) (se avsnitt 2).

Hvordan Twynsta ser ut og innholdet i pakningen

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter er blå og hvite, ovale, tolagstabletter som er ca. 16 mm lange, merket med produktkoden A4 og firmalogo på den hvite delen.

Twynsta finnes i pakninger som inneholder 14, 28, 56, 98 tabletter i aluminium/aluminium-blistere, eller 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletter i aluminium/aluminium-endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173

Tilvirker
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173

55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.