

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 40 mg telmisartan och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

### Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje tablett innehåller 168,64 mg sorbitol (E420).

Varje tablett innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Blåa och vita ovala tvåskiktstabletter med ingraverad produktkod A1 på den ena sidan och företagets logo på det vita skiktet.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna:

#### Tilläggsbehandling

Twynsta 40 mg/5 mg är avsedd för patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av enbart 5 mg amlodipin.

#### Ersättningsbehandling

Vuxna patienter som tar telmisartan och amlodipin tabletter var för sig, kan istället erhålla Twynsta tabletter innehållande samma motsvarande doser.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad dos av detta läkemedel är en tablett dagligen.

Den maximalt rekommenderade dosen är en tablett med 80 mg telmisartan/10 mg amlodipin dagligen. Detta läkemedel är avsett för långtidsbehandling.

Administrering av amlodipin tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjös rekommenderas inte då biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i en ökad blodtryckssänkande effekt (se avsnitt 4.5).

#### Tilläggsbehandling

Twynsta 40 mg/5 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat med enbart 5 mg amlodipin.

Individuell dositering av komponenterna (dvs amlodipin och telmisartan) rekommenderas före byte till en fast kombination. När man anser det kliniskt lämpligt kan ett direkt byte från monoterapi till fast kombination övervägas.

Patienter som behandlas med 10 mg amlodipin som upplever dosbegränsande biverkningar såsom ödem, kan byta till Twynsta 40 mg/5 mg en gång dagligen, vilket minskar amlodipindosen utan att minska den övergripande förväntade antihypertensiva effekten.

#### Ersättningsterapi

Patienter som får telmisartan och amlodipin som separata tabletter kan istället få Twynsta tabletter innehållande samma dos av komponenterna i en tablett en gång dagligen

#### Äldre (> 65 år)

Ingen justering av dosen är nödvändig hos äldre patienter. Begränsad information finns tillgänglig för patientgruppen äldre.

Normala doser av amlodipin rekommenderas till äldre, men ökning av dosen ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

#### Nedsatt njurfunktion

Det finns begränsad erfarenhet hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller hemodialys. Iakttag försiktighet vid användning av telmisartan/amlodipin hos dessa patienter eftersom amlodipin och telmisartan inte är dialyserbara (se även avsnitt 4.4).

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttlig nedsatt njurfunktion.

#### Nedsatt leverfunktion

Twynsta är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Försiktighet skall iakttagas då telmisartan/amlodipin ges till patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion. Dosen av telmisartan bör inte överstiga 40 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för telmisartan/amlodipin till barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Twynsta kan tas med eller utan mat. Twynsta bör tas tillsammans med vätska.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot dihydropyridinderivat, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitten 4.4 och 4.6)
- Hinder i gallvägarna eller gravt nedsatt leverfunktion
- Chock (även kardiogen chock)
- Hindrande av utflöde från vänster kammare (t ex höggradig aortastenos)
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt

Samtidig användning av telmisartan/amlodipin och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bör inte sättas in under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig bör patienter som planerar graviditet byta till en alternativ antihypertensiv behandling som har en väldokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorantagonister avbrytas omedelbart och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

### Nedsatt leverfunktion

Telmisartan elimineras huvudsakligen via gallan. Hos patienter med hinder i gallvägarna eller leverinsufficiens kan minskad clearance förväntas.

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion; dosrekommendationer inte har fastställts. Behandling med amlodipin ska därför inledas i den lägre delen av dosintervallet och ges med försiktighet, både vid initial behandling och när dosen ökas.

Telmisartan/amlodipin bör därför användas med försiktighet till dessa patienter.

### Renovaskulär hypertoni

Det finns en ökad risk för svår hypotoni och njurinsufficiens när patienter med bilateral njurartärstenos eller artärstenos med en kvarvarande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS).

### Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

När telmisartan/amlodipin används till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas regelbundna kontroller av nivåer i serum av kalium och kreatinin. Det finns ingen erfarenhet av administrering av telmisartan/amlodipin till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation.

Telmisartan och amlodipin är inte dialyserbara.

### Intravaskulär hypovolemi

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi pga till exempel höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Sådana tillstånd bör åtgärdas före administrering av telmisartan. Om hypotoni inträffar med telmisartan/amlodipin ska patienten placeras i ryggläge och om nödvändigt ges intravenös infusion av vanlig saltlösning. Behandlingen kan fortsätta när blodtrycket har stabiliserats.

### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

#### Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-aldosteron-systemet

Hos patienter vars kärltonus och njurfunktion huvudsakligen beror av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t ex patienter med svår kronisk hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med läkemedel som påverkar detta system förknippats med akut hypotoni, hyperazotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.8).

#### Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med telmisartan rekommenderas därför inte.

#### Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andra vasodilaterande läkemedel bör särskild försiktighet iaktas hos patienter med stenos i aorta- eller mitralisklaffen, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### Instabil angina pectoris, akut hjärtinfarkt

Det finns inga data som stödjer användning av telmisartan/amlodipin vid instabil angina pectoris och under eller inom en månad efter en hjärtinfarkt.

#### Patienter med hjärtsvikt

I en placebokontrollerad långtidsstudie av amlodipin hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA klass III och klass IV) var den rapporterade incidensen av lungödem högre i gruppen som behandlades med amlodipin än i placebogruppen (se avsnitt 5.1). Patienter med hjärtsvikt ska därför behandlas med försiktighet.

Kalciumkanalsblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med kronisk hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

#### Diabetespatienter som behandlas med insulin eller diabetesläkemedel

Hos dessa patienter kan hypoglykemi inträffa under telmisartanbehandling. Lämplig blodglukosövervakning bör därför övervägas för dessa patienter. En dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas vid behov.

#### Hyperkalemi:

Användning av läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan orsaka hyperkalemi.

Hyperkalemi kan vara fatal hos äldre, hos patienter med njurinsufficiens, hos diabetespatienter, hos patienter som får samtidig behandling med andra läkemedel som kan öka kaliumnivåerna, och/eller hos patienter med samtidiga händelser.

Innan samtidig användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet övervägs, ska nytta-risk-kvoten utvärderas.

De huvudsakliga riskfaktorerna för hyperkalemi som bör beaktas är:

- Diabetes mellitus, njursvikt, ålder (>70 år)
- Kombination av ett eller flera andra läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet och/eller kaliumsupplement. Läkemedel eller terapeutiska klasser av läkemedel som kan utlösa hyperkalemi är saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-läkemedel inklusive COX-2-hämmare), heparin, immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim.
- Samtida händelser, särskilt dehydrering, akut hjärtinkompensation, metabolisk acidosis, försämrad njurfunktion, plötslig försämring av njursjukdom (t ex infektionssjukdomar), cellskada (t ex akut ischemi i arm eller ben, rhabdomyolys, långvarigt trauma).

Serumkalium ska följas noggrant hos dessa patienter (se avsnitt 4.5).

#### Äldre patienter

Ökningen av amlodipindosen ska ske med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### Övrigt

Som med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom kunna resultera i en hjärtinfarkt eller stroke.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktioner mellan de två komponenterna i dessa fasta doskombinationer har observerats i kliniska studier.

#### Interaktioner förknippade med kombinationen

Inga studier av läkemedelsinteraktioner har utförts.

#### Att ta hänsyn till vid samtidig användning

##### *Andra antihypertensiva läkemedel*

Den blodtryckssänkande effekten av telmisartan/amlodipin kan öka vid samtidig behandling med andra antihypertensiva läkemedel.

##### *Läkemedel med blodtryckssänkande potential*

Baserat på deras farmakologiska egenskaper kan det förväntas att följande läkemedel kan potentiella den hypotensiva effekterna av alla antihypertensiva läkemedel inklusive detta läkemedel : t ex baklofen, amifostin, neuroleptika eller antidepressiva läkemedel. Dessutom kan ortostatisk hypotoni förvärras av alkohol.

##### *Kortikosteroider (systemisk tillförsel)*

Minskad antihypertensiv effekt.

#### Interaktioner förknippade med telmisartan

#### Samtidig användning rekommenderas inte

##### *Kaliumsparande diuretika eller kaliumsupplement*

Angiotensin II-receptorantagonister, såsom telmisartan, förstärker kaliumförlusten som induceras av diuretika. Kaliumsparande diuretika t ex spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumsupplement eller saltersättningar som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av

serumkalium. Om samtidig användning är indicerad pga dokumenterad hypokalemi, ska användning ske med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

#### *Litium*

Reversibel ökning av litiumkoncentrationen i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig tillförsel av litium och ACE-hämmare, och med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive telmisartan. Om användning av kombinationen är nödvändig, rekommenderas noggrann uppföljning av serumnivåer av litium.

#### *Andra antihypertensiva läkemedel verkande på renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)*

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

#### Samtidig användning kräver försiktighet

##### *Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel*

NSAID (dvs acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID) kan minska den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorantagonister.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av angiotensin II-receptorantagonister och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, eventuellt inklusive akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter ska vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter att behandlingen har påbörjats och med jämna mellanrum därefter.

##### *Ramipril*

I en studie ökade  $AUC_{0-24}$  och  $C_{max}$  av ramipril och ramiprilat upp till 2,5 gånger vid samtidig användning av telmisartan och ramipril. Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd.

#### *Samtidig användning att ta hänsyn till*

##### *Digoxin*

När telmisartan gavs samtidigt med digoxin, observerades en ökning av maximal plasmakoncentration (median 49 %) samt för dalvärde (median 20 %) av digoxin. Vid insättning, justering eller utsättning av telmisartan ska digoxinnivåerna monitoreras så att de bibehålls inom det terapeutiska området.

#### Interaktioner förknippade med amlodipin

#### Samtidig användning kräver försiktighet

##### *Hämmare av CYP3A4*

Samtidig användning av amlodipin och starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, antimykotika i azolgruppen, makrolider såsom erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikant ökning av amlodipinexponering vilket leder till en ökad risk för hypotoni. Den kliniska betydelsen av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjustering kan därför vara nödvändig.

#### *Inducerare av CYP3A4*

Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig medicinering, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, hypericum perforatum).

#### *Dantrolen (infusion)*

Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter administrering av verapamil och intravenöst dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi bör samtidig administrering av kalciumkanalsblockerare, såsom amlodipin, undvikas till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

#### *Grapefrukt och grapefruktjuice*

Administrering av Twynsta med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan vara förhöjd hos vissa patienter vilket leder till ökade blodtrycksänkande effekter.

#### Att ta hänsyn till vid samtidig behandling

##### *Takrolimus*

Det finns en risk att nivåerna av takrolimus ökar i blodet om det ges samtidigt med amlodipin men den farmakokinetiska mekanismen bakom denna interaktion är inte helt klarlagd. För att undvika toxicitet av takrolimus krävs monitorering av nivåerna av takrolimus i blodet hos patienter som samtidigt behandlas med amlodipin. När så är lämpligt ska dosjustering av takrolimus ske.

##### *Ciklosporin*

Inga interaktionsstudier har genomförts med ciklosporin och amlodipin hos friska frivilliga eller i andra grupper förutom hos njurtransplanterade patienter, där man observerade varierande ökning i dalkoncentrationen (medel 0% - 40%) av ciklosporin. Monitorering av ciklosporinnivån bör övervägas hos njurtransplanterade patienter som står på amlodipin och dosreducering av ciklosporin ska göras där så är lämpligt.

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

mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus och everolimus är CYP3A-substrat. Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare kan amlodipin öka exponeringen för mTOR-hämmare.

##### *Simvastatin*

Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin och simvastatin 80 mg resulterade i en ökning av exponeringen för simvastatin med 77 % jämfört med enbart simvastatin. Därför bör dosen simvastatin hos patienter som behandlas med amlodipin begränsas till 20 mg dagligen.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns begränsat med data beträffande användning av telmisartan/amlodipin hos gravida kvinnor. Djurstudier avseende reproduktionstoxicitet med telmisartan/amlodipin har inte utförts.

#### *Telmisartan*

Användning av angiotensin II-receptorantagonister rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av angiotensin II-receptorantagonister är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).



Studier på djur med telmisartan har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data beträffande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan dock inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för risken med angiotensin II-receptorantagonister, men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till en alternativ antihypertensiv behandling som har en väldokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorantagonister avbrytas omedelbart och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-receptorantagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-receptorantagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### *Amlodipin*

Säkerhet för amlodipin vid human graviditet har inte fastställts.

I djurstudier observerades reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3).

### Amning

Amlodipin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3-7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn.

Eftersom ingen information beträffande användning av telmisartan under amning är tillgänglig, rekommenderas inte telmisartan/amlodipin. Alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, särskilt vid amning av nyfödd eller prematurt barn.

### Fertilitet

Data från kontrollerade kliniska studier med den fasta doskombinationen eller de individuella komponenterna saknas.

Separata reproduktionstoxiska studier med kombinationen telmisartan och amlodipin har inte utförts.

I prekliniska studier har inga effekter av telmisartan på manlig eller kvinnlig fertilitet observerats.

Reversibla biokemiska förändringar i spermies huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumkanalsblockerare. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertilitet är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Detta läkemedel har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör upplysas om att de kan uppleva biverkningar såsom synkope, somnolens, yrsel, eller vertigo under behandlingen (se avsnitt 4.8). Således rekommenderas försiktighet vid framförande av fordon eller användning av maskiner. Om patienter upplever dessa biverkningar bör de undvika möjliga farliga uppgifter såsom att framföra fordon eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är yrsel och perifert ödem. Allvarlig synkope kan sällsynt förekomma (färre än 1 fall per 1 000 patienter).

Biverkningar som tidigare rapporterats för någon av de enskilda komponenterna (telmisartan eller amlodipin) kan utgöra möjliga biverkningar även för Twynsta, även om de inte observerats i kliniska studier eller under perioden efter marknadsföringen.

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Säkerhet och tolerabilitet hos Twynsta har utvärderats i fem kontrollerade kliniska studier med över 3500 patienter, varav över 2500 fick telmisartan i kombination med amlodipin.

Biverkningarna har sorterats under rubriker med frekvens enligt följande indelning: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta  $< 1/10\,000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<b><i>Infektioner och infestationer</i></b>			
Mindre vanliga		övre luftvägsinfektioner inklusive faryngit och sinuit, urinvägsinfektioner inklusive cystit	
Sällsynta	cystit	sepsis inklusive med dödlig utgång <sup>1</sup>	
<b><i>Blodet och lymfsystemet:</i></b>			
Mindre vanliga		anemi	
Sällsynta		trombocytopeni, eosinofili	
Mycket sällsynta			leukocytopeni, trombocytopeni
<b><i>Immunsystemet:</i></b>			
Sällsynta		överkänslighet, anafylaktiska reaktioner	
Mycket sällsynta			överkänslighet
<b><i>Metabolism och nutrition:</i></b>			
Mindre vanliga		hyperkalemi	
Sällsynta		hypoglykemi (hos diabetiker)	
Mycket sällsynta			hyperglykemi
<b><i>Psykiska störningar:</i></b>			
Mindre vanliga			humörändringar

<b>Organklass</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Amlodipin</b>
Sällsynta	depression, ångest, sömlöshet		förvirring
<b>Centrala och perifera nervsystemet:</b>			
Vanliga	yrsel		
Mindre vanliga	somnolens, migrän, huvudvärk, parestesi		
Sällsynta	synkope, perifer neuropati, hypoestesi, dysgeusi, tremor		
Mycket sällsynta			extrapyramidala syndrom, hypertoni
<b>Ögon:</b>			
Vanliga			synstörningar (inklusive diplopi)
Mindre vanliga			nedsatt synförmåga
Sällsynta		synstörningar	
<b>Öron och balansorgan:</b>			
Mindre vanliga	vertigo		tinnitus
<b>Hjärtat:</b>			
Mindre vanliga	bradykardi, palpitationer		
Sällsynta		takykardi	
Mycket sällsynta			hjärtinfarkt, arytmier, ventrikulär takykardi, förmaksflimmer
<b>Blodkärl:</b>			
Mindre vanliga	hypotension, orthostatisk hypotension, blodvallningar		
Mycket sällsynta			Vaskulit
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</b>			
Mindre vanliga	hosta	dyspné	dyspné, rinit
Mycket sällsynta	interstitiell lungsjukdom <sup>3</sup>		
<b>Magtarmkanalen:</b>			
Vanliga			förändrade

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
			avföringsvanor (inklusive diarré och förstoppning)
Mindre vanliga	buksmärtor, diarre, illamående	flatulens	
Sällsynta	kräkningar, gingival hypertrofi, dyspepsi, muntorrhet	magbesvär	
Mycket sällsynta			pankreatit, gastrit
<b>Lever och gallvägar:</b>			
Sällsynta		störningar av leverfunktionen, leversjukdom <sup>2</sup>	
Mycket sällsynta			hepatit, gulsot, förhöjda leverenzymmer (oftast i samband med gallstas)
<b>Hud och subkutan vävnad:</b>			
Mindre vanliga	pruritus	hyperhidros	alopeci, purpura, hudmissfärgning, hyperhidros
Sällsynta	eksem, erytem, hudutslag	angioödem (med dödlig utgång), läkemedelsutslag, toxisk hudruption, urtikaria	
Mycket sällsynta			angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, ljuskänslighet
Ingen känd frekvens			toxisk epidermal nekrolys
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</b>			
Vanliga			svullna vristar
Mindre vanliga	artralgi, muskelspasmer (kramp i benen), myalgi		
Sällsynta	ryggsmärta,	smärta i senor	

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
	smärta i extremiteterna (smärta i benen)	(tendinit- liknande symtom)	
<b><i>Njurar och urinvägar:</i></b>			
Mindre vanliga		nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt	miktionsrubbingar, pollakisuri
Sällsynta	nykturi		
<b><i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i></b>			
Mindre vanliga	erektil dysfunktion		gynekomasti
<b><i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i></b>			
Vanliga	Perifert ödem		
Mindre vanliga	asteni, bröstsmärta, trötthet, ödem		smärta
Sällsynta	sjukdomskänsla	influenzaliknande sjukdom	
<b><i>Undersökningar:</i></b>			
Mindre vanliga	förhöjda leverenzymmer	förhöjt blodkreatinin	viktökning, viktminskning
Sällsynta	ökad halt urinsyra i blodet	förhöjt blodkreatinfosfokinas, minskat hemoglobin	

<sup>1</sup>: händelsen kan vara ett slumpmässigt fynd eller ha samband med en idag okänd mekanism

<sup>2</sup>: de flesta fall av onormal leverfunktion/leversjukdom från erfarenhet efter marknadsintroduktion av telmisartan har inträffat hos japanska patienter. Japanska patienter har högre sannolikhet att få dessa biverkningar.

<sup>3</sup> fall av interstitiell lungsjukdom (framför allt interstitiell pneumoni och eosinofil pneumoni) har rapporterats efter marknadsintroduktion av telmisartan.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Tecken och symtom vid överdos förväntas vara i linje med förstärkta farmakologiska effekter. De mest framträdande tecknen på överdosering av telmisartan förväntas vara hypotoni och takykardi; bradykardi, yrsel, ökat serumkreatinin och akut njursvikt har också rapporterats.

Överdoser av amlodipin kan resultera i kraftig perifer vasodilatation och eventuellt reflektionisk takykardi. Uttalad och troligen förlängd systemisk hypotoni upp till och inklusive chock med dödlig utgång har rapporterats.

## Behandling

Patienten bör övervakas noga och behandlingen ska vara symtomatisk och understödjande. Behandlingen beror på tiden efter intag och symtomens allvarlighetsgrad. Föreslagna åtgärder är igångsättande av kräkningar och/eller ventrikelsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering av både telmisartan och amlodipin.

Serumelektrolyter och kreatinin ska följas ofta. Om hypotoni uppträder, ska patienten placeras i ryggläge med upphöjande av extremiteterna, och snabbt ges salt och vätskeersättning. Understödjande behandling bör sättas in.

Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalsblockad. Ventrikelsköljning kan vara värdefullt i en del fall. Hos friska frivilliga försökspersoner har administrering av aktivt kol i upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visat sig minska absorptions hastigheten av amlodipin.

Telmisartan och amlodipin elimineras ej vid hemodialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-receptorantagonister och kalciumkanalsblockerare; ATC-kod: C09DB04

Twynsta kombinerar två antihypertensiva substanser med kompletterande mekanismer för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni: telmisartan, en angiotensin II-receptorantagonist, och amlodipin, en kalciumkanalsblockerare av dihydropyridintyp.

Kombinationen av dessa substanser har en additiv antihypertensiv effekt som sänker blodtrycket i högre grad än en av komponenterna enbart.

Twynsta en gång dagligen ger effektiv och jämn sänkning av blodtrycket över 24 timmars terapeutiskt dosintervall.

### Telmisartan

Telmisartan är en oralt aktiv och specifik angiotensin II-receptor-(Typ AT<sub>1</sub>)-antagonist. Telmisartan tränger med mycket hög affinitet bort angiotensin II från dess bindningsställe på AT<sub>1</sub>-receptorernas subtyp, som svarar för de kända effekterna av angiotensin II. Telmisartan uppvisar ingen partiell agonistisk aktivitet på AT<sub>1</sub>-receptorn. Telmisartan binder selektivt till AT<sub>1</sub>-receptorn. Bindningen är långverkande. Telmisartan uppvisar ingen affinitet till andra receptorer, såsom AT<sub>2</sub> och andra sämre karaktäriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd, inte heller effekten av eventuell överstimulering av angiotensin II, vars nivåer ökar av telmisartan. Telmisartan minskar aldosteronnivåerna i plasma. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin eller blockerar jonkanaler. Telmisartan hämmar inte det angiotensinomvandlande enzymet (kininas II), vilket är det enzym som också bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon potentiering av bradykininmedierade negativa reaktioner.

Hos människor hämmar 80 mg telmisartan nästan fullständigt den ökning av blodtrycket som utlöses av angiotensin II. Hämmningen varar i mer än 24 timmar och är fortfarande mätbar i upp till 48 timmar.

Den antihypertensiva effekten inträder gradvis inom 3 timmar efter den första orala dosen telmisartan. Den maximala sänkningen av blodtrycket uppnås vanligtvis 4 till 8 veckor efter behandlingsstart och den bibehålls under långtidsbehandling.

Den antihypertensiva effekten kvarstår oförändrad under 24 timmar efter dosering och inkluderar de sista 4 timmarna före nästa dos vilket har visats med ambulatoriska blodtrycksmätningar. Detta bekräftas även av att kvoten mellan högsta och lägsta blodtrycksvärde ligger över 80 % efter doser på

40 och 80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier. Det finns en påvisbar trend mellan dossamband och den tid det tar för det systoliska blodtrycket att återgå till nivån före behandling. I detta avseende är data beträffande det diastoliska blodtrycket motstridiga.

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. Betydelsen av läkemedlets diuretiska och natriuretiska effekt för dess hypotensiva har ännu inte klarlagts. Den antihypertensiva effekten av telmisartan är jämförbar med effekten hos läkemedel som representerar andra typer av antihypertensiva läkemedel (vilket visats i kliniska prövningar där telmisartan jämförts med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid och lisinopril).

Vid abrupt utsättning av behandling med telmisartan, återgår blodtrycket gradvis, under flera dagar, till blodtrycksnivån före behandlingen, utan några tecken på hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension").

Incidensen av torrhosta var signifikant lägre hos patienter som behandlats med telmisartan jämfört med de som fick ACE-hämmare i kliniska studier vid direkta jämförelser av de två antihypertensiva behandlingarna.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

### Amlodipin

Amlodipin hämmar inflödet av kalciumjoner och tillhör dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) och hämmar det transmembrana inflödet av kalciumjoner till glatt muskulatur i hjärta och kärl. Den antihypertensiva verkningsmekanismen hos amlodipin beror på en direkt relaxerande effekt på glatt muskulatur i kärlen, vilket leder till minskad perifer kärlresistans och blodtryck. Experimentella data tyder på att amlodipin binder till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen. Amlodipin är relativt kärlsektiv med en större effekt på glatt muskulatur i kärlen än i hjärtat.

Hos patienter med hypertoni ger dosering en gång dagligen kliniskt signifikant sänkning av blodtryck vid position i både ryggläge och stående under 24 timmars intervall. Till följd av långsamt insättande av effekt ger inte administrering av amlodipin akut hypotoni.

Hos hypertensiva patienter med normal njurfunktion resulterar terapeutiska doser av amlodipin i minskad renal kärlresistans och en ökning i glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde utan förändring av filtrationsfraktion och proteinuri.

Amlodipin har inte associerats med några negativa metaboliska effekter eller förändringar i plasmalipider och är lämpligt för användning hos patienter med astma, diabetes och gikt.

Användning hos patienter med hjärtsvikt

Kliniska studier med avseende på hemodynamik och arbetsförmåga på patienter med hjärtsvikt NYHA klass II-IV har visat att amlodipin inte leder till någon klinisk försämring av arbetsförmåga, ejektionsfraktion i vänster kammare eller klinisk symtomatologi.

En placebokontrollerad studie (PRAISE) utformad för att utvärdera patienter med hjärtsvikt NYHA klass III-IV som får digoxin, diuretika och ACE-hämmare har visat att amlodipin inte ledde till ökad risk för mortalitet eller kombinerad risk för mortalitet och morbiditet med hjärtsvikt.

I en långvarig placebokontrollerad uppföljningsstudie (PRAISE-2) på amlodipin hos patienter med hjärtsvikt NYHA III och IV utan kliniska symtom eller objektiva observationer som tydde på underliggande ischemisk sjukdom, på stabila doser av ACE-hämmare, digitalis, och diuretika, hade amlodipin ingen effekt på total kardiovaskulär mortalitet. I samma population associerades amlodipin med ett ökat antal rapporter av lungödem.

#### Telmisartan/amlodipin

I en 8 veckors randomiserad dubbelblind placebokontrollerad parallell gruppfactoriell multicenterstudie med 1461 patienter med mild till svår hypertoni (medelvärde sittande diastoliskt blodtryck  $\geq 95$  och  $\leq 119$  mmHg), resulterade behandling med varje kombinationsdos av Twynsta i signifikant större diastoliska och systoliska blodtryckssänkningar och högre kontrollfrekvenser jämfört med respektive komponenter vid monoterapi.

Twynsta visade dosrelaterade sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck i de terapeutiska dosintervallen  $-21,8/-16,5$  mmHg (40 mg/5 mg),  $-22,1/-18,2$  mmHg (80 mg/5 mg),  $-24,7/-20,2$  mmHg (40 mg/10 mg) och  $-26,4/-20,1$  mmHg (80 mg/10 mg). Sänkningen i diastoliskt blodtryck  $< 90$  mmHg nåddes hos 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % respektive 85,3 % av patienterna. Värdena är justerade för baslinje och land.

Den största delen av den antihypertensiva effekten uppnåddes inom 2 veckor efter påbörjad behandling. I en undergrupp med 1050 patienter med måttlig till svår hypertoni (diastoliskt blodtryck  $\geq 100$  mmHg) svarade 32,7 – 51,8 % tillfredsställande på monoterapi med antingen telmisartan eller amlodipin. Den observerade genomsnittliga förändringen i systoliskt/diastoliskt blodtryck med kombinationsbehandling bestående av amlodipin 5 mg ( $-22,2/-17,2$  mmHg med 40 mg/5 mg;  $-22,5/-19,1$  mmHg med 80 mg/5 mg) var jämförbar med eller större än den som observerats med amlodipin 10 mg ( $-21,0/-17,6$  mmHg) och associerad med signifikant lägre frekvens av ödem (1,4 % med 40 mg/5 mg; 0,5 % med 80 mg/5 mg; 17,6 % med amlodipin 10 mg).

Automatisk ambulatorisk blodtrycksregistrering (ABPM) utförd i en grupp med 562 patienter bekräftade resultaten som observerats på klinik med jämn systolisk och diastolisk blodtryckssänkning under hela 24-timmarsperioden.

I en ytterligare multicenter randomiserad dubbelblind aktivt kontrollerad parallell gruppstudie behandlades totalt 1097 patienter med mild till svår hypertoni som inte var adekvat kontrollerade med



amlodipin 5 mg med Twynsta (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller enbart amlodipin (5 mg eller 10 mg). Efter 8 veckors behandling var båda kombinationerna statistiskt signifikant bättre jämfört med båda doserna amlodipin som monoterapi beträffande reduktion av det systoliska och diastoliska blodtrycket (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg mot -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg och 10 mg och med högre frekvens av kontroll av diastoliskt blodtryck jämfört med respektive monoterapi uppnåddes (56,7 %, 63,8 % med 40 mg/5 mg och 80 mg/5 mg mot 42 %, 56,7 % med amlodipin 5 mg och 10 mg). Frekvenserna för ödem var signifikant lägre med 40 mg/5 mg och 80 mg/5 mg jämfört med amlodipin 10 mg (4,4 % mot 24,9 %).

I en annan multicenter randomiserad dubbelblind aktivt kontrollerad parallell gruppstudie fick totalt 947 patienter med mild till svår hypertoni som inte var adekvat kontrollerad med amlodipin 10 mg Twynsta (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller enbart amlodipin (10 mg). Efter 8 veckors behandling var båda kombinationsbehandlingarna statistiskt signifikant bättre jämfört med amlodipin som monoterapi beträffande reduktion av det diastoliska och systoliska blodtrycket (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg mot -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg) och med högre frekvens av normaliserat diastoliskt blodtryck jämfört med monoterapi uppnåddes (63,7 %, 66,5 % med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg mot 51,1 % med amlodipin 10 mg).

I två likvärdiga öppna uppföljningsstudier under lång tid som genomfördes under ytterligare 6 månader bibehölls effekten av Twynsta under studieperioden. Dessutom visades det att vissa patienter som inte fått tillräcklig effekt av Twynsta 40 mg/10 mg fick ytterligare sänkningar i blodtrycket genom att uppträta till Twynsta 80 mg/10 mg.

Den totala förekomsten av biverkningar med Twynsta i det kliniska prövningsprogrammet var låg där endast 12,7 % av de behandlade patienterna upplevde biverkningar. De vanligaste biverkningarna var perifert ödem och yrsel, se även avsnitt 4.8. De biverkningar som rapporterats överensstämde med de som framkommit från säkerhetsprofilerna hos komponenterna telmisartan och amlodipin. Inga nya eller allvarligare biverkningar observerades. Symtomen relaterade till ödem (perifert ödem, generaliserat ödem och ödem) var genomgående lägre hos patienter som fick Twynsta i jämförelse med patienter som fick amlodipin 10 mg. I studien med faktoriell design var förekomsten av ödem 1,3 % för Twynsta 40 mg/5 mg och 80 mg/5 mg, 8,8 % för Twynsta 40 mg/10 mg och 80 mg/10 mg och 18,4 % för amlodipin 10 mg. Hos patienter som inte kontrollerats med amlodipin 5 mg var förekomsten av ödem 4,4 % för 40 mg/5 mg och 80 mg/5 mg och 24,9 % för amlodipin 10 mg.

Den antihypertensiva effekten av Twynsta var likartad oavsett ålder och kön, och var likartad hos patienter med och utan diabetes.

Twynsta har inte studerats i andra patientgrupper än högt blodtryck. Telmisartan har studerats i en stor utfallsstudie på 25 620 patienter med hög kardiovaskulär risk (ONTARGET). Amlodipin har studerats på patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina och angiografiskt dokumenterad kranskärslsjukdom.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Twynsta för alla grupper av den pediatrika populationen för högt blodtryck (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Farmakokinetik för den fasta doskombinationen

Graden och omfattningen av absorptionen för Twynsta är likvärdig med biotillgängligheten för telmisartan och amlodipin när de ges som individuella tabletter.

### Absorption

Absorptionen av telmisartan är snabb men den absorberade mängden varierar. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för telmisartan är omkring 50 %. När telmisartan intas med föda minskar biotillgängligheten med en minskning av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC<sub>0-∞</sub>) med ca 6 % med 40 mg telmisartan och med ca 19 % med dosen 160 mg. Tre timmar efter dosering är plasmakoncentrationen likartad vare sig telmisartan intagits med eller utan föda.

Efter oral tillförelse av terapeutiska doser absorberas amlodipin väl och maximala blodnivåer uppnås 6-12 timmar efter dosering. Absolut biotillgänglighet har uppskattats till att vara mellan 64 och 80%. Biotillgängligheten för amlodipin påverkas inte av intag av föda.

### Distribution

Telmisartan är högggradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Distributionsvolymen för telmisartan vid steady state (V<sub>dss</sub>) är ungefär 500 liter

Distributionsvolymen för amlodipin är ungefär 21 l/kg. *In vitro*-studier har visat att ungefär 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner hos patienter med högt blodtryck.

### Metabolism

Telmisartan metaboliseras genom konjugering till glukuroniden av moderssubstansen. Ingen farmakologisk aktivitet har visats för konjugatet.

Amlodipin metaboliseras i hög grad (cirka 90 %) till inaktiva metaboliter i levern.

### Eliminering

Telmisartan karaktäriseras av en farmakokinetik med bioexponentiell nedbrytning med en terminal eliminationshalveringstid på > 20 timmar. Maximal plasmakoncentration (C<sub>max</sub>) och, i mindre utsträckning, ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC) ökar oproportionerligt med dosen. Det finns inga tecken på kliniskt relevant ackumulering av telmisartan givet i rekommenderad dos. Plasmakoncentrationerna var högre hos kvinnor än hos män, utan någon relevant påverkan på effekten.

Efter oral (och intravenös) tillförelse elimineras telmisartan nästan uteslutande via faeces, huvudsakligen som oförändrad substans. Den kumulativa utsöndringen i urin är <1 % av dosen. Total plasmaclearance (Cl<sub>tot</sub>) är hög (cirka 1 000 ml/min) jämfört med det hepatiska blodflödet (cirka 1 500 ml/min).

Amlodipin elimineras bifasiskt från plasma, med en slutlig halveringstid för eliminationsfasen på cirka 30 till 50 timmar vid dosering en gång dagligen. Plasmanivån vid steady-state uppnås efter kontinuerlig tillförelse under 7-8 dagar. Tio procent av ursprungligt amlodipin och 60 % av amlodipinmetaboliterna utsöndras i urinen.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Minskningen i AUC är liten för telmisartan och förväntas inte leda till en minskad terapeutisk effekt. Det finns inget linjärt samband mellan dos och plasmanivå. C<sub>max</sub> och, till en mindre grad, AUC ökar disproportionaliteten vid doser som är högre än 40 mg.

Amlodipin uppvisar linjär farmakokinetik.

### Pediatrisk population (under 18 års ålder)

Inga farmakokinetiska data är tillgängliga för barn.

### Kön

Skillnader i plasmakoncentrationen av telmisartan har observerats, där  $C_{max}$  och AUC är ungefär 3 respektive 2 gånger högre hos kvinnor jämfört med hos män.

### Äldre

Farmakokinetiken för telmisartan skiljer sig inte åt hos äldre och yngre patienter. Tiden till maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likvärdig hos äldre och yngre patienter. Hos äldre patienter finns en tendens till minskat clearance för amlodipin vilket resulterar i ökad AUC-nivå och halveringstid för eliminationsfasen.

### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild till måttlig och svår nedsättning av njurfunktionen observerades fördubblade plasmakoncentrationer av telmisartan. Hos patienter med njurinsufficiens som genomgick dialys var emellertid plasmakoncentrationerna lägre. Telmisartan binds till hög grad till plasmaproteiner hos njurinsufficianta personer och kan inte elimineras via dialys. Halveringstiden för eliminationsfasen för amlodipin förändras inte hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken för amlodipin påverkas inte signifikant av nedsatt njurfunktion.

### Nedsatt leverfunktion

I farmakokinetiska studier av patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökning av absolut biotillgänglighet upp till nästan 100 %. Halveringstiden för eliminationsfasen är inte förändrad hos patienter med leverfunktionsnedsättning. Patienter med leverinsufficiens har ett minskat clearance av amlodipin vilket resulterar i ökning av AUC med cirka 40-60 %.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Eftersom de icke-kliniska toxikologiska profilerna för telmisartan och amlodipin inte är överlappande förväntades ingen förvärrad toxicitet för kombinationen. Detta har bekräftats i en subkronisk (13-veckors) toxikologisk studie på råttor, där dosnivåer på 3,2/0,8, 10/2,5 och 40/10 mg/kg telmisartan och amlodipin testades.

Prekliniska data som finns tillgängliga för komponenterna av denna fasta doskombination finns rapporterade nedan.

### Telmisartan

I prekliniska säkerhetsstudier såg man att doser som ger en exponering som är jämförbar med kliniskt terapeutiska dosnivåer orsakade en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit), förändringar i renal hemodynamik (ökat blodurea och kreatinin), samt förhöjt serumkalium hos normotensiva djur. Hos hundar observerades renal tubulär dilatation och atrofi. Skador på magslemhinnan (erosion, sår eller inflammation) noterades också hos råttor och hundar. Dessa farmakologiskt medierade biverkningar, kända från prekliniska studier med både ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister, kunde motverkas med oral tillförsel av koksaltlösning.

Hos båda arterna observerades ökad reninaktivitet i plasma och hypertrofi/hyperplasi i de renala juxtaglomerulära cellerna. Dessa förändringar, även en klasseffekt av ACE-hämmare och andra angiotensin II-receptorantagonister, verkar inte ha någon klinisk signifikans.

Inga tydliga bevis på teratogen effekt har observerats, men vid toxiska dosnivåer av telmisartan observerades en effekt på den postnatale utvecklingen hos avkomman såsom lägre kroppsvikt och fördröjning till att öppna ögonen.

Det finns inga tecken på mutagenicitet och relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier och inga tecken på carcinogenicitet hos råttor och mus.

## Amlodipin

### *Reproduktionstoxikologi*

Reproduktionsstudier på råtta och mus har visat försenad nedkomst, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman vid doser som är runt 50 gånger högre än den maximala rekommenderade dosen för människa baserat på mg/kg.

### *Nedsatt fertilitet*

. Det observerades ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med oralt med amlodipinmaleat (hanar under 64 dagar och honor under 14 dagar före parning) vid doser upp till 10 mg amlodipin/kg/dag (ungefär 8 gånger\* maximal rekommenderad humandos av 10 mg/dag baserat på mg/m<sup>2</sup>).

I en annan studie på råtta, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbar med den humana dosen baserad på mg/kg, sågs minskade nivåer av follikelstimulerande hormon och testosteron i plasma, samt en minskning av spermadensitet och av antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

### *Karcinogenes, mutagenes*

Inga tecken på karcinogenicitet kunde konstateras hos råtta och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råtta två\* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råtta. Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivåer.

\*Beräknat på en patientvikt på 50 kg.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Briljantblått FCF (E 133)  
Järnoxid svart (E 172)  
Järnoxid gul (E 172)  
Magnesiumstearat  
Majsstärkelse  
Meglumin  
Mikrokristallin cellulosa  
Povidon K25  
Pregelatiniserad stärkelse (beredd från majsstärkelse)  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Ta endast tabletterna ur blistret strax före administrering.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/aluminium blisterförpackningar (PA/Al/PVC/Al) i en kartong innehållande 14, 28, 56, 98 tabletter, eller aluminium/aluminium perforerade endosblisterförpackningar (PA/Al/PVC/Al) i en kartong innehållande 30 x 1, 90 x 1 tabletter och multiförpackningar innehållande 360 (4 förpackningar med 90 x 1) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-552216 Ingeheim am Rhein  
Tyskland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 7 oktober 2010  
Datum för den senaste förnyelsen: 20 augusti 2015

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 40 mg telmisartan och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

### Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje tablett innehåller 168,64 mg sorbitol (E420).

Varje tablett innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Blåa och vita ovala tvåskiktstabletter med ingraverad produktkod A2 på den ena sidan och företagets logo på det vita skiktet.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna:

#### Tilläggsbehandling

Twynsta 40 mg/10 mg är avsedd för patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av enbart 10 mg amlodipin.

#### Ersättningsbehandling

Vuxna patienter som tar telmisartan och amlodipin tabletter var för sig, kan istället erhålla Twynsta tabletter innehållande samma motsvarande doser.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad dos av detta läkemedel är en tablett dagligen.

Den maximalt rekommenderade dosen är en tablett med 80 mg telmisartan/10 mg amlodipin dagligen. Detta läkemedel är avsett för långtidsbehandling.

Administrering av amlodipin tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjös rekommenderas inte då biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i en ökad blodtryckssänkande effekt (se avsnitt 4.5).

#### Tilläggsbehandling

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter kan ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat med enbart 10 mg amlodipin.

Individuell dositering av komponenterna (dvs amlodipin och telmisartan) rekommenderas före byte till en fast kombination. När man anser det kliniskt lämpligt kan ett direkt byte från monoterapi till fast kombination övervägas.

Patienter som behandlas med 10 mg amlodipin som upplever dosbegränsande biverkningar såsom ödem, kan byta till Twynsta 40 mg/5 mg en gång dagligen, vilket minskar amlodipindosen utan att minska den övergripande förväntade antihypertensiva effekten.

#### *Ersättningsterapi*

Patienter som får telmisartan och amlodipin som separata tabletter kan istället få Twynsta tabletter innehållande samma dos av komponenterna i en tablett en gång dagligen.

#### *Äldre (> 65 år)*

Ingen justering av dosen är nödvändig hos äldre patienter. Begränsad information finns tillgänglig för patientgruppen äldre äldre.

Normala doser av amlodipin rekommenderas till äldre, men ökning av dosen ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Det finns begränsad erfarenhet hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller hemodialys. Iakttag försiktighet vid användning av telmisartan/amlodipin hos dessa patienter eftersom amlodipin och telmisartan inte är dialyserbara (se även avsnitt 4.4).

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttlig nedsatt njurfunktion.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Twynsta är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Försiktighet skall iakttagas då telmisartan/amlodipin ges till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. Dosen av telmisartan bör inte överstiga 40 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för telmisartan/amlodipin till barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Administreringssätt*

Oral användning.

Twynsta kan tas med eller utan mat. Twynsta bör tas tillsammans med vätska.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot dihydropyridinderivat, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitten 4.4 och 4.6)
- Hinder i gallvägarna eller gravt nedsatt leverfunktion
- Chock (även kardiogen chock)
- Hindrande av utflöde från vänster kammare (t ex höggradig aortastenos)
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt

Samtidig användning av telmisartan/amlodipin och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bör inte sättas in under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig bör patienter som planerar graviditet byta till en alternativ antihypertensiv behandling som har en väldokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorantagonister avbrytas omedelbart och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

### Nedsatt leverfunktion

Telmisartan elimineras huvudsakligen via gallan. Hos patienter med hinder i gallvägarna eller leverinsufficiens kan minskad clearance förväntas.

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion; dosrekommendationer inte har fastställts. Behandling med amlodipin ska därför inledas i den lägre delen av dosintervallet och ges med försiktighet, både vid initial behandling och när dosen ökas.

Telmisartan/amlodipin bör därför användas med försiktighet till dessa patienter.

### Renovaskulär hypertoni

Det finns en ökad risk för svår hypotoni och njurinsufficiens när patienter med bilateral njurartärstenos eller artärstenos med en kvarvarande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS).

### Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

När telmisartan/amlodipin används till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas regelbundna kontroller av nivåer i serum av kalium och kreatinin. Det finns ingen erfarenhet av administrering av telmisartan/amlodipin till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation.

Telmisartan och amlodipin är inte dialyserbara.

### Intravaskulär hypovolemi

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi pga till exempel höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Sådana tillstånd bör åtgärdas före administrering av telmisartan. Om hypotoni inträffar med telmisartan/amlodipin ska patienten placeras i ryggläge och om nödvändigt ges intravenös infusion av vanlig saltlösning. Behandlingen kan fortsätta när blodtrycket har stabiliserats.

### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.



#### Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-aldosteron-systemet

Hos patienter vars kärltonus och njurfunktion huvudsakligen beror av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t ex patienter med svår kronisk hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med läkemedel som påverkar detta system förknippats med akut hypotoni, hyperazotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.8).

#### Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med telmisartan rekommenderas därför inte.

#### Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andra vasodilaterande läkemedel bör särskild försiktighet iaktas hos patienter med stenos i aorta- eller mitralisklaffen, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### Instabil angina pectoris, akut hjärtinfarkt

Det finns inga data som stödjer användning av telmisartan/amlodipin vid instabil angina pectoris och under eller inom en månad efter en hjärtinfarkt.

#### Patienter med hjärtsvikt

I en placebokontrollerad långtidsstudie av amlodipin hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA klass III och klass IV) var den rapporterade incidensen av lungödem högre i gruppen som behandlades med amlodipin än i placebogruppen (se avsnitt 5.1). Patienter med hjärtsvikt ska därför behandlas med försiktighet.

Kalciumkanalsblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med kronisk hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

#### Diabetespatienter som behandlas med insulin eller diabetesläkemedel

Hos dessa patienter kan hypoglykemi inträffa under telmisartanbehandling. Lämplig blodglukosövervakning bör därför övervägas för dessa patienter. En dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas vid behov.

#### Hyperkalemi:

Användning av läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan orsaka hyperkalemi.

Hyperkalemi kan vara fatal hos äldre, hos patienter med njurinsufficiens, hos diabetespatienter, hos patienter som får samtidig behandling med andra läkemedel som kan öka kaliumnivåerna, och/eller hos patienter med samtidiga händelser.

Innan samtidig användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet övervägs, ska nytta-risk-kvoten utvärderas.

De huvudsakliga riskfaktorerna för hyperkalemi som bör beaktas är:

- Diabetes mellitus, njursvikt, ålder (>70 år)
- Kombination av ett eller flera andra läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet och/eller kaliumsupplement. Läkemedel eller terapeutiska klasser av läkemedel som kan utlösa hyperkalemi är saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-läkemedel inklusive COX-2-hämmare), heparin, immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim.
- Samtidiga händelser, särskilt dehydrering, akut hjärtinkompensation, metabolisk acidosis, försämrad njurfunktion, plötslig försämring av njursjukdom (t ex infektionssjukdomar), cellskada (t ex akut ischemi i arm eller ben, rhabdomyolys, långvarigt trauma).

Serumkalium ska följas noggrant hos dessa patienter (se avsnitt 4.5).

#### Äldre patienter

Ökningen av amlodipindosen ska ske med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### Övrigt

Som med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom kunna resultera i en hjärtinfarkt eller stroke.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktioner mellan de två komponenterna i dessa fasta doskombinationer har observerats i kliniska studier.

#### Interaktioner förknippade med kombinationen

Inga studier av läkemedelsinteraktioner har utförts.

#### Att ta hänsyn till vid samtidig användning

##### *Andra antihypertensiva läkemedel*

Den blodtryckssänkande effekten av telmisartan/amlodipin kan öka vid samtidig behandling med andra antihypertensiva läkemedel.

##### *Läkemedel med blodtryckssänkande potential*

Baserat på deras farmakologiska egenskaper kan det förväntas att följande läkemedel kan potentiella den hypotensiva effekterna av alla antihypertensiva läkemedel inklusive detta läkemedel: t ex baklofen, amifostin, neuroleptika eller antidepressiva läkemedel. Dessutom kan ortostatisk hypotoni förvärras av alkohol.

##### *Kortikosteroider (systemisk tillförsel)*

Minskad antihypertensiv effekt.

#### Interaktioner förknippade med telmisartan

#### Samtidig användning rekommenderas inte

##### *Kaliumsparande diuretika eller kaliumsupplement*

Angiotensin II-receptorantagonister, såsom telmisartan, förstärker kaliumförlusten som induceras av diuretika. Kaliumsparande diuretika t ex spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumsupplement eller saltersättningar som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av

serumkalium. Om samtidig användning är indicerad pga dokumenterad hypokalemi, ska användning ske med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

#### *Litium*

Reversibel ökning av litiumkoncentrationen i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig tillförsel av litium och ACE-hämmare, och med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive telmisartan. Om användning av kombinationen är nödvändig, rekommenderas noggrann uppföljning av serumnivåer av litium.

#### *Andra antihypertensiva läkemedel verkande på renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)*

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

#### Samtidig användning kräver försiktighet

##### *Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel*

NSAID (dvs acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID) kan minska den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorantagonister.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av angiotensin II-receptorantagonister och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, eventuellt inklusive akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter ska vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter att behandlingen har påbörjats och med jämna mellanrum därefter.

##### *Ramipril*

I en studie ökade  $AUC_{0-24}$  och  $C_{max}$  av ramipril och ramiprilat upp till 2,5 gånger vid samtidig användning av telmisartan och ramipril. Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd.

#### *Samtidig användning att ta hänsyn till*

##### *Digoxin*

När telmisartan gavs samtidigt med digoxin, observerades en ökning av maximal plasmakoncentration (median 49 %) samt för dalvärde (median 20 %) av digoxin. Vid insättning, justering eller utsättning av telmisartan ska digoxinnivåerna monitoreras så att de bibehålls inom det terapeutiska området.

#### Interaktioner förknippade med amlodipin

#### Samtidig användning kräver försiktighet

##### *Hämmare av CYP3A4*

Samtidig användning av amlodipin och starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, antimykotika i azolgruppen, makrolider såsom erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikant ökning av amlodipinexponering vilket leder till en ökad risk för hypotoni. Den kliniska betydelsen av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjustering kan därför vara nödvändig.

##### *Inducerare av CYP3A4*

Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig medicinering, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, hypericum perforatum).

#### *Dantrolen (infusion)*

Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter administrering av verapamil och intravenöst dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi bör samtidig administrering av kalciumkanalsblockerare, såsom amlodipin, undvikas till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

#### *Grapefrukt och grapefruktjuice*

Administrering av Twynsta med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan vara förhöjd hos vissa patienter vilket leder till ökade blodtrycksänkande effekter.

#### Att ta hänsyn till vid samtidig behandling

##### *Takrolimus*

Det finns en risk att nivåerna av takrolimus ökar i blodet om det ges samtidigt med amlodipin men den farmakokinetiska mekanismen bakom denna interaktion är inte helt klarlagd. För att undvika toxicitet av takrolimus krävs monitorering av nivåerna av takrolimus i blodet hos patienter som samtidigt behandlas med amlodipin. När så är lämpligt ska dosjustering av takrolimus ske.

##### *Ciklosporin*

Inga interaktionsstudier har genomförts med ciklosporin och amlodipin hos friska frivilliga eller i andra grupper förutom hos njurtransplanterade patienter, där man observerade varierande ökning i dalkoncentrationen (medel 0% - 40%) av ciklosporin. Monitorering av ciklosporinnivån bör övervägas hos njurtransplanterade patienter som står på amlodipin och dosreducering av ciklosporin ska göras där så är lämpligt.

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

mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus och everolimus är CYP3A-substrat. Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare kan amlodipin öka exponeringen för mTOR-hämmare.

##### *Simvastatin*

Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin och simvastatin 80 mg resulterade i en ökning av exponeringen för simvastatin med 77 % jämfört med enbart simvastatin. Därför bör dosen simvastatin hos patienter som behandlas med amlodipin begränsas till 20 mg dagligen.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns begränsat med data beträffande användning av telmisartan/amlodipin hos gravida kvinnor. Djurstudier avseende reproduktionstoxicitet med telmisartan/amlodipin har inte utförts.

#### *Telmisartan*

Användning av angiotensin II-receptorantagonister rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av angiotensin II-receptorantagonister är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Studier på djur med telmisartan har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data beträffande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan dock inte uteslutas. Kontrollerade

epidemiologiska data saknas för risken med angiotensin II-receptorantagonister, men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till en alternativ antihypertensiv behandling som har en väldokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorantagonister avbrytas omedelbart och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-receptorantagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-receptorantagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### *Amlodipin*

Säkerhet för amlodipin vid human graviditet har inte fastställts.

I djurstudier observerades reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3).

### Amning

Amlodipin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3-7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn.

Eftersom ingen information beträffande användning av telmisartan under amning är tillgänglig, rekommenderas inte telmisartan/amlodipin. Alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, särskilt vid amning av nyfödd eller prematurt barn.

### Fertilitet

Data från kontrollerade kliniska studier med den fasta doskombinationen eller de individuella komponenterna saknas.

Separata reproduktionstoxiska studier med kombinationen telmisartan och amlodipin har inte utförts.

I prekliniska studier har inga effekter av telmisartan på manlig eller kvinnlig fertilitet observerats.

Reversibla biokemiska förändringar i spermies huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumkanalsblockerare. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertilitet är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Detta läkemedel har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör upplysas om att de kan uppleva biverkningar såsom synkope, somnolens, yrsel, eller vertigo under behandlingen (se avsnitt 4.8). Således rekommenderas försiktighet vid framförande av fordon eller användning av maskiner. Om patienter upplever dessa biverkningar bör de undvika möjliga farliga uppgifter såsom att framföra fordon eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är yrsel och perifert ödem. Allvarlig synkope kan sällsynt förekomma (färre än 1 fall per 1 000 patienter).

Biverkningar som tidigare rapporterats för någon av de enskilda komponenterna (telmisartan eller amlodipin) kan utgöra möjliga biverkningar även för Twynsta, även om de inte observerats i kliniska studier eller under perioden efter marknadsföringen.

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Säkerhet och tolerabilitet hos Twynsta har utvärderats i fem kontrollerade kliniska studier med över 3500 patienter, varav över 2500 fick telmisartan i kombination med amlodipin.

Biverkningarna har sorterats under rubriker med frekvens enligt följande indelning: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<b><i>Infektioner och infestationer</i></b>			
Mindre vanliga		övre luftvägsinfektioner inklusive faryngit och sinuit, urinvägsinfektioner inklusive cystit	
Sällsynta	cystit	sepsis inklusive med dödlig utgång <sup>1</sup>	
<b><i>Blodet och lymfsystemet:</i></b>			
Mindre vanliga		anemi	
Sällsynta		trombocytopeni, eosinofili	
Mycket sällsynta			leukocytopeni, trombocytopeni
<b><i>Immunsystemet:</i></b>			
Sällsynta		överkänslighet, anafylaktiska reaktioner	
Mycket sällsynta			överkänslighet
<b><i>Metabolism och nutrition:</i></b>			
Mindre vanliga		hyperkalemi	
Sällsynta		hypoglykemi (hos diabetiker)	
Mycket sällsynta			hyperglykemi

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<b>Psykiska störningar:</b>			
Mindre vanliga			humörändringar
Sällsynta	depression, ångest, sömlöshet		förvirring
<b>Centrala och perifera nervsystemet:</b>			
Vanliga	yrsel		
Mindre vanliga	somnolens, migrän, huvudvärk, parestesi		
Sällsynta	synkope, perifer neuropati, hypoestesi, dysgeusi, tremor		
Mycket sällsynta			extrapyramidala syndrom, hypertoni
<b>Ögon:</b>			
Vanliga			synstörningar (inklusive diplopi)
Mindre vanliga			nedsatt synförmåga
Sällsynta		synstörningar	
<b>Öron och balansorgan:</b>			
Mindre vanliga	vertigo		tinnitus
<b>Hjärtat:</b>			
Mindre vanliga	bradykardi, palpitationer		
Sällsynta		takykardi	
Mycket sällsynta			hjärtinfarkt, arytmier, ventrikulär takykardi, förmaksflimmer
<b>Blodkärl:</b>			
Mindre vanliga	hypotension, orthostatisk hypotension, blodvallningar		
Mycket sällsynta			vaskulit
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</b>			
Mindre vanliga	hosta	dyspné	dyspné, rinit
Mycket sällsynta	interstitiell lungsjukdom <sup>3</sup>		

<b>Organklass</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Amlodipin</b>
<b>Magtarmkanalen:</b>			
Vanliga			förändrade avföringsvanor (inklusive diarré och förstoppning)
Mindre vanliga	buksmärtor, diarré, illamående	flatulens	
Sällsynta	kräkningar, gingival hypertrofi, dyspepsi, muntorrhet	magbesvär	
Mycket sällsynta			pankreatit, gastrit
<b>Lever och gallvägar:</b>			
Sällsynta		störningar av leverfunktionen, leversjukdom <sup>2</sup>	
Mycket sällsynta			hepatit, gulsot, förhöjda leverenzzymer (oftast i samband med gallstas)
<b>Hud och subkutan vävnad:</b>			
Mindre vanliga	pruritus	hyperhidros	alopeci, purpura, hudmissfärgning, hyperhidros
Sällsynta	eksem, erytem, hudutslag	angioödem (med dödlig utgång), läkemedelsutslag, toxisk hudruption, urtikaria	
Mycket sällsynta			angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, ljuskänslighet
Ingen känd frekvens			toxisk epidermal nekrolys
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</b>			
Vanliga			svullna vrister
Mindre vanliga	artralgi, muskelspasmer (kramp i benen), myalgi		



Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
Sällsynta	ryggsmärta, smärta i extremiteterna (smärta i benen)	smärta i senor (tendinit- liknande symtom)	
<b><i>Njurar och urinvägar:</i></b>			
Mindre vanliga		nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt	miktionsrubbningar, pollakisuri
Sällsynta	nykturi		
<b><i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i></b>			
Mindre vanliga	erektil dysfunktion		gynekomasti
<b><i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i></b>			
Vanliga	Perifert ödem		
Mindre vanliga	asteni, bröstsmärta, trötthet, ödem		smärta
Sällsynta	sjukdomskänsla	influenسالiknande sjukdom	
<b><i>Undersökningar:</i></b>			
Mindre vanliga	förhöjda leverenzymmer	förhöjt blodkreatinin	viktökning, viktminskning
Sällsynta	ökad halt urinsyra i blodet	förhöjt blodkreatinfosfokinas, minskat hemoglobin	

<sup>1</sup>: händelsen kan vara ett slumpmässigt fynd eller ha samband med en idag okänd mekanism

<sup>2</sup>: de flesta fall av onormal leverfunktion/leversjukdom från erfarenhet efter marknadsintroduktion av telmisartan har inträffat hos japanska patienter. Japanska patienter har högre sannolikhet att få dessa biverkningar.

<sup>3</sup> fall av interstitiell lungsjukdom (framför allt interstitiell pneumoni och eosinofil pneumoni) har rapporterats efter marknadsintroduktion av telmisartan.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Tecken och symtom vid överdos förväntas vara i linje med förstärkta farmakologiska effekter. De mest framträdande tecknen på överdosering av telmisartan förväntas vara hypotoni och takykardi; bradykardi, yrsel, ökat serumkreatinin och akut njursvikt har också rapporterats.

Överdoser av amlodipin kan resultera i kraftig perifer vasodilatation och eventuellt reflektonisk takykardi. Uttalad och troligen förlängd systemisk hypotoni upp till och inklusive chock med dödlig utgång har rapporterats.

### Behandling

Patienten bör övervakas noga och behandlingen ska vara symtomatisk och understödjande. Behandlingen beror på tiden efter intag och symtomens allvarlighetsgrad. Föreslagna åtgärder är igångsättande av kräkningar och/eller ventrikelsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering av både telmisartan och amlodipin.

Serumelektrolyter och kreatinin ska följas ofta. Om hypotoni uppträder, ska patienten placeras i ryggläge med upphöjande av extremiteterna, och snabbt ges salt och vätskeersättning. Understödjande behandling bör sättas in.

Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalsblockad. Ventrikelsköljning kan vara värdefullt i en del fall. Hos friska frivilliga försökspersoner har administrering av aktivt kol i upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visat sig minska absorptions hastigheten av amlodipin.

Telmisartan och amlodipin elimineras ej vid hemodialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-receptorantagonister och kalciumkanalsblockerare; ATC-kod: C09DB04

Twynsta kombinerar två antihypertensiva substanser med kompletterande mekanismer för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni: telmisartan, en angiotensin II-receptorantagonist, och amlodipin, en kalciumkanalsblockerare av dihydropyridintyp.

Kombinationen av dessa substanser har en additiv antihypertensiv effekt som sänker blodtrycket i högre grad än en av komponenterna enbart.

Twynsta en gång dagligen ger effektiv och jämn sänkning av blodtrycket över 24 timmars terapeutiskt dosintervall.

### Telmisartan

Telmisartan är en oralt aktiv och specifik angiotensin II-receptor-(Typ AT1)-antagonist. Telmisartan tränger med mycket hög affinitet bort angiotensin II från dess bindningsställe på AT1-receptorernas subtyp, som svarar för de kända effekterna av angiotensin II. Telmisartan uppvisar ingen partiell agonistisk aktivitet på AT1-receptorn. Telmisartan binder selektivt till AT1-receptorn. Bindningen är långverkande. Telmisartan uppvisar ingen affinitet till andra receptorer, såsom AT2 och andra sämre karakteriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd, inte heller effekten av eventuell överstimulering av angiotensin II, vars nivåer ökar av telmisartan. Telmisartan minskar aldosteronnivåerna i plasma. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin eller blockerar jonkanaler. Telmisartan hämmar inte det angiotensinomvandlande enzymet (kininas II), vilket är det enzym som också bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon potentiering av bradykininmedierade negativa reaktioner.

Hos människor hämmar 80 mg telmisartan nästan fullständigt den ökning av blodtrycket som utlöses av angiotensin II. Hämmningen varar i mer än 24 timmar och är fortfarande mätbar i upp till 48 timmar.

Den antihypertensiva effekten inträder gradvis inom 3 timmar efter den första orala dosen telmisartan. Den maximala sänkningen av blodtrycket uppnås vanligtvis 4 till 8 veckor efter behandlingsstart och den bibehålls under långtidsbehandling.

Den antihypertensiva effekten kvarstår oförändrad under 24 timmar efter dosering och inkluderar de sista 4 timmarna före nästa dos vilket har visats med ambulatoriska blodtrycksmätningar. Detta bekräftas även av att kvoten mellan högsta och lägsta blodtrycksvärde ligger över 80 % efter doser på 40 och 80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier. Det finns en påvisbar trend mellan

dossamband och den tid det tar för det systoliska blodtrycket att återgå till nivån före behandling. I detta avseende är data beträffande det diastoliska blodtrycket motstridiga.

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. Betydelsen av läkemedlets diuretiska och natriuretiska effekt för dess hypotensiva har ännu inte klarlagts. Den antihypertensiva effekten av telmisartan är jämförbar med effekten hos läkemedel som representerar andra typer av antihypertensiva läkemedel (vilket visats i kliniska prövningar där telmisartan jämförts med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid och lisinopril).

Vid abrupt utsättning av behandling med telmisartan, återgår blodtrycket gradvis, under flera dagar, till blodtrycksnivån före behandlingen, utan några tecken på hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension").

Incidensen av torrhosta var signifikant lägre hos patienter som behandlats med telmisartan jämfört med de som fick ACE-hämmare i kliniska studier vid direkta jämförelser av de två antihypertensiva behandlingarna.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

### Amlodipin

Amlodipin hämmar inflödet av kalciumjoner och tillhör dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) och hämmar det transmembrana inflödet av kalciumjoner till glatt muskulatur i hjärta och kärl. Den antihypertensiva verkningsmekanismen hos amlodipin beror på en direkt relaxerande effekt på glatt muskulatur i kärlen, vilket leder till minskad perifer kärlresistans och blodtryck. Experimentella data tyder på att amlodipin binder till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen. Amlodipin är relativt kärlsektiv med en större effekt på glatt muskulatur i kärlen än i hjärtat.

Hos patienter med hypertoni ger dosering en gång dagligen kliniskt signifikant sänkning av blodtryck vid position i både ryggläge och stående under 24 timmars intervall. Till följd av långsamt insättande av effekt ger inte administrering av amlodipin akut hypotoni.

Hos hypertensiva patienter med normal njurfunktion resulterar terapeutiska doser av amlodipin i minskad renal kärlresistans och en ökning i glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde utan förändring av filtrationsfraktion och proteinuri.

Amlodipin har inte associerats med några negativa metaboliska effekter eller förändringar i plasmalipider och är lämpligt för användning hos patienter med astma, diabetes och gikt.

Användning hos patienter med hjärtsvikt

Kliniska studier med avseende på hemodynamik och arbetsförmåga på patienter med hjärtsvikt NYHA klass II-IV har visat att amlodipin inte leder till någon klinisk försämring av arbetsförmåga, ejektionsfraktion i vänster kammare eller klinisk symtomatologi.

En placebokontrollerad studie (PRAISE) utformad för att utvärdera patienter med hjärtsvikt NYHA klass III-IV som får digoxin, diuretika och ACE-hämmare har visat att amlodipin inte ledde till ökad risk för mortalitet eller kombinerad risk för mortalitet och morbiditet med hjärtsvikt.

I en långvarig placebokontrollerad uppföljningsstudie (PRAISE-2) på amlodipin hos patienter med hjärtsvikt NYHA III och IV utan kliniska symtom eller objektiva observationer som tydde på underliggande ischemisk sjukdom, på stabila doser av ACE-hämmare, digitalis, och diuretika, hade amlodipin ingen effekt på total kardiovaskulär mortalitet. I samma population associerades amlodipin med ett ökat antal rapporter av lungödem.

Telmisartan/amlodipin

I en 8 veckors randomiserad dubbelblind placebokontrollerad parallell gruppfactoriell multicenterstudie med 1461 patienter med mild till svår hypertoni (medelvärde sittande diastoliskt blodtryck  $\geq 95$  och  $\leq 119$  mmHg), resulterade behandling med varje kombinationsdos av Twynsta i signifikant större diastoliska och systoliska blodtryckssänkningar och högre kontrollfrekvenser jämfört med respektive komponenter vid monoterapi.

Twynsta visade dosrelaterade sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck i de terapeutiska dosintervallen  $-21,8/-16,5$  mmHg (40 mg/5 mg),  $-22,1/-18,2$  mmHg (80 mg/5 mg),  $-24,7/-20,2$  mmHg (40 mg/10 mg) och  $-26,4/-20,1$  mmHg (80 mg/10 mg). Sänkningen i diastoliskt blodtryck  $< 90$  mmHg nåddes hos 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % respektive 85,3 % av patienterna. Värdena är justerade för baslinje och land.

Den största delen av den antihypertensiva effekten uppnåddes inom 2 veckor efter påbörjad behandling. I en undergrupp med 1050 patienter med måttlig till svår hypertoni (diastoliskt blodtryck  $\geq 100$  mmHg) svarade 32,7 – 51,8 % tillfredställande på monoterapi med antingen telmisartan eller amlodipin. Den observerade genomsnittliga förändringen i systoliskt/diastoliskt blodtryck med kombinationsbehandling bestående av amlodipin 5 mg ( $-22,2/-17,2$  mmHg med 40 mg/5 mg;  $-22,5/-19,1$  mmHg med 80 mg/5 mg) var jämförbar med eller större än den som observerats med amlodipin 10 mg ( $-21,0/-17,6$  mmHg) och associerad med signifikant lägre frekvens av ödem (1,4 % med 40 mg/5 mg; 0,5 % med 80 mg/5 mg; 17,6 % med amlodipin 10 mg).

Automatisk ambulatorisk blodtrycksregistrering (ABPM) utförd i en grupp med 562 patienter bekräftade resultaten som observerats på klinik med jämn systolisk och diastolisk blodtryckssänkning under hela 24-timmarsperioden.

I en ytterligare multicenter randomiserad dubbelblind aktivt kontrollerad parallell gruppstudie behandlades totalt 1097 patienter med mild till svår hypertoni som inte var adekvat kontrollerade med amlodipin 5 mg med Twynsta (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller enbart amlodipin (5 mg eller 10 mg). Efter 8 veckors behandling var båda kombinationerna statistiskt signifikant bättre jämfört med båda doserna amlodipin som monoterapi beträffande reduktion av det systoliska och diastoliska blodtrycket ( $-13,6/-9,4$  mmHg,  $-15,0/-10,6$  mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg mot  $-6,2/-5,7$  mmHg,  $-11,1/-8,0$  mmHg med amlodipin 5 mg och 10 mg och med högre frekvens av kontroll av diastoliskt blodtryck jämfört med respektive monoterapi uppnåddes (56,7 %, 63,8 % med 40 mg/5 mg

och 80 mg/5 mg mot 42 %, 56,7 % med amlodipin 5 mg och 10 mg). Frekvenserna för ödem var signifikant lägre med 40 mg/5 mg och 80 mg/5 mg jämfört med amlodipin 10 mg (4,4 % mot 24,9 %).

I en annan multicenter randomiserad dubbelblind aktivt kontrollerad parallell gruppstudie fick totalt 947 patienter med mild till svår hypertoni som inte var adekvat kontrollerad med amlodipin 10 mg Twynsta (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller enbart amlodipin (10 mg). Efter 8 veckors behandling var båda kombinationsbehandlingarna statistiskt signifikant bättre jämfört med amlodipin som monoterapi beträffande reduktion av det diastoliska och systoliska blodtrycket (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg mot -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg) och med högre frekvens av normaliserat diastoliskt blodtryck jämfört med monoterapi uppnåddes (63,7 %, 66,5 % med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg mot 51,1 % med amlodipin 10 mg).

I två likvärdiga öppna uppföljningsstudier under lång tid som genomfördes under ytterligare 6 månader bibehölls effekten av Twynsta under studieperioden. Dessutom visades det att vissa patienter som inte fått tillräcklig effekt av Twynsta 40 mg/10 mg fick ytterligare sänkningar i blodtrycket genom att uppträda till Twynsta 80 mg/10 mg.

Den totala förekomsten av biverkningar med Twynsta i det kliniska prövningsprogrammet var låg där endast 12,7 % av de behandlade patienterna upplevde biverkningar. De vanligaste biverkningarna var perifert ödem och yrsel, se även avsnitt 4.8. De biverkningar som rapporterats överensstämde med de som framkommit från säkerhetsprofilerna hos komponenterna telmisartan och amlodipin. Inga nya eller allvarligare biverkningar observerades. Symtomen relaterade till ödem (perifert ödem, generaliserat ödem och ödem) var genomgående lägre hos patienter som fick Twynsta i jämförelse med patienter som fick amlodipin 10 mg. I studien med faktoriell design var förekomsten av ödem 1,3 % för Twynsta 40 mg/5 mg och 80 mg/5 mg, 8,8 % för Twynsta 40 mg/10 mg och 80 mg/10 mg och 18,4 % för amlodipin 10 mg. Hos patienter som inte kontrollerats med amlodipin 5 mg var förekomsten av ödem 4,4 % för 40 mg/5 mg och 80 mg/5 mg och 24,9 % för amlodipin 10 mg.

Den antihypertensiva effekten av Twynsta var likartad oavsett ålder och kön, och var likartad hos patienter med och utan diabetes.

Twynsta har inte studerats i andra patientgrupper än högt blodtryck. Telmisartan har studerats i en stor utfallsstudie på 25 620 patienter med hög kardiovaskulär risk (ONTARGET). Amlodipin har studerats på patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina och angiografiskt dokumenterad kranskärlssjukdom.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Twynsta för alla grupper av den pediatrika populationen för högt blodtryck (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Farmakokinetik för den fasta doskombinationen

Graden och omfattningen av absorptionen för Twynsta är likvärdig med biotillgängligheten för telmisartan och amlodipin när de ges som individuella tabletter.

### Absorption

Absorptionen av telmisartan är snabb men den absorberade mängden varierar. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för telmisartan är omkring 50 %. När telmisartan intas med föda minskar biotillgängligheten med en minskning av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC<sub>0-∞</sub>) med ca 6 % med 40 mg telmisartan och med ca 19 % med dosen 160 mg. Tre timmar efter dosering är plasmakoncentrationen likartad vare sig telmisartan intagits med eller utan föda.

Efter oral tillförel av terapeutiska doser absorberas amlodipin väl och maximala blodnivåer uppnås 6-12 timmar efter dosering. Absolut biotillgänglighet har uppskattats till att vara mellan 64 och 80 %. Biotillgängligheten för amlodipin påverkas inte av intag av föda.

#### Distribution

Telmisartan är höggradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Distributionsvolymen för telmisartan vid steady state ( $V_{dss}$ ) är ungefär 500 liter

Distributionsvolymen för amlodipin är ungefär 21 l/kg. *In vitro*-studier har visat att ungefär 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner hos patienter med högt blodtryck.

#### Metabolism

Telmisartan metaboliseras genom konjugering till glukuroniden av moderssubstanten. Ingen farmakologisk aktivitet har visats för konjugatet.

Amlodipin metaboliseras i hög grad (cirka 90 %) till inaktiva metaboliter i levern.

#### Eliminering

Telmisartan karaktäriseras av en farmakokinetik med bioexponentiell nedbrytning med en terminal eliminationshalveringstid på > 20 timmar. Maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) och, i mindre utsträckning, ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC) ökar oproportionerligt med dosen. Det finns inga tecken på kliniskt relevant ackumulering av telmisartan givet i rekommenderad dos. Plasmakoncentrationerna var högre hos kvinnor än hos män, utan någon relevant påverkan på effekten.

Efter oral (och intravenös) tillförel eliminerar telmisartan nästan uteslutande via faeces, huvudsakligen som oförändrad substans. Den kumulativa utsöndringen i urin är <1 % av dosen. Total plasmaclearance ( $Cl_{tot}$ ) är hög (cirka 1 000 ml/min) jämfört med det hepatiske blodflödet (cirka 1 500 ml/min).

Amlodipin eliminerar bifasiskt från plasma, med en slutlig halveringstid för eliminationsfasen på cirka 30 till 50 timmar vid dosering en gång dagligen. Plasmanivån vid steady-state uppnås efter kontinuerlig tillförel under 7-8 dagar. Tio procent av ursprungligt amlodipin och 60 % av amlodipinmetaboliterna utsöndras i urinen.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Minskningen i AUC är liten för telmisartan och förväntas inte leda till en minskad terapeutisk effekt. Det finns inget linjärt samband mellan dos och plasmanivå.  $C_{max}$  och, till en mindre grad, AUC ökar disproportionaliteten vid doser som är högre än 40 mg.

Amlodipin uppvisar linjär farmakokinetik.

#### Pediatrik population (under 18 års ålder)

Inga farmakokinetiska data är tillgängliga för barn.

#### Kön

Skillnader i plasmakoncentrationen av telmisartan har observerats, där  $C_{max}$  och AUC är ungefär 3 respektive 2 gånger högre hos kvinnor jämfört med hos män.

### Äldre

Farmakokinetiken för telmisartan skiljer sig inte åt hos äldre och yngre patienter. Tiden till maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likvärdig hos äldre och yngre patienter. Hos äldre patienter finns en tendens till minskat clearance för amlodipin vilket resulterar i ökad AUC-nivå och halveringstid för eliminationsfasen.

### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild till måttlig och svår nedsättning av njurfunktionen observerades fördubblade plasmakoncentrationer av telmisartan. Hos patienter med njurinsufficiens som genomgick dialys var emellertid plasmakoncentrationerna lägre. Telmisartan binds till hög grad till plasmaproteiner hos njurinsufficianta personer och kan inte elimineras via dialys. Halveringstiden för eliminationsfasen för amlodipin förändras inte hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken för amlodipin påverkas inte signifikant av nedsatt njurfunktion.

### Nedsatt leverfunktion

I farmakokinetiska studier av patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökning av absolut biotillgänglighet upp till nästan 100 %. Halveringstiden för eliminationsfasen är inte förändrad hos patienter med leverfunktionsnedsättning. Patienter med leverinsufficiens har ett minskat clearance av amlodipin vilket resulterar i öknings av AUC med cirka 40-60 %.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Eftersom de icke-kliniska toxikologiska profilerna för telmisartan och amlodipin inte är överlappande förväntades ingen förvärrad toxicitet för kombinationen. Detta har bekräftats i en subkronisk (13-veckors) toxikologisk studie på råttor, där dosnivåer på 3,2/0,8, 10/2,5 och 40/10 mg/kg telmisartan och amlodipin testades.

Prekliniska data som finns tillgängliga för komponenterna av denna fasta doskombination finns rapporterade nedan.

### Telmisartan

I prekliniska säkerhetsstudier såg man att doser som ger en exponering som är jämförbar med kliniskt terapeutiska dosnivåer orsakade en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit), förändringar i renal hemodynamik (ökat blodurea och kreatinin), samt förhöjt serumkalium hos normotensiva djur. Hos hundar observerades renal tubulär dilatation och atrofi. Skador på magslemhinnan (erosion, sår eller inflammation) noterades också hos råttor och hundar. Dessa farmakologiskt medierade biverkningar, kända från prekliniska studier med både ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister, kunde motverkas med oral tillförsel av koksaltlösning. Hos båda arterna observerades ökad reninaktivitet i plasma och hypertrofi/hyperplasi i de renala juxtaglomerulära cellerna. Dessa förändringar, även en klasseffekt av ACE-hämmare och andra angiotensin II-receptorantagonister, verkar inte ha någon klinisk signifikans. Inga tydliga bevis på teratogen effekt har observerats, men vid toxiska dosnivåer av telmisartan observerades en effekt på den postnatale utvecklingen hos avkomman såsom lägre kroppsvikt och fördröjning till att öppna ögonen.

Det finns inga tecken på mutagenicitet och relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier och inga tecken på carcinogenicitet hos råttor och mus.

## Amlodipin

### *Reproduktionstoxikologi*

Reproduktionsstudier på råtta och mus har visat försenad nedkomst, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman vid doser som är runt 50 gånger högre än den maximala rekommenderade dosen för människa baserat på mg/kg.

### *Nedsatt fertilitet*

Det observerades ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med oralt med amlodipinmaleat (hanar under 64 dagar och honor under 14 dagar före parning) vid doser upp till 10 mg amlodipin/kg/dag (ungefär 8 gånger\* maximal rekommenderad humandos av 10 mg/dag baserat på mg/m<sup>2</sup>).

I en annan studie på råtta, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbar med den humana dosen baserad på mg/kg, sågs minskade nivåer av follikelstimulerande hormon och testosteron i plasma, samt en minskning av spermadensitet och av antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

### *Karcinogenes, mutagenes*

Inga tecken på karcinogenicitet kunde konstateras hos råtta och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råtta två\* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råtta. Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivåer.

\*Beräknat på en patientvikt på 50 kg.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Briljantblått FCF (E 133)  
Järnoxid svart (E 172)  
Järnoxid gul (E 172)  
Magnesiumstearat  
Majsstärkelse  
Meglumin  
Mikrokristallin cellulosa  
Povidon K25  
Pregelatiniserad stärkelse (beredd från majsstärkelse)  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år



#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Ta endast tablettorna ur blistret strax före administrering.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/aluminium blisterförpackningar (PA/Al/PVC/Al) i en kartong innehållande 14, 28, 56, 98 tabletter, eller aluminium/aluminium perforerade endosblisterförpackningar (PA/Al/PVC/Al) i en kartong innehållande 30 x 1, 90 x 1 tabletter och multiförpackningar innehållande 360 (4 förpackningar med 90 x 1) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-552216 Ingeheim am Rhein  
Tyskland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 7 oktober 2010  
Datum för den senaste förnyelsen: 20 augusti 2015

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

### Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje tablett innehåller 337,28 mg sorbitol (E420).

Varje tablett innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Blåa och vita ovala tvåskiktstabletter med ingraverad produktkod A3 på den ena sidan och företagets logo på det vita skiktet.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna:

#### Tilläggsbehandling

Twynsta 80 mg/5 mg är avsedd för patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av Twynsta 40 mg/5 mg amlodipin.

#### Ersättningsbehandling

Vuxna patienter som tar telmisartan och amlodipin tabletter var för sig, kan istället erhålla Twynsta tabletter innehållande samma motsvarande doser.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad dos av detta läkemedel är en tablett dagligen.

Den maximalt rekommenderade dosen är Twynsta 80 mg/10 mg, en tablett dagligen. Detta läkemedel är avsett för långtidsbehandling.

Administrering av amlodipin tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjös rekommenderas inte då biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i en ökad blodtryckssänkande effekt (se avsnitt 4.5).

#### Tilläggsbehandling

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter kan ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat med Twynsta 40 mg/5 mg.

Individuell dositering av komponenterna (dvs amlodipin och telmisartan) rekommenderas före byte till en fast kombination. När man anser det kliniskt lämpligt kan ett direkt byte från monoterapi till fast kombination övervägas.

Patienter som behandlas med 10 mg amlodipin som upplever dosbegränsande biverkningar såsom ödem, kan byta till Twynsta 40 mg/5 mg en gång dagligen, vilket minskar amlodipindosen utan att minska den övergripande förväntade antihypertensiva effekten.

#### Ersättningsterapi

Patienter som får telmisartan och amlodipin som separata tabletter kan istället få Twynsta tabletter innehållande samma dos av komponenterna i en tablett en gång dagligen.

#### Äldre (> 65 år)

Ingen justering av dosen är nödvändig hos äldre patienter. Begränsad information finns tillgänglig för patientgruppen äldre.

Normala doser av amlodipin rekommenderas till äldre, men ökning av dosen ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

#### Nedsatt njurfunktion

Det finns begränsad erfarenhet hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller hemodialys. Iakttag försiktighet vid användning av telmisartan/amlodipin hos dessa patienter eftersom amlodipin och telmisartan inte är dialyserbara (se även avsnitt 4.4).

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttlig nedsatt njurfunktion.

#### Nedsatt leverfunktion

Twynsta är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Försiktighet skall iakttagas då telmisartan/amlodipin ges till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. Dosen av telmisartan bör inte överstiga 40 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för telmisartan/amlodipin till barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Twynsta kan tas med eller utan mat. Twynsta bör tas tillsammans med vätska.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot dihydropyridinderivat, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitten 4.4 och 4.6)
- Hinder i gallvägarna eller gravt nedsatt leverfunktion
- Chock (även kardiogen chock)
- Hindrande av utflöde från vänster kammare (t ex höggradig aortastenos)
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt

Samtidig användning av telmisartan/amlodipin och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bör inte sättas in under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig bör patienter som planerar graviditet byta till en alternativ antihypertensiv behandling som har en väldokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorantagonister avbrytas omedelbart och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

### Nedsatt leverfunktion

Telmisartan elimineras huvudsakligen via gallan. Hos patienter med hinder i gallvägarna eller leverinsufficiens kan minskad clearance förväntas.

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion; dosrekommendationer inte har fastställts. Behandling med amlodipin ska därför inledas i den lägre delen av dosintervallet och ges med försiktighet, både vid initial behandling och när dosen ökas.

Telmisartan/amlodipin bör därför användas med försiktighet till dessa patienter.

### Renovaskulär hypertoni

Det finns en ökad risk för svår hypotoni och njurinsufficiens när patienter med bilateral njurartärstenos eller artärstenos med en kvarvarande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS).

### Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

När telmisartan/amlodipin används till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas regelbundna kontroller av nivåer i serum av kalium och kreatinin. Det finns ingen erfarenhet av administrering av telmisartan/amlodipin till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation.

Telmisartan och amlodipin är inte dialyserbara.

### Intravaskulär hypovolemi

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi pga till exempel höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Sådana tillstånd bör åtgärdas före administrering av telmisartan. Om hypotoni inträffar med telmisartan/amlodipin ska patienten placeras i ryggläge och om nödvändigt ges intravenös infusion av vanlig saltlösning. Behandlingen kan fortsätta när blodtrycket har stabiliserats.

### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

#### Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-aldosteron-systemet

Hos patienter vars kärltonus och njurfunktion huvudsakligen beror av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t ex patienter med svår kronisk hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med läkemedel som påverkar detta system förknippats med akut hypotoni, hyperazotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.8).

#### Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med telmisartan rekommenderas därför inte.

#### Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andra vasodilaterande läkemedel bör särskild försiktighet iaktas hos patienter med stenos i aorta- eller mitralisklaffen, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### Instabil angina pectoris, akut hjärtinfarkt

Det finns inga data som stödjer användning av telmisartan/amlodipin vid instabil angina pectoris och under eller inom en månad efter en hjärtinfarkt.

#### Patienter med hjärtsvikt

I en placebokontrollerad långtidsstudie av amlodipin hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA klass III och klass IV) var den rapporterade incidensen av lungödem högre i gruppen som behandlades med amlodipin än i placebogruppen (se avsnitt 5.1). Patienter med hjärtsvikt ska därför behandlas med försiktighet.

Kalciumkanalsblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med kronisk hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

#### Diabetespatienter som behandlas med insulin eller diabetesläkemedel

Hos dessa patienter kan hypoglykemi inträffa under telmisartanbehandling. Lämplig blodglukosövervakning bör därför övervägas för dessa patienter. En dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas vid behov.

#### Hyperkalemi:

Användning av läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan orsaka hyperkalemi.

Hyperkalemi kan vara fatal hos äldre, hos patienter med njurinsufficiens, hos diabetespatienter, hos patienter som får samtidig behandling med andra läkemedel som kan öka kaliumnivåerna, och/eller hos patienter med samtidiga händelser.

Innan samtidig användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet övervägs, ska nytta-risk-kvoten utvärderas.

De huvudsakliga riskfaktorerna för hyperkalemi som bör beaktas är:

- Diabetes mellitus, njursvikt, ålder (>70 år)
- Kombination av ett eller flera andra läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet och/eller kaliumsupplement. Läkemedel eller terapeutiska klasser av läkemedel som kan utlösa hyperkalemi är saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-läkemedel inklusive COX-2-hämmare), heparin, immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim.
- Samtidiga händelser, särskilt dehydrering, akut hjärtinkompensation, metabolisk acidosis, försämrad njurfunktion, plötslig försämring av njursjukdom (t ex infektionssjukdomar), cellskada (t ex akut ischemi i arm eller ben, rhabdomyolys, långvarigt trauma).

Serumkalium ska följas noggrant hos dessa patienter (se avsnitt 4.5).

#### Äldre patienter

Ökningen av amlodipindosen ska ske med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### Sorbitol:

Detta läkemedel innehåller 337,28 mg sorbitol per tablett.

Sorbitol är en källa till fruktos. Twynsta rekommenderas inte till patienter med hereditär fruktosintolerans.

#### Övrigt

Som med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom kunna resultera i en hjärtinfarkt eller stroke.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktioner mellan de två komponenterna i dessa fasta doskombinationer har observerats i kliniska studier.

#### Interaktioner förknippade med kombinationen

Inga studier av läkemedelsinteraktioner har utförts.

#### Att ta hänsyn till vid samtidig användning

##### *Andra antihypertensiva läkemedel*

Den blodtryckssänkande effekten av telmisartan/amlodipin kan öka vid samtidig behandling med andra antihypertensiva läkemedel.

##### *Läkemedel med blodtryckssänkande potential*

Baserat på deras farmakologiska egenskaper kan det förväntas att följande läkemedel kan potentiella den hypotensiva effekterna av alla antihypertensiva läkemedel inklusive detta läkemedel: t ex baklofen, amifostin, neuroleptika eller antidepressiva läkemedel. Dessutom kan ortostatisk hypotoni förvärras av alkohol.

##### *Kortikosteroider (systemisk tillförsel)*

Minskad antihypertensiv effekt.

## Interaktioner förknippade med telmisartan

### Samtidig användning rekommenderas inte

#### *Kaliumsparande diuretika eller kaliumsupplement*

Angiotensin II-receptorantagonister, såsom telmisartan, förstärker kaliumförlusten som induceras av diuretika. Kaliumsparande diuretika t ex spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumsupplement eller saltersättningar som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Om samtidig användning är indicerad pga dokumenterad hypokalemi, ska användning ske med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

#### *Litium*

Reversibel ökning av litiumkoncentrationen i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig tillförsel av litium och ACE-hämmare, och med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive telmisartan. Om användning av kombinationen är nödvändig, rekommenderas noggrann uppföljning av serumnivåer av litium.

#### *Andra antihypertensiva läkemedel verkande på renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)*

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

### Samtidig användning kräver försiktighet

#### *Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel*

NSAID (dvs acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID) kan minska den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorantagonister.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av angiotensin II-receptorantagonister och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, eventuellt inklusive akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter ska vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter att behandlingen har påbörjats och med jämna mellanrum därefter.

#### *Ramipril*

I en studie ökade  $AUC_{0-24}$  och  $C_{max}$  av ramipril och ramiprilat upp till 2,5 gånger vid samtidig användning av telmisartan och ramipril. Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd.

### Samtidig användning att ta hänsyn till

#### *Digoxin*

När telmisartan gavs samtidigt med digoxin, observerades en ökning av maximal plasmakoncentration (median 49 %) samt för dalvärde (median 20 %) av digoxin. Vid insättning, justering eller utsättning av telmisartan ska digoxinnivåerna monitoreras så att de bibehålls inom det terapeutiska området.

## Interaktioner förknippade med amlodipin

### Samtidig användning kräver försiktighet

#### *Hämmare av CYP3A4*

Samtidig användning av amlodipin och starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, antimykotika i azolgruppen, makrolider såsom erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller

diltiazem) kan ge upphov till signifikant ökning av amlodipinexponering vilket leder till en ökad risk för hypotoni. Den kliniska betydelsen av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjustering kan därför vara nödvändig.

#### *Inducerare av CYP3A4*

Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig mediciner, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, hypericum perforatum).

#### *Dantrolen (infusion)*

Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter administrering av verapamil och intravenöst dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi bör samtidig administrering av kalciumkanalsblockerare, såsom amlodipin, undvikas till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

#### *Grapefrukt och grapefruktjuice*

Administrering av Twynsta med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan vara förhöjd hos vissa patienter vilket leder till ökade blodtrycksänkande effekter.

#### Att ta hänsyn till vid samtidig behandling

##### *Takrolimus*

Det finns en risk att nivåerna av takrolimus ökar i blodet om det ges samtidigt med amlodipin men den farmakokinetiska mekanismen bakom denna interaktion är inte helt klarlagd. För att undvika toxicitet av takrolimus krävs monitorering av nivåerna av takrolimus i blodet hos patienter som samtidigt behandlas med amlodipin. När så är lämpligt ska dosjustering av takrolimus ske.

##### *Ciklosporin*

Inga interaktionsstudier har genomförts med ciklosporin och amlodipin hos friska frivilliga eller i andra grupper förutom hos njurtransplanterade patienter, där man observerade varierande ökning i dalkoncentrationen (medel 0% - 40%) av ciklosporin. Monitorering av ciklosporinnivån bör övervägas hos njurtransplanterade patienter som står på amlodipin och dosreducering av ciklosporin ska göras där så är lämpligt.

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

mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus och everolimus är CYP3A-substrat. Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare kan amlodipin öka exponeringen för mTOR-hämmare.

##### *Simvastatin*

Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin och simvastatin 80 mg resulterade i en ökning av exponeringen för simvastatin med 77 % jämfört med enbart simvastatin. Därför bör dosen simvastatin hos patienter som behandlas med amlodipin begränsas till 20 mg dagligen.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns begränsat med data beträffande användning av telmisartan/amlodipin hos gravida kvinnor. Djurstudier avseende reproduktionstoxicitet med telmisartan/amlodipin har inte utförts.



## *Telmisartan*

Användning av angiotensin II-receptorantagonister rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av angiotensin II-receptorantagonister är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Studier på djur med telmisartan har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data beträffande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan dock inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för risken med angiotensin II-receptorantagonister, men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till en alternativ antihypertensiv behandling som har en väldokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorantagonister avbrytas omedelbart och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-receptorantagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-receptorantagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

## *Amlodipin*

Säkerhet för amlodipin vid human graviditet har inte fastställts.

I djurstudier observerades reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3).

## Amning

Amlodipin utsöndras i bröstmjölks hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3-7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn.

Eftersom ingen information beträffande användning av telmisartan under amning är tillgänglig, rekommenderas inte telmisartan/amlodipin. Alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, särskilt vid amning av nyfödd eller prematurt barn.

## Fertilitet

Data från kontrollerade kliniska studier med den fasta doskombinationen eller de individuella komponenterna saknas.

Separata reproduktionstoxiska studier med kombinationen telmisartan och amlodipin har inte utförts. I prekliniska studier har inga effekter av telmisartan på manlig eller kvinnlig fertilitet observerats.

Reversibla biokemiska förändringar i spermiums huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumkanalsblockerare. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertilitet är otillräckliga. I en studie på råtta sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Detta läkemedel har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör upplysas om att de kan uppleva biverkningar såsom synkope, somnolens, yrsel, eller vertigo under

behandlingen (se avsnitt 4.8). Således rekommenderas försiktighet vid framförande av fordon eller användning av maskiner. Om patienter upplever dessa biverkningar bör de undvika möjliga farliga uppgifter såsom att framföra fordon eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är yrsel och perifert ödem. Allvarlig synkope kan sällsynt förekomma (färre än 1 fall per 1 000 patienter).

Biverkningar som tidigare rapporterats för någon av de enskilda komponenterna (telmisartan eller amlodipin) kan utgöra möjliga biverkningar även för Twynsta, även om de inte observerats i kliniska studier eller under perioden efter marknadsföringen.

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Säkerhet och tolerabilitet hos Twynsta har utvärderats i fem kontrollerade kliniska studier med över 3500 patienter, varav över 2500 fick telmisartan i kombination med amlodipin.

Biverkningarna har sorterats under rubriker med frekvens enligt följande indelning: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta  $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<b><i>Infektioner och infestationer</i></b>			
Mindre vanliga		övre luftvägsinfektioner inklusive faryngit och sinuit, urinvägsinfektioner inklusive cystit	
Sällsynta	cystit	sepsis inklusive med dödlig utgång <sup>1</sup>	
<b><i>Blodet och lymfsystemet:</i></b>			
Mindre vanliga		anemi	
Sällsynta		trombocytopeni, eosinofili	
Mycket sällsynta			leukocytopeni, trombocytopeni
<b><i>Immunsystemet:</i></b>			
Sällsynta		överkänslighet, anafylaktiska reaktioner	
Mycket sällsynta			överkänslighet
<b><i>Metabolism och nutrition:</i></b>			
Mindre vanliga		hyperkalemi	

<b>Organklass</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Amlodipin</b>
Sällsynta		hypoglykemi (hos diabetiker)	
Mycket sällsynta			hyperglykemi
<b>Psykiska störningar:</b>			
Mindre vanliga			humörändringar
Sällsynta	depression, ångest, sömlöshet		förvirring
<b>Centrala och perifera nervsystemet:</b>			
Vanliga	yrsel		
Mindre vanliga	somnolens, migrän, huvudvärk, parestesi		
Sällsynta	synkope, perifer neuropati, hypoestesi, dysgeusi, tremor		
Mycket sällsynta			extrapyramidala syndrom, hypertoni
<b>Ögon:</b>			
Vanliga			synstörningar (inklusive diplopi)
Mindre vanliga			nedsatt synförmåga
Sällsynta		synstörningar	
<b>Öron och balansorgan:</b>			
Mindre vanliga	vertigo		tinnitus
<b>Hjärtat:</b>			
Mindre vanliga	bradykardi, palpitationer		
Sällsynta		takykardi	
Mycket sällsynta			hjärtinfarkt, arytmier, ventrikulär takykardi, förmaksflimmer
<b>Blodkärl:</b>			
Mindre vanliga	hypotension, orthostatisk hypotension, blodvallningar		
Mycket sällsynta			vaskulit

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</b>			
Mindre vanliga	hosta	dyspné	dyspné, rinit
Mycket sällsynta	interstitiell lungsjukdom <sup>3</sup>		
<b>Magtarmkanalen:</b>			
Vanliga			förändrade avföringsvanor (inklusive diarré och förstoppning)
Mindre vanliga	buksmärton, diarré, illamående	flatulens	
Sällsynta	kräkningar, gingival hypertrofi, dyspepsi, muntorrhet	magbesvär	
Mycket sällsynta			pankreatit, gastrit
<b>Lever och gallvägar:</b>			
Sällsynta		störningar av leverfunktionen, leversjukdom <sup>2</sup>	
Mycket sällsynta			hepatit, gulsot, förhöjda leverenzymmer (oftast i samband med gallstas)
<b>Hud och subkutan vävnad:</b>			
Mindre vanliga	pruritus	hyperhidros	alopeci, purpura, hudmissfärgning, hyperhidros
Sällsynta	eksem, erytem, hudutslag	angioödem (med dödlig utgång), läkemedelsutslag, toxisk hudruption, urtikaria	
Mycket sällsynta			angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, ljuskänslighet
Ingen känd frekvens			toxisk epidermal nekrolys
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</b>			
Vanliga			svullna vrister

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
Mindre vanliga	artralgi, muskelspasmer (kramp i benen), myalgi		
Sällsynta	ryggsmärta, smärta i extremiteterna (smärta i benen)	smärta i senor (tendinit- liknande symtom)	
<b><i>Njurar och urinvägar:</i></b>			
Mindre vanliga		nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt	miktionsrubbningar, pollakisuri
Sällsynta	nykturi		
<b><i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i></b>			
Mindre vanliga	erektil dysfunktion		gynekomasti
<b><i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i></b>			
Vanliga	Perifert ödem		
Mindre vanliga	asteni, bröstsmärta, trötthet, ödem		smärta
Sällsynta	sjukdomskänsla	influenسالiknande sjukdom	
<b><i>Undersökningar:</i></b>			
Mindre vanliga	förhöjda leverenzymmer	förhöjt blodkreatinin	viktökning, viktminskning
Sällsynta	ökad halt urinsyra i blodet	förhöjt blodkreatinfosfokinas, minskat hemoglobin	

<sup>1</sup>: händelsen kan vara ett slumpmässigt fynd eller ha samband med en idag okänd mekanism

<sup>2</sup>: de flesta fall av onormal leverfunktion/leversjukdom från erfarenhet efter marknadsintroduktion av telmisartan har inträffat hos japanska patienter. Japanska patienter har högre sannolikhet att få dessa biverkningar.

<sup>3</sup> fall av interstitiell lungsjukdom (framför allt interstitiell pneumoni och eosinofil pneumoni) har rapporterats efter marknadsintroduktion av telmisartan.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Tecken och symtom vid överdos förväntas vara i linje med förstärkta farmakologiska effekter. De mest framträdande tecknen på överdosering av telmisartan förväntas vara hypotoni och takykardi; bradykardi, yrsel, ökat serumkreatinin och akut njursvikt har också rapporterats.

Överdoser av amlodipin kan resultera i kraftig perifer vasodilatation och eventuellt reflektonisk takykardi. Uttalad och troligen förlängd systemisk hypotoni upp till och inklusive chock med dödlig utgång har rapporterats.

### Behandling

Patienten bör övervakas noga och behandlingen ska vara symtomatisk och understödande.

Behandlingen beror på tiden efter intag och symtomens allvarlighetsgrad. Föreslagna åtgärder är igångsättande av kräkningar och/eller ventrikelsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering av både telmisartan och amlodipin.

Serumelektrolyter och kreatinin ska följas ofta. Om hypotoni uppträder, ska patienten placeras i ryggläge med upphöjande av extremiteterna, och snabbt ges salt och vätskeersättning. Understödjande behandling bör sättas in.

Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalsblockad.

Ventrikelsköljning kan vara värdefullt i en del fall. Hos friska frivilliga försökspersoner har administrering av aktivt kol i upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visat sig minska absorptions hastigheten av amlodipin.

Telmisartan och amlodipin elimineras ej vid hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-receptorantagonister och kalciumkanalsblockerare; ATC-kod: C09DB04

Twynsta kombinerar två antihypertensiva substanser med kompletterande mekanismer för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni: telmisartan, en angiotensin II-receptorantagonist, och amlodipin, en kalciumkanalsblockerare av dihydropyridintyp.

Kombinationen av dessa substanser har en additiv antihypertensiv effekt som sänker blodtrycket i högre grad än en av komponenterna enbart.

Twynsta en gång dagligen ger effektiv och jämn sänkning av blodtrycket över 24 timmars terapeutiskt dosintervall.

### Telmisartan

Telmisartan är en oralt aktiv och specifik angiotensin II-receptor-(Typ AT1)-antagonist. Telmisartan tränger med mycket hög affinitet bort angiotensin II från dess bindningsställe på AT1-receptorernas subtyp, som svarar för de kända effekterna av angiotensin II. Telmisartan uppvisar ingen partiell agonistisk aktivitet på AT1-receptorn. Telmisartan binder selektivt till AT1-receptorn. Bindningen är långverkande. Telmisartan uppvisar ingen affinitet till andra receptorer, såsom AT2 och andra sämre karakteriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd, inte heller effekten av eventuell överstimulering av angiotensin II, vars nivåer ökar av telmisartan. Telmisartan minskar aldosteronnivåerna i plasma. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin eller blockerar jonkanaler. Telmisartan hämmar inte det angiotensinomvandlande enzymet (kininas II), vilket är det enzym som också bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon potentiering av bradykininmedierade negativa reaktioner.

Hos människor hämmar 80 mg telmisartan nästan fullständigt den ökning av blodtrycket som utlöses av angiotensin II. Hämmningen varar i mer än 24 timmar och är fortfarande mätbar i upp till 48 timmar.

Den antihypertensiva effekten inträder gradvis inom 3 timmar efter den första orala dosen telmisartan. Den maximala sänkningen av blodtrycket uppnås vanligtvis 4 till 8 veckor efter behandlingsstart och den bibehålls under långtidsbehandling.

Den antihypertensiva effekten kvarstår oförändrad under 24 timmar efter dosering och inkluderar de sista 4 timmarna före nästa dos vilket har visats med ambulatoriska blodtrycksmätningar. Detta bekräftas även av att kvoten mellan högsta och lägsta blodtrycksvärde ligger över 80 % efter doser på 40 och 80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier. Det finns en påvisbar trend mellan dossamband och den tid det tar för det systoliska blodtrycket att återgå till nivån före behandling. I detta avseende är data beträffande det diastoliska blodtrycket motstridiga.

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. Betydelsen av läkemedlets diuretiska och natriuretiska effekt för dess hypotensiva har ännu inte klarlagts. Den antihypertensiva effekten av telmisartan är jämförbar med effekten hos läkemedel som representerar andra typer av antihypertensiva läkemedel (vilket visats i kliniska prövningar där telmisartan jämförts med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid och lisinopril).

Vid abrupt utsättning av behandling med telmisartan, återgår blodtrycket gradvis, under flera dagar, till blodtrycksnivån före behandlingen, utan några tecken på hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension").

Incidensen av torrhosta var signifikant lägre hos patienter som behandlats med telmisartan jämfört med de som fick ACE-hämmare i kliniska studier vid direkta jämförelser av de två antihypertensiva behandlingarna.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

### Amlodipin

Amlodipin hämmar inflödet av kalciumjoner och tillhör dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) och hämmar det transmembrana inflödet av kalciumjoner till glatt muskulatur i hjärta och kärl. Den antihypertensiva verkningsmekanismen hos amlodipin beror

på en direkt relaxerande effekt på glatt muskulatur i kärlen, vilket leder till minskad perifer kärlresistans och blodtryck. Experimentella data tyder på att amlodipin binder till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen. Amlodipin är relativt kärlsektiv med en större effekt på glatt muskulatur i kärlen än i hjärtat.

Hos patienter med hypertoni ger dosering en gång dagligen kliniskt signifikant sänkning av blodtryck vid position i både rygggläge och stående under 24 timmars intervall. Till följd av långsamt insättande av effekt ger inte administrering av amlodipin akut hypotoni.

Hos hypertensiva patienter med normal njurfunktion resulterar terapeutiska doser av amlodipin i minskad renal kärlresistans och en ökning i glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde utan förändring av filtrationsfraktion och proteinuri.

Amlodipin har inte associerats med några negativa metaboliska effekter eller förändringar i plasmalipider och är lämpligt för användning hos patienter med astma, diabetes och gikt.

Användning hos patienter med hjärtsvikt

Kliniska studier med avseende på hemodynamik och arbetsförmåga på patienter med hjärtsvikt NYHA klass II-IV har visat att amlodipin inte leder till någon klinisk försämring av arbetsförmåga, ejektionsfraktion i vänster kammare eller klinisk symtomatologi.

En placebokontrollerad studie (PRAISE) utformad för att utvärdera patienter med hjärtsvikt NYHA klass III-IV som får digoxin, diuretika och ACE-hämmare har visat att amlodipin inte ledde till ökad risk för mortalitet eller kombinerad risk för mortalitet och morbiditet med hjärtsvikt.

I en långvarig placebokontrollerad uppföljningsstudie (PRAISE-2) på amlodipin hos patienter med hjärtsvikt NYHA III och IV utan kliniska symtom eller objektiva observationer som tydde på underliggande ischemisk sjukdom, på stabila doser av ACE-hämmare, digitalis, och diuretika, hade amlodipin ingen effekt på total kardiovaskulär mortalitet. I samma population associerades amlodipin med ett ökat antal rapporter av lungödem.

Telmisartan/amlodipin

I en 8 veckors randomiserad dubbelblind placebokontrollerad parallell gruppfactoriell multicenterstudie med 1461 patienter med mild till svår hypertoni (medelvärde sittande diastoliskt blodtryck  $\geq 95$  och  $\leq 119$  mmHg), resulterade behandling med varje kombinationsdos av Twynsta i signifikant större diastoliska och systoliska blodtryckssänkningar och högre kontrollfrekvenser jämfört med respektive komponenter vid monoterapi.

Twynsta visade dosrelaterade sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck i de terapeutiska dosintervallen  $-21,8/-16,5$  mmHg (40 mg/5 mg),  $-22,1/-18,2$  mmHg (80 mg/5 mg),  $-24,7/-20,2$  mmHg (40 mg/10 mg) och  $-26,4/-20,1$  mmHg (80 mg/10 mg). Sänkningen i diastoliskt blodtryck  $< 90$  mmHg nåddes hos 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % respektive 85,3 % av patienterna. Värdena är justerade för baslinje och land.

Den största delen av den antihypertensiva effekten uppnåddes inom 2 veckor efter påbörjad behandling. I en undergrupp med 1050 patienter med måttlig till svår hypertoni (diastoliskt blodtryck  $\geq 100$  mmHg) svarade 32,7 – 51,8 % tillfredsställande på monoterapi med antingen telmisartan eller amlodipin. Den observerade genomsnittliga förändringen i systoliskt/diastoliskt blodtryck med kombinationsbehandling bestående av amlodipin 5 mg ( $-22,2/-17,2$  mmHg med 40 mg/5 mg;  $-22,5/-19,1$  mmHg med 80 mg/5 mg) var jämförbar med eller större än den som observerats med amlodipin 10 mg ( $-21,0/-17,6$  mmHg) och associerad med signifikant lägre frekvens av ödem (1,4 % med 40 mg/5 mg; 0,5 % med 80 mg/5 mg; 17,6 % med amlodipin 10 mg).



Automatisk ambulatorisk blodtrycksregistrering (ABPM) utförd i en grupp med 562 patienter bekräftade resultaten som observerats på klinik med jämn systolisk och diastolisk blodtrycksänkning under hela 24-timmarsperioden.

I en ytterligare multicenter randomiserad dubbelblind aktivt kontrollerad parallell gruppstudie behandlades totalt 1097 patienter med mild till svår hypertoni som inte var adekvat kontrollerade med amlodipin 5 mg med Twynsta (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller enbart amlodipin (5 mg eller 10 mg). Efter 8 veckors behandling var båda kombinationerna statistiskt signifikant bättre jämfört med båda doserna amlodipin som monoterapi beträffande reduktion av det systoliska och diastoliska blodtrycket (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg mot -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg och 10 mg och med högre frekvens av kontroll av diastoliskt blodtryck jämfört med respektive monoterapi uppnåddes (56,7 %, 63,8 % med 40 mg/5 mg och 80 mg/5 mg mot 42 %, 56,7 % med amlodipin 5 mg och 10 mg). Frekvenserna för ödem var signifikant lägre med 40 mg/5 mg och 80 mg/5 mg jämfört med amlodipin 10 mg (4,4 % mot 24,9 %).

I en annan multicenter randomiserad dubbelblind aktivt kontrollerad parallell gruppstudie fick totalt 947 patienter med mild till svår hypertoni som inte var adekvat kontrollerad med amlodipin 10 mg Twynsta (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller enbart amlodipin (10 mg). Efter 8 veckors behandling var båda kombinationsbehandlingarna statistiskt signifikant bättre jämfört med amlodipin som monoterapi beträffande reduktion av det diastoliska och systoliska blodtrycket (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg mot -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg) och med högre frekvens av normaliserat diastoliskt blodtryck jämfört med monoterapi uppnåddes (63,7 %, 66,5 % med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg mot 51,1 % med amlodipin 10 mg).

I två likvärdiga öppna uppföljningsstudier under lång tid som genomfördes under ytterligare 6 månader bibehölls effekten av Twynsta under studieperioden. Dessutom visades det att vissa patienter som inte fått tillräcklig effekt av Twynsta 40 mg/10 mg fick ytterligare sänkningar i blodtrycket genom att uppträda till Twynsta 80 mg/10 mg.

Den totala förekomsten av biverkningar med Twynsta i det kliniska prövningsprogrammet var låg där endast 12,7 % av de behandlade patienterna upplevde biverkningar. De vanligaste biverkningarna var perifert ödem och yrsel, se även avsnitt 4.8. De biverkningar som rapporterats överensstämde med de som framkommit från säkerhetsprofilerna hos komponenterna telmisartan och amlodipin. Inga nya eller allvarigare biverkningar observerades. Symtomen relaterade till ödem (perifert ödem, generaliserat ödem och ödem) var genomgående lägre hos patienter som fick Twynsta i jämförelse med patienter som fick amlodipin 10 mg. I studien med faktoriell design var förekomsten av ödem 1,3 % för Twynsta 40 mg/5 mg och 80 mg/5 mg, 8,8 % för Twynsta 40 mg/10 mg och 80 mg/10 mg och 18,4 % för amlodipin 10 mg. Hos patienter som inte kontrollerats med amlodipin 5 mg var förekomsten av ödem 4,4 % för 40 mg/5 mg och 80 mg/5 mg och 24,9 % för amlodipin 10 mg.

Den antihypertensiva effekten av Twynsta var likartad oavsett ålder och kön, och var likartad hos patienter med och utan diabetes.

Twynsta har inte studerats i andra patientgrupper än högt blodtryck. Telmisartan har studerats i en stor utfallsstudie på 25 620 patienter med hög kardiovaskulär risk (ONTARGET). Amlodipin har studerats på patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina och angiografiskt dokumenterad kranskärlssjukdom.

### Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Twynsta för alla grupper av den pediatriiska populationen för högt blodtryck (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Farmakokinetik för den fasta doskombinationen

Graden och omfattningen av absorptionen för Twynsta är likvärdig med biotillgängligheten för telmisartan och amlodipin när de ges som individuella tabletter.

### Absorption

Absorptionen av telmisartan är snabb men den absorberade mängden varierar. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för telmisartan är omkring 50 %. När telmisartan intas med föda minskar biotillgängligheten med en minskning av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC<sub>0-∞</sub>) med ca 6 % med 40 mg telmisartan och med ca 19 % med dosen 160 mg. Tre timmar efter dosering är plasmakoncentrationen likartad vare sig telmisartan intas med eller utan föda.

Efter oral tillförsel av terapeutiska doser absorberas amlodipin väl och maximala blodnivåer uppnås 6-12 timmar efter dosering. Absolut biotillgänglighet har uppskattats till att vara mellan 64 och 80 %. Biotillgängligheten för amlodipin påverkas inte av intag av föda.

### Distribution

Telmisartan är höggradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Distributionsvolymen för telmisartan vid steady state (V<sub>dss</sub>) är ungefär 500 liter

Distributionsvolymen för amlodipin är ungefär 21 l/kg. *In vitro*-studier har visat att ungefär 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner hos patienter med högt blodtryck.

### Metabolism

Telmisartan metaboliseras genom konjugering till glukuroniden av moderssubstansen. Ingen farmakologisk aktivitet har visats för konjugatet.

Amlodipin metaboliseras i hög grad (cirka 90 %) till inaktiva metaboliter i levern.

### Eliminering

Telmisartan karaktäriseras av en farmakokinetik med bioexponentiell nedbrytning med en terminal eliminationshalveringstid på > 20 timmar. Maximal plasmakoncentration (C<sub>max</sub>) och, i mindre utsträckning, ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC) ökar oproportionerligt med dosen. Det finns inga tecken på kliniskt relevant ackumulering av telmisartan givet i rekommenderad dos. Plasmakoncentrationerna var högre hos kvinnor än hos män, utan någon relevant påverkan på effekten.

Efter oral (och intravenös) tillförsel elimineras telmisartan nästan uteslutande via faeces, huvudsakligen som oförändrad substans. Den kumulativa utsöndringen i urin är <1 % av dosen. Total plasmaclearance (Cl<sub>tot</sub>) är hög (cirka 1 000 ml/min) jämfört med det hepatiska blodflödet (cirka 1 500 ml/min).

Amlodipin elimineras bifasiskt från plasma, med en slutlig halveringstid för eliminationsfasen på cirka 30 till 50 timmar vid dosering en gång dagligen. Plasmanivån vid steady-state uppnås efter kontinuerlig tillförsel under 7-8 dagar. Tio procent av ursprungligt amlodipin och 60 % av amlodipinmetaboliterna utsöndras i urinen.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Minskningen i AUC är liten för telmisartan och förväntas inte leda till en minskad terapeutisk effekt. Det finns inget linjärt samband mellan dos och plasmanivå.  $C_{\max}$  och, till en mindre grad, AUC ökar disproportionaliteten vid doser som är högre än 40 mg.

Amlodipin uppvisar linjär farmakokinetik.

### Pediatrik population (under 18 års ålder)

Inga farmakokinetiska data är tillgängliga för barn.

### Kön

Skillnader i plasmakoncentrationen av telmisartan har observerats, där  $C_{\max}$  och AUC är ungefär 3 respektive 2 gånger högre hos kvinnor jämfört med hos män.

### Äldre

Farmakokinetiken för telmisartan skiljer sig inte åt hos äldre och yngre patienter. Tiden till maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likvärdig hos äldre och yngre patienter. Hos äldre patienter finns en tendens till minskat clearance för amlodipin vilket resulterar i ökad AUC-nivå och halveringstid för eliminationsfasen.

### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild till måttlig och svår nedsättning av njurfunktionen observerades fördubblade plasmakoncentrationer av telmisartan. Hos patienter med njurinsufficiens som genomgick dialys var emellertid plasmakoncentrationerna lägre. Telmisartan binds till hög grad till plasmaproteiner hos njurinsufficianta personer och kan inte elimineras via dialys. Halveringstiden för eliminationsfasen för amlodipin förändras inte hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken för amlodipin påverkas inte signifikant av nedsatt njurfunktion.

### Nedsatt leverfunktion

I farmakokinetiska studier av patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökning av absolut biotillgänglighet upp till nästan 100 %. Halveringstiden för eliminationsfasen är inte förändrad hos patienter med leverfunktionsnedsättning. Patienter med leverinsufficiens har ett minskat clearance av amlodipin vilket resulterar i öknings av AUC med cirka 40-60 %.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Eftersom de icke-kliniska toxikologiska profilerna för telmisartan och amlodipin inte är överlappande förväntades ingen förvärrad toxicitet för kombinationen. Detta har bekräftats i en subkronisk (13-veckors) toxikologisk studie på råttor, där dosnivåer på 3,2/0,8, 10/2,5 och 40/10 mg/kg telmisartan och amlodipin testades.

Prekliniska data som finns tillgängliga för komponenterna av denna fasta doskombination finns rapporterade nedan.

### Telmisartan

I prekliniska säkerhetsstudier såg man att doser som ger en exponering som är jämförbar med kliniskt terapeutiska dosnivåer orsakade en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), förändringar i renal hemodynamik (ökat blodurea och kreatinin), samt förhöjt serumkalium hos normotensiva djur. Hos hundar observerades renal tubulär dilatation och atrofi. Skador på magslemhinnan (erosion, sår eller inflammation) noterades också hos råttor och hundar. Dessa farmakologiskt medierade biverkningar, kända från prekliniska studier med både ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister, kunde motverkas med oral tillförsel av koksaltlösning. Hos båda arterna observerades ökad reninaktivitet i plasma och hypertrofi/hyperplasi i de renala juxtaglomerulära cellerna. Dessa förändringar, även en klasseffekt av ACE-hämmare och andra angiotensin II-receptorantagonister, verkar inte ha någon klinisk signifikans. Inga tydliga bevis på teratogen effekt har observerats, men vid toxiska dosnivåer av telmisartan observerades en effekt på den postnatale utvecklingen hos avkomman såsom lägre kroppsvikt och fördröjning till att öppna ögonen. Det finns inga tecken på mutagenicitet och relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier och inga tecken på carcinogenicitet hos råtta och mus.

### Amlodipin

#### *Reproduktionstoxikologi*

Reproduktionsstudier på råtta och mus har visat försenad nedkomst, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman vid doser som är runt 50 gånger högre än den maximala rekommenderade dosen för människa baserat på mg/kg.

#### *Nedsatt fertilitet*

Det observerades ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med oralt med amlodipinmaleat (hanar under 64 dagar och honor under 14 dagar före parning) vid doser upp till 10 mg amlodipin/kg/dag (ungefär 8 gånger\* maximal rekommenderad humandos av 10 mg/dag baserat på  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

I en annan studie på råtta, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbar med den humana dosen baserad på mg/kg, sågs minskade nivåer av follikelstimulerande hormon och testosteron i plasma, samt en minskning av spermadensitet och av antalet mogna spermatider och Sertoliceller.

#### *Karcinogenes, mutagenes*

Inga tecken på karcinogenicitet kunde konstateras hos råtta och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råtta två\* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råtta.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivåer.

\*Beräknat på en patientvikt på 50 kg.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Briljantblått FCF (E 133)  
Järnoxid svart (E 172)  
Järnoxid gul (E 172)  
Magnesiumstearat  
Majsstärkelse  
Meglumin  
Mikrokristallin cellulosa  
Povidon K25  
Pregelatiniserad stärkelse (beredd från majsstärkelse)  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Ta endast tablettorna ur blistret strax före administrering.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/aluminium blisterförpackningar (PA/Al/PVC/Al) i en kartong innehållande 14, 28, 56, 98 tabletter, eller aluminium/aluminium perforerade endosblisterförpackningar (PA/Al/PVC/Al) i en kartong innehållande 30 x 1, 90 x 1 tabletter och multiförpackningar innehållande 360 (4 förpackningar med 90 x 1) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-552216 Ingeheim am Rhein  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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 tablets)  
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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 7 oktober 2010  
Datum för den senaste förnyelsen: 20 augusti 2015

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

### Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje tablett innehåller 337,28 mg sorbitol (E420).

Varje tablett innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Blåa och vita ovala tvåskiktstabletter med ingraverad produktkod A4 på den ena sidan och företagets logo på det vita skiktet.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna:

#### Tilläggsbehandling

Twynsta 80 mg/10 mg är avsedd för patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av enbart Twynsta 40 mg/10 mg eller Twynsta 80 mg/5 mg.

#### Ersättningsbehandling

Vuxna patienter som tar telmisartan och amlodipin tabletter var för sig, kan istället erhålla Twynsta tabletter innehållande samma motsvarande doser.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad dos av Twynsta är en tablett dagligen.

Den maximalt rekommenderade dosen är en tablett med 80 mg telmisartan/10 mg amlodipin dagligen. Detta läkemedel är avsett för långtidsbehandling.

Administrering av amlodipin tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjös rekommenderas inte då biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i en ökad blodtryckssänkande effekt (se avsnitt 4.5).

#### Tilläggsbehandling

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter kan ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat med Twynsta 40 mg/10 mg eller 80 mg/5 mg.

Individuell dositering av komponenterna (dvs amlodipin och telmisartan) rekommenderas före byte till en fast kombination. När man anser det kliniskt lämpligt kan ett direkt byte från monoterapi till fast kombination övervägas.

Patienter som behandlas med 10 mg amlodipin som upplever dosbegränsande biverkningar såsom ödem, kan byta till Twynsta 40 mg/5 mg en gång dagligen, vilket minskar amlodipindosen utan att minska den övergripande förväntade antihypertensiva effekten.

#### Ersättningsterapi

Patienter som får telmisartan och amlodipin som separata tabletter kan istället få Twynsta tabletter innehållande samma dos av komponenterna i en tablett en gång dagligen.

#### Äldre (> 65 år)

Ingen justering av dosen är nödvändig hos äldre patienter. Begränsad information finns tillgänglig för patientgruppen äldre äldre.

Normala doser av amlodipin rekommenderas till äldre, men ökning av dosen ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

#### Nedsatt njurfunktion

Det finns begränsad erfarenhet hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller hemodialys. Iakttag försiktighet vid användning av Twynsta hos dessa patienter eftersom amlodipin och telmisartan inte är dialyserbara (se även avsnitt 4.4).

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttlig nedsatt njurfunktion.

#### Nedsatt leverfunktion

Twynsta är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Försiktighet skall iakttagas då telmisartan/amlodipin ges till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. Dosen av telmisartan bör inte överstiga 40 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för telmisartan/amlodipin till barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Twynsta kan tas med eller utan mat. Twynsta bör tas tillsammans med vätska.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot dihydropyridinderivat, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitten 4.4 och 4.6)
- Hinder i gallvägarna eller gravt nedsatt leverfunktion
- Chock (även kardiogen chock)
- Hindrande av utflöde från vänster kammare (t ex höggradig aortastenos)
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt

Samtidig användning av telmisartan/amlodipin och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (se avsnitt 4.5 och 5.1).



## 4.4 Varningar och försiktighet

### Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bör inte sättas in under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig bör patienter som planerar graviditet byta till en alternativ antihypertensiv behandling som har en väldokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorantagonister avbrytas omedelbart och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

### Nedsatt leverfunktion

Telmisartan elimineras huvudsakligen via gallan. Hos patienter med hinder i gallvägarna eller leverinsufficiens kan minskad clearance förväntas.

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion; dosrekommendationer inte har fastställts. Behandling med amlodipin ska därför inledas i den lägre delen av dosintervallet och ges med försiktighet, både vid initial behandling och när dosen ökas.

Telmisartan/amlodipin bör därför användas med försiktighet till dessa patienter.

### Renovaskulär hypertoni

Det finns en ökad risk för svår hypotoni och njurinsufficiens när patienter med bilateral njurartärstenos eller artärstenos med en kvarvarande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS).

### Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

När telmisartan/amlodipin används till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas regelbundna kontroller av nivåer i serum av kalium och kreatinin. Det finns ingen erfarenhet av administrering av telmisartan/amlodipin till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation.

Telmisartan och amlodipin är inte dialyserbara.

### Intravaskulär hypovolemi

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi pga till exempel höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Sådana tillstånd bör åtgärdas före administrering av telmisartan. Om hypotoni inträffar med telmisartan/amlodipin ska patienten placeras i ryggläge och om nödvändigt ges intravenös infusion av vanlig saltlösning. Behandlingen kan fortsätta när blodtrycket har stabiliserats.

### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

#### Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-aldosteron-systemet

Hos patienter vars kärltonus och njurfunktion huvudsakligen beror av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t ex patienter med svår kronisk hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med läkemedel som påverkar detta system förknippats med akut hypotoni, hyperazotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.8).

#### Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med telmisartan rekommenderas därför inte.

#### Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andra vasodilaterande läkemedel bör särskild försiktighet iaktas hos patienter med stenos i aorta- eller mitralisklaffen, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### Instabil angina pectoris, akut hjärtinfarkt

Det finns inga data som stödjer användning av telmisartan/amlodipin vid instabil angina pectoris och under eller inom en månad efter en hjärtinfarkt.

#### Patienter med hjärtsvikt

I en placebokontrollerad långtidsstudie av amlodipin hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA klass III och klass IV) var den rapporterade incidensen av lungödem högre i gruppen som behandlades med amlodipin än i placebogruppen (se avsnitt 5.1). Patienter med hjärtsvikt ska därför behandlas med försiktighet.

Kalciumkanalsblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med kronisk hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

#### Diabetespatienter som behandlas med insulin eller diabetesläkemedel

Hos dessa patienter kan hypoglykemi inträffa under telmisartanbehandling. Lämplig blodglukosövervakning bör därför övervägas för dessa patienter. En dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas vid behov.

#### Hyperkalemi:

Användning av läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan orsaka hyperkalemi.

Hyperkalemi kan vara fatal hos äldre, hos patienter med njurinsufficiens, hos diabetespatienter, hos patienter som får samtidig behandling med andra läkemedel som kan öka kaliumnivåerna, och/eller hos patienter med samtidiga händelser.

Innan samtidig användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet övervägs, ska nytta-risk-kvoten utvärderas.

De huvudsakliga riskfaktorerna för hyperkalemi som bör beaktas är:

- Diabetes mellitus, njursvikt, ålder (>70 år)
- Kombination av ett eller flera andra läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet och/eller kaliumsupplement. Läkemedel eller terapeutiska klasser av läkemedel som kan utlösa hyperkalemi är saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-läkemedel inklusive COX-2-hämmare), heparin, immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim.
- Samtidiga händelser, särskilt dehydrering, akut hjärtinkompensation, metabolisk acidosis, försämrad njurfunktion, plötslig försämring av njursjukdom (t ex infektionssjukdomar), cellskada (t ex akut ischemi i arm eller ben, rhabdomyolys, långvarigt trauma).

Serumkalium ska följas noggrant hos dessa patienter (se avsnitt 4.5).

#### Äldre patienter

Ökningen av amlodipindosen ska ske med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### Sorbitol:

Detta läkemedel innehåller 337,28 mg sorbitol per tablett.

Sorbitol är en källa till fruktos. Twynsta rekommenderas inte till patienter med hereditär fruktosintolerans.

#### Övrigt

Som med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom kunna resultera i en hjärtinfarkt eller stroke.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktioner mellan de två komponenterna i dessa fasta doskombinationer har observerats i kliniska studier.

#### Interaktioner förknippade med kombinationen

Inga studier av läkemedelsinteraktioner har utförts.

#### Att ta hänsyn till vid samtidig användning

##### *Andra antihypertensiva läkemedel*

Den blodtryckssänkande effekten av telmisartan/amlodipin kan öka vid samtidig behandling med andra antihypertensiva läkemedel.

##### *Läkemedel med blodtryckssänkande potential*

Baserat på deras farmakologiska egenskaper kan det förväntas att följande läkemedel kan potentiella den hypotensiva effekten av alla antihypertensiva läkemedel inklusive detta läkemedel: t ex baklofen, amifostin, neuroleptika eller antidepressiva läkemedel. Dessutom kan ortostatisk hypotoni förvärras av alkohol.

##### *Kortikosteroider (systemisk tillförsel)*

Minskad antihypertensiv effekt.

## Interaktioner förknippade med telmisartan

### Samtidig användning rekommenderas inte

#### *Kaliumsparande diuretika eller kaliumsupplement*

Angiotensin II-receptorantagonister, såsom telmisartan, förstärker kaliumförlusten som induceras av diuretika. Kaliumsparande diuretika t ex spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumsupplement eller saltersättningar som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Om samtidig användning är indicerad pga dokumenterad hypokalemi, ska användning ske med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

#### *Litium*

Reversibel ökning av litiumkoncentrationen i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig tillförsel av litium och ACE-hämmare, och med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive telmisartan. Om användning av kombinationen är nödvändig, rekommenderas noggrann uppföljning av serumnivåer av litium.

#### *Andra antihypertensiva läkemedel verkande på renin-angiotensin- aldosteron-systemet (RAAS)*

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

### Samtidig användning kräver försiktighet

#### *Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel*

NSAID (dvs acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID) kan minska den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorantagonister.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av angiotensin II-receptorantagonister och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, eventuellt inklusive akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter ska vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter att behandlingen har påbörjats och med jämna mellanrum därefter.

#### *Ramipril*

I en studie ökade  $AUC_{0-24}$  och  $C_{max}$  av ramipril och ramiprilat upp till 2,5 gånger vid samtidig användning av telmisartan och ramipril. Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd.

### Samtidig användning att ta hänsyn till

#### *Digoxin*

När telmisartan gavs samtidigt med digoxin, observerades en ökning av maximal plasmakoncentration (median 49 %) samt för dalvärde (median 20 %) av digoxin. Vid insättning, justering eller utsättning av telmisartan ska digoxinnivåerna monitoreras så att de bibehålls inom det terapeutiska området.

## Interaktioner förknippade med amlodipin

### Samtidig användning kräver försiktighet

#### *Hämmare av CYP3A4*

Samtidig användning av amlodipin och starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, antimykotika i azolgruppen, makrolider såsom erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller

diltiazem) kan ge upphov till signifikant ökning av amlodipinexponering vilket leder till en ökad risk för hypotoni. Den kliniska betydelsen av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjustering kan därför vara nödvändig.

#### *Inducerare av CYP3A4*

Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig medicinerings, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, hypericum perforatum).

#### *Dantrolen (infusion)*

Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter administrering av verapamil och intravenöst dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi bör samtidig administrering av kalciumkanalsblockerare, såsom amlodipin, undvikas till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

#### *Grapefrukt och grapefruktjuice*

Administrering av Twynsta med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan vara förhöjd hos vissa patienter vilket leder till ökade blodtrycksänkande effekter.

#### Att ta hänsyn till vid samtidig behandling

##### *Takrolimus*

Det finns en risk att nivåerna av takrolimus ökar i blodet om det ges samtidigt med amlodipin men den farmakokinetiska mekanismen bakom denna interaktion är inte helt klarlagd. För att undvika toxicitet av takrolimus krävs monitorering av nivåerna av takrolimus i blodet hos patienter som samtidigt behandlas med amlodipin. När så är lämpligt ska dosjustering av takrolimus ske.

##### *Ciklosporin*

Inga interaktionsstudier har genomförts med ciklosporin och amlodipin hos friska frivilliga eller i andra grupper förutom hos njurtransplanterade patienter, där man observerade varierande ökning i dalkoncentrationen (medel 0% - 40%) av ciklosporin. Monitorering av ciklosporinnivån bör övervägas hos njurtransplanterade patienter som står på amlodipin och dosreducering av ciklosporin ska göras där så är lämpligt.

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

mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus och everolimus är CYP3A-substrat. Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare kan amlodipin öka exponeringen för mTOR-hämmare.

##### *Simvastatin*

Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin och simvastatin 80 mg resulterade i en ökning av exponeringen för simvastatin med 77 % jämfört med enbart simvastatin. Därför bör dosen simvastatin hos patienter som behandlas med amlodipin begränsas till 20 mg dagligen.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns begränsat med data beträffande användning av telmisartan/amlodipin hos gravida kvinnor. Djurstudier avseende reproduktionstoxicitet med telmisartan/amlodipin har inte utförts.

## *Telmisartan*

Användning av angiotensin II-receptorantagonister rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av angiotensin II-receptorantagonister är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Studier på djur med telmisartan har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data beträffande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan dock inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för risken med angiotensin II-receptorantagonister, men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till en alternativ antihypertensiv behandling som har en väldokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorantagonister avbrytas omedelbart och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-receptorantagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-receptorantagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

## *Amlodipin*

Säkerhet för amlodipin vid human graviditet har inte fastställts.

I djurstudier observerades reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3).

### Amning

Amlodipin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3-7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn.

Eftersom ingen information beträffande användning av telmisartan under amning är tillgänglig, rekommenderas inte telmisartan/amlodipin. Alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, särskilt vid amning av nyfödd eller prematurt barn.

### Fertilitet

Data från kontrollerade kliniska studier med den fasta doskombinationen eller de individuella komponenterna saknas.

Separata reproduktionstoxiska studier med kombinationen telmisartan och amlodipin har inte utförts. I prekliniska studier har inga effekter av telmisartan på manlig eller kvinnlig fertilitet observerats.

Reversibla biokemiska förändringar i spermies huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumkanalsblockerare. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertilitet är otillräckliga. I en studie på råtta sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Detta läkemedel har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör upplysas om att de kan uppleva biverkningar såsom synkope, somnolens, yrsel, eller vertigo under

behandlingen (se avsnitt 4.8). Således rekommenderas försiktighet vid framförande av fordon eller användning av maskiner. Om patienter upplever dessa biverkningar bör de undvika möjliga farliga uppgifter såsom att framföra fordon eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är yrsel och perifert ödem. Allvarlig synkope kan sällsynt förekomma (färre än 1 fall per 1 000 patienter).

Biverkningar som tidigare rapporterats för någon av de enskilda komponenterna (telmisartan eller amlodipin) kan utgöra möjliga biverkningar även för Twynsta, även om de inte observerats i kliniska studier eller under perioden efter marknadsföringen.

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Säkerhet och tolerabilitet hos Twynsta har utvärderats i fem kontrollerade kliniska studier med över 3500 patienter, varav över 2500 fick telmisartan i kombination med amlodipin.

Biverkningarna har sorterats under rubriker med frekvens enligt följande indelning: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<b><i>Infektioner och infestationer</i></b>			
Mindre vanliga		övre luftvägsinfektioner inklusive faryngit och sinuit, urinvägsinfektioner inklusive cystit	
Sällsynta	cystit	sepsis inklusive med dödlig utgång <sup>1</sup>	
<b><i>Blodet och lymfsystemet:</i></b>			
Mindre vanliga		anemi	
Sällsynta		trombocytopeni, eosinofili	
Mycket sällsynta			leukocytopeni, trombocytopeni
<b><i>Immunsystemet:</i></b>			
Sällsynta		överkänslighet, anafylaktiska reaktioner	
Mycket sällsynta			överkänslighet
<b><i>Metabolism och nutrition:</i></b>			
Mindre vanliga		hyperkalemi	
Sällsynta		hypoglykemi (hos	

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
		diabetiker)	
Mycket sällsynta			hyperglykemi
<b>Psykiska störningar:</b>			
Mindre vanliga			humörändringar
Sällsynta	depression, ångest, sömlöshet		förvirring
<b>Centrala och perifera nervsystemet:</b>			
Vanliga	yrsel		
Mindre vanliga	somnolens, migrän, huvudvärk, parestesi		
Sällsynta	synkope, perifer neuropati, hypoestesi, dysgeusi, tremor		
Mycket sällsynta			extrapyramidala syndrom, hypertoni
<b>Ögon:</b>			
Vanliga			synstörningar (inklusive diplopi)
Mindre vanliga			nedsatt synförmåga
Sällsynta		synstörningar	
<b>Öron och balansorgan:</b>			
Mindre vanliga	vertigo		tinnitus
<b>Hjärtat:</b>			
Mindre vanliga	bradykardi, palpitationer		
Sällsynta		takykardi	
Mycket sällsynta			hjärtinfarkt, arytmier, ventrikulär takykardi, förmaksflimmer
<b>Blodkärl:</b>			
Mindre vanliga	hypotension, orthostatisk hypotension, blodvallningar		
Mycket sällsynta			vaskulit
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</b>			
Mindre vanliga	hosta	dyspné	dyspné, rinit



<b>Organklass</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Amlodipin</b>
Mycket sällsynta	interstitiell lungsjukdom <sup>3</sup>		
<b>Magtarmkanalen:</b>			
Vanliga			förändrade avföringsvanor (inklusive diarré och förstoppning)
Mindre vanliga	buksmärta, diarre, illamående	flatulens	
Sällsynta	kräkningar, gingival hypertrofi, dyspepsi, muntorrhet	magbesvär	
Mycket sällsynta			pankreatit, gastrit
<b>Lever och gallvägar:</b>			
Sällsynta		störningar av leverfunktionen, leversjukdom <sup>2</sup>	
Mycket sällsynta			hepatit, gulsot, förhöjda leverenzymmer (oftast i samband med gallstas)
<b>Hud och subkutan vävnad:</b>			
Mindre vanliga	pruritus	hyperhidros	alopeci, purpura, hudmissfärgning, hyperhidros
Sällsynta	eksem, erytem, hudutslag	angioödem (med dödlig utgång), läkemedelsutslag, toxisk hudruption, urtikaria	
Mycket sällsynta			angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, ljuskänslighet
Ingen känd frekvens			toxisk epidermal nekrolys
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</b>			
Vanliga			svullna vrister
Mindre vanliga	artralgi,		

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
	muskel spasmer (kramp i benen), myalgi		
Sällsynta	ryggsmärta, smärta i extremiteterna (smärta i benen)	smärta i senor (tendinit- liknande symtom)	
<b><i>Njurar och urinvägar:</i></b>			
Mindre vanliga		nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt	miktionsrubbingar, pollakisuri
Sällsynta	nykturi		
<b><i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i></b>			
Mindre vanliga	erektil dysfunktion		gynekomasti
<b><i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i></b>			
Vanliga	Perifert ödem		
Mindre vanliga	asteni, bröstsmärta, trötthet, ödem		smärta
Sällsynta	sjukdomskänsla	influenzaliknande sjukdom	
<b><i>Undersökningar:</i></b>			
Mindre vanliga	förhöjda leverenzymmer	förhöjt blodkreatinin	viktökning, viktninskning
Sällsynta	ökad halt urinsyra i blodet	förhöjt blodkreatinfosfokinas, minskat hemoglobin	

<sup>1</sup>: händelsen kan vara ett slumpmässigt fynd eller ha samband med en idag okänd mekanism

<sup>2</sup>: de flesta fall av onormal leverfunktion/leversjukdom från erfarenhet efter marknadsintroduktion av telmisartan har inträffat hos japanska patienter. Japanska patienter har högre sannolikhet att få dessa biverkningar.

<sup>3</sup> fall av interstitiell lungsjukdom (framför allt interstitiell pneumoni och eosinofil pneumoni) har rapporterats efter marknadsintroduktion av telmisartan.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Tecken och symtom vid överdos förväntas vara i linje med förstärkta farmakologiska effekter. De mest framträdande tecknen på överdosering av telmisartan förväntas vara hypotoni och takykardi; bradykardi, yrsel, ökat serumkreatinin och akut njursvikt har också rapporterats.

Överdoser av amlodipin kan resultera i kraftig perifer vasodilatation och eventuellt reflektonisk takykardi. Uttalad och troligen förlängd systemisk hypotoni upp till och inklusive chock med dödlig utgång har rapporterats.

### Behandling

Patienten bör övervakas noga och behandlingen ska vara symtomatisk och understödande.

Behandlingen beror på tiden efter intag och symtomens allvarlighetsgrad. Föreslagna åtgärder är igångsättande av kräkningar och/eller ventrikelsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering av både telmisartan och amlodipin.

Serumelektrolyter och kreatinin ska följas ofta. Om hypotoni uppträder, ska patienten placeras i ryggläge med upphöjande av extremiteterna, och snabbt ges salt och vätskeersättning. Understödjande behandling bör sättas in.

Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalsblockad.

Ventrikelsköljning kan vara värdefullt i en del fall. Hos friska frivilliga försökspersoner har administrering av aktivt kol i upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visat sig minska absorptions hastigheten av amlodipin.

Telmisartan och amlodipin elimineras ej vid hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-receptorantagonister och kalciumkanalsblockerare; ATC-kod: C09DB04

Twynsta kombinerar två antihypertensiva substanser med kompletterande mekanismer för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni: telmisartan, en angiotensin II-receptorantagonist, och amlodipin, en kalciumkanalsblockerare av dihydropyridintyp.

Kombinationen av dessa substanser har en additiv antihypertensiv effekt som sänker blodtrycket i högre grad än en av komponenterna enbart.

Twynsta en gång dagligen ger effektiv och jämn sänkning av blodtrycket över 24 timmars terapeutiskt dosintervall.

### Telmisartan

Telmisartan är en oralt aktiv och specifik angiotensin II-receptor-(Typ AT1)-antagonist. Telmisartan tränger med mycket hög affinitet bort angiotensin II från dess bindningsställe på AT1-receptorernas subtyp, som svarar för de kända effekterna av angiotensin II. Telmisartan uppvisar ingen partiell agonistisk aktivitet på AT1-receptorn. Telmisartan binder selektivt till AT1-receptorn. Bindningen är långverkande. Telmisartan uppvisar ingen affinitet till andra receptorer, såsom AT2 och andra sämre karakteriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd, inte heller effekten av eventuell överstimulering av angiotensin II, vars nivåer ökar av telmisartan. Telmisartan minskar aldosteronnivåerna i plasma. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin eller blockerar jonkanaler. Telmisartan hämmar inte det angiotensinomvandlande enzymet (kininas II), vilket är det enzym som också bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon potentiering av bradykininmedierade negativa reaktioner.

Hos människor hämmar 80 mg telmisartan nästan fullständigt den ökning av blodtrycket som utlöses av angiotensin II. Hämmningen varar i mer än 24 timmar och är fortfarande mätbar i upp till 48 timmar.

Den antihypertensiva effekten inträder gradvis inom 3 timmar efter den första orala dosen telmisartan. Den maximala sänkningen av blodtrycket uppnås vanligtvis 4 till 8 veckor efter behandlingsstart och den bibehålls under långtidsbehandling.

Den antihypertensiva effekten kvarstår oförändrad under 24 timmar efter dosering och inkluderar de sista 4 timmarna före nästa dos vilket har visats med ambulatoriska blodtrycksmätningar. Detta bekräftas även av att kvoten mellan högsta och lägsta blodtrycksvärde ligger över 80 % efter doser på 40 och 80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier. Det finns en påvisbar trend mellan dossamband och den tid det tar för det systoliska blodtrycket att återgå till nivån före behandling. I detta avseende är data beträffande det diastoliska blodtrycket motstridiga.

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. Betydelsen av läkemedlets diuretiska och natriuretiska effekt för dess hypotensiva har ännu inte klarlagts. Den antihypertensiva effekten av telmisartan är jämförbar med effekten hos läkemedel som representerar andra typer av antihypertensiva läkemedel (vilket visats i kliniska prövningar där telmisartan jämförts med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid och lisinopril).

Vid abrupt utsättning av behandling med telmisartan, återgår blodtrycket gradvis, under flera dagar, till blodtrycksnivån före behandlingen, utan några tecken på hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension").

Incidensen av torrhosta var signifikant lägre hos patienter som behandlats med telmisartan jämfört med de som fick ACE-hämmare i kliniska studier vid direkta jämförelser av de två antihypertensiva behandlingarna.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

### Amlodipin

Amlodipin hämmar inflödet av kalciumjoner och tillhör dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) och hämmar det transmembrana inflödet av kalciumjoner till glatt muskulatur i hjärta och kärl. Den antihypertensiva verkningsmekanismen hos amlodipin beror

på en direkt relaxerande effekt på glatt muskulatur i kärlen, vilket leder till minskad perifer kärlresistans och blodtryck. Experimentella data tyder på att amlodipin binder till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen. Amlodipin är relativt kärlsektiv med en större effekt på glatt muskulatur i kärlen än i hjärtat.

Hos patienter med hypertoni ger dosering en gång dagligen kliniskt signifikant sänkning av blodtryck vid position i både rygggläge och stående under 24 timmars intervall. Till följd av långsamt insättande av effekt ger inte administrering av amlodipin akut hypotoni.

Hos hypertensiva patienter med normal njurfunktion resulterar terapeutiska doser av amlodipin i minskad renal kärlresistans och en ökning i glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde utan förändring av filtrationsfraktion och proteinuri.

Amlodipin har inte associerats med några negativa metaboliska effekter eller förändringar i plasmalipider och är lämpligt för användning hos patienter med astma, diabetes och gikt.

Användning hos patienter med hjärtsvikt

Kliniska studier med avseende på hemodynamik och arbetsförmåga på patienter med hjärtsvikt NYHA klass II-IV har visat att amlodipin inte leder till någon klinisk försämring av arbetsförmåga, ejektionsfraktion i vänster kammare eller klinisk symtomatologi.

En placebokontrollerad studie (PRAISE) utformad för att utvärdera patienter med hjärtsvikt NYHA klass III-IV som får digoxin, diuretika och ACE-hämmare har visat att amlodipin inte ledde till ökad risk för mortalitet eller kombinerad risk för mortalitet och morbiditet med hjärtsvikt.

I en långvarig placebokontrollerad uppföljningsstudie (PRAISE-2) på amlodipin hos patienter med hjärtsvikt NYHA III och IV utan kliniska symtom eller objektiva observationer som tydde på underliggande ischemisk sjukdom, på stabila doser av ACE-hämmare, digitalis, och diuretika, hade amlodipin ingen effekt på total kardiovaskulär mortalitet. I samma population associerades amlodipin med ett ökat antal rapporter av lungödem.

Telmisartan/amlodipin

I en 8 veckors randomiserad dubbelblind placebokontrollerad parallell gruppfactoriell multicenterstudie med 1461 patienter med mild till svår hypertoni (medelvärde sittande diastoliskt blodtryck  $\geq 95$  och  $\leq 119$  mmHg), resulterade behandling med varje kombinationsdos av Twynsta i signifikant större diastoliska och systoliska blodtryckssänkningar och högre kontrollfrekvenser jämfört med respektive komponenter vid monoterapi.

Twynsta visade dosrelaterade sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck i de terapeutiska dosintervallen  $-21,8/-16,5$  mmHg (40 mg/5 mg),  $-22,1/-18,2$  mmHg (80 mg/5 mg),  $-24,7/-20,2$  mmHg (40 mg/10 mg) och  $-26,4/-20,1$  mmHg (80 mg/10 mg). Sänkningen i diastoliskt blodtryck  $< 90$  mmHg nåddes hos 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % respektive 85,3 % av patienterna. Värdena är justerade för baslinje och land.

Den största delen av den antihypertensiva effekten uppnåddes inom 2 veckor efter påbörjad behandling. I en undergrupp med 1050 patienter med måttlig till svår hypertoni (diastoliskt blodtryck  $\geq 100$  mmHg) svarade 32,7 – 51,8 % tillfredställande på monoterapi med antingen telmisartan eller amlodipin. Den observerade genomsnittliga förändringen i systoliskt/diastoliskt blodtryck med kombinationsbehandling bestående av amlodipin 5 mg ( $-22,2/-17,2$  mmHg med 40 mg/5 mg;  $-22,5/-19,1$  mmHg med 80 mg/5 mg) var jämförbar med eller större än den som observerats med amlodipin 10 mg ( $-21,0/-17,6$  mmHg) och associerad med signifikant lägre frekvens av ödem (1,4 % med 40 mg/5 mg; 0,5 % med 80 mg/5 mg; 17,6 % med amlodipin 10 mg).

Automatisk ambulatorisk blodtrycksregistrering (ABPM) utförd i en grupp med 562 patienter bekräftade resultaten som observerats på klinik med jämn systolisk och diastolisk blodtryckssänkning under hela 24-timmarsperioden.

I en ytterligare multicenter randomiserad dubbelblind aktivt kontrollerad parallell gruppstudie behandlades totalt 1097 patienter med mild till svår hypertoni som inte var adekvat kontrollerade med amlodipin 5 mg med Twynsta (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller enbart amlodipin (5 mg eller 10 mg). Efter 8 veckors behandling var båda kombinationerna statistiskt signifikant bättre jämfört med båda doserna amlodipin som monoterapi beträffande reduktion av det systoliska och diastoliska blodtrycket (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg mot -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg och 10 mg och med högre frekvens av kontroll av diastoliskt blodtryck jämfört med respektive monoterapi uppnåddes (56,7 %, 63,8 % med 40 mg/5 mg och 80 mg/5 mg mot 42 %, 56,7 % med amlodipin 5 mg och 10 mg). Frekvenserna för ödem var signifikant lägre med 40 mg/5 mg och 80 mg/5 mg jämfört med amlodipin 10 mg (4,4 % mot 24,9 %).

I en annan multicenter randomiserad dubbelblind aktivt kontrollerad parallell gruppstudie fick totalt 947 patienter med mild till svår hypertoni som inte var adekvat kontrollerad med amlodipin 10 mg Twynsta (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller enbart amlodipin (10 mg). Efter 8 veckors behandling var båda kombinationsbehandlingarna statistiskt signifikant bättre jämfört med amlodipin som monoterapi beträffande reduktion av det diastoliska och systoliska blodtrycket (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg mot -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg) och med högre frekvens av normaliserat diastoliskt blodtryck jämfört med monoterapi uppnåddes (63,7 %, 66,5 % med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg mot 51,1 % med amlodipin 10 mg).

I två likvärdiga öppna uppföljningsstudier under lång tid som genomfördes under ytterligare 6 månader bibehölls effekten av Twynsta under studieperioden. Dessutom visades det att vissa patienter som inte fått tillräcklig effekt av Twynsta 40 mg/10 mg fick ytterligare sänkningar i blodtrycket genom att upptritera till Twynsta 80 mg/10 mg.

Den totala förekomsten av biverkningar med Twynsta i det kliniska prövningsprogrammet var låg där endast 12,7 % av de behandlade patienterna upplevde biverkningar. De vanligaste biverkningarna var perifert ödem och yrsel, se även avsnitt 4.8. De biverkningar som rapporterats överensstämde med de som framkommit från säkerhetsprofilerna hos komponenterna telmisartan och amlodipin. Inga nya eller allvarigare biverkningar observerades. Symtomen relaterade till ödem (perifert ödem, generaliserat ödem och ödem) var genomgående lägre hos patienter som fick Twynsta i jämförelse med patienter som fick amlodipin 10 mg. I studien med faktoriell design var förekomsten av ödem 1,3 % för Twynsta 40 mg/5 mg och 80 mg/5 mg, 8,8 % för Twynsta 40 mg/10 mg och 80 mg/10 mg och 18,4 % för amlodipin 10 mg. Hos patienter som inte kontrollerats med amlodipin 5 mg var förekomsten av ödem 4,4 % för 40 mg/5 mg och 80 mg/5 mg och 24,9 % för amlodipin 10 mg.

Den antihypertensiva effekten av Twynsta var likartad oavsett ålder och kön, och var likartad hos patienter med och utan diabetes.

Twynsta har inte studerats i andra patientgrupper än högt blodtryck. Telmisartan har studerats i en stor utfallsstudie på 25 620 patienter med hög kardiovaskulär risk (ONTARGET). Amlodipin har studerats på patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina och angiografiskt dokumenterad kranskärlssjukdom.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Twynsta för alla grupper av den pediatrika populationen för högt blodtryck (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Farmakokinetik för den fasta doskombinationen

Graden och omfattningen av absorptionen för Twynsta är likvärdig med biotillgängligheten för telmisartan och amlodipin när de ges som individuella tabletter.

### Absorption

Absorptionen av telmisartan är snabb men den absorberade mängden varierar. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för telmisartan är omkring 50 %. När telmisartan intas med föda minskar biotillgängligheten med en minskning av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan ( $AUC_{0-\infty}$ ) med ca 6 % med 40 mg telmisartan och med ca 19 % med dosen 160 mg. Tre timmar efter dosering är plasmakoncentrationen likartad vare sig telmisartan intagits med eller utan föda.

Efter oral tillförsel av terapeutiska doser absorberas amlodipin väl och maximala blodnivåer uppnås 6-12 timmar efter dosering. Absolut biotillgänglighet har uppskattats till att vara mellan 64 och 80 %. Biotillgängligheten för amlodipin påverkas inte av intag av föda.

### Distribution

Telmisartan är höggradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Distributionsvolymen för telmisartan vid steady state ( $V_{dss}$ ) är ungefär 500 liter

Distributionsvolymen för amlodipin är ungefär 21 l/kg. *In vitro*-studier har visat att ungefär 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner hos patienter med högt blodtryck.

### Metabolism

Telmisartan metaboliseras genom konjugering till glukuroniden av moderssubstansen. Ingen farmakologisk aktivitet har visats för konjugatet.

Amlodipin metaboliseras i hög grad (cirka 90 %) till inaktiva metaboliter i levern.

### Eliminering

Telmisartan karaktäriseras av en farmakokinetik med bioexponentiell nedbrytning med en terminal eliminationshalveringstid på > 20 timmar. Maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) och, i mindre utsträckning, ytan under plasmakoncentration-tidkurvan ( $AUC$ ) ökar oproportionerligt med dosen. Det finns inga tecken på kliniskt relevant ackumulering av telmisartan givet i rekommenderad dos. Plasmakoncentrationerna var högre hos kvinnor än hos män, utan någon relevant påverkan på effekten.

Efter oral (och intravenös) tillförsel elimineras telmisartan nästan uteslutande via faeces, huvudsakligen som oförändrad substans. Den kumulativa utsöndringen i urin är <1 % av dosen. Total plasmaclearance ( $Cl_{tot}$ ) är hög (cirka 1 000 ml/min) jämfört med det hepatiska blodflödet (cirka 1 500 ml/min).

Amlodipin elimineras bifasiskt från plasma, med en slutlig halveringstid för eliminationsfasen på cirka 30 till 50 timmar vid dosering en gång dagligen. Plasmanivån vid steady-state uppnås efter kontinuerlig tillförsel under 7-8 dagar. Tio procent av ursprungligt amlodipin och 60 % av amlodipinmetaboliterna utsöndras i urinen.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Minskningen i  $AUC$  är liten för telmisartan och förväntas inte leda till en minskad terapeutisk effekt. Det finns inget linjärt samband mellan dos och plasmanivå.  $C_{max}$  och, till en mindre grad,  $AUC$  ökar disproportionaliteten vid doser som är högre än 40 mg.

Amlodipin uppvisar linjär farmakokinetik.

#### Pediatrik population (under 18 års ålder)

Inga farmakokinetiska data är tillgängliga för barn.

#### Kön

Skillnader i plasmakoncentrationen av telmisartan har observerats, där  $C_{max}$  och AUC är ungefär 3 respektive 2 gånger högre hos kvinnor jämfört med hos män.

#### Äldre

Farmakokinetiken för telmisartan skiljer sig inte åt hos äldre och yngre patienter. Tiden till maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likvärdig hos äldre och yngre patienter. Hos äldre patienter finns en tendens till minskat clearance för amlodipin vilket resulterar i ökad AUC-nivå och halveringstid för eliminationsfasen.

#### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild till måttlig och svår nedsättning av njurfunktionen observerades fördubblade plasmakoncentrationer av telmisartan. Hos patienter med njurinsufficiens som genomgick dialys var emellertid plasmakoncentrationerna lägre. Telmisartan binds till hög grad till plasmaproteiner hos njurinsufficianta personer och kan inte elimineras via dialys. Halveringstiden för eliminationsfasen för amlodipin förändras inte hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken för amlodipin påverkas inte signifikant av nedsatt njurfunktion.

#### Nedsatt leverfunktion

I farmakokinetiska studier av patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökning av absolut biotillgänglighet upp till nästan 100 %. Halveringstiden för eliminationsfasen är inte förändrad hos patienter med leverfunktionsnedsättning. Patienter med leverinsufficiens har ett minskat clearance av amlodipin vilket resulterar i ökning av AUC med cirka 40-60 %.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Eftersom de icke-kliniska toxikologiska profilerna för telmisartan och amlodipin inte är överlappande förväntades ingen förvärrad toxicitet för kombinationen. Detta har bekräftats i en subkronisk (13-veckors) toxikologisk studie på råttor, där dosnivåer på 3,2/0,8, 10/2,5 och 40/10 mg/kg telmisartan och amlodipin testades.

Prekliniska data som finns tillgängliga för komponenterna av denna fasta doskombination finns rapporterade nedan.

#### Telmisartan

I prekliniska säkerhetsstudier såg man att doser som ger en exponering som är jämförbar med kliniskt terapeutiska dosnivåer orsakade en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), förändringar i renal hemodynamik (ökat blodurea och kreatinin), samt förhöjt serumkalium hos normotensiva djur. Hos hundar observerades renal tubulär dilatation och atrofi. Skador på magslemhinnan (erosion, sår eller inflammation) noterades också hos råttor och hundar. Dessa farmakologiskt medierade biverkningar, kända från prekliniska studier med både ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister, kunde motverkas med oral tillförsel av koksaltlösning. Hos båda arterna observerades ökad reninaktivitet i plasma och hypertrofi/hyperplasi i de renala juxtaglomerulära cellerna. Dessa förändringar, även en klasseffekt av ACE-hämmare och andra angiotensin II-receptorantagonister, verkar inte ha någon klinisk signifikans.

Inga tydliga bevis på teratogen effekt har observerats, men vid toxiska dosnivåer av telmisartan observerades en effekt på den postnatale utvecklingen hos avkomman såsom lägre kroppsvikt och fördröjning till att öppna ögonen.

Det finns inga tecken på mutagenicitet och relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier och inga tecken på carcinogenicitet hos råttor och mus.



## Amlodipin

### *Reproduktionstoxikologi*

Reproduktionsstudier på råtta och mus har visat försenad nedkomst, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman vid doser som är runt 50 gånger högre än den maximala rekommenderade dosen för människa baserat på mg/kg.

### *Nedsatt fertilitet*

Det observerades ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med oralt med amlodipinmaleat (hanar under 64 dagar och honor under 14 dagar före parning) vid doser upp till 10 mg amlodipin/kg/dag (ungefär 8 gånger\* maximal rekommenderad humandos av 10 mg/dag baserat på mg/m<sup>2</sup>).

I en annan studie på råtta, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbar med den humana dosen baserad på mg/kg, sågs minskade nivåer av follikelstimulerande hormon och testosteron i plasma, samt en minskning av spermadensitet och av antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

### *Karcinogenes, mutagenes*

Inga tecken på karcinogenicitet kunde konstateras hos råtta och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råtta två\* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råtta. Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivåer.

\*Beräknat på en patientvikt på 50 kg.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Briljantblått FCF (E 133)  
Järnoxid svart (E 172)  
Järnoxid gul (E 172)  
Magnesiumstearat  
Majsstärkelse  
Meglumin  
Mikrokristallin cellulosa  
Povidon K25  
Pregelatiniserad stärkelse (beredd från majsstärkelse)  
Natriumhydroxid  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Ta endast tablettorna ur blistret strax före administrering.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/aluminium blisterförpackningar (PA/Al/PVC/Al) i en kartong innehållande 14, 28, 56, 98 tabletter, eller aluminium/aluminium perforerade endosblisterförpackningar (PA/Al/PVC/Al) i en kartong innehållande 30 x 1, 90 x 1 tabletter och multiförpackningar innehållande 360 (4 förpackningar med 90 x 1) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-552216 Ingeheim am Rhein  
Tyskland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 7 oktober 2010

Datum för den senaste förnyelsen: 20 augusti 2015

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**KARTONG – 40 mg/5 mg**

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 40 mg telmisartan och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sorbitol (E420)  
Läs bipacksedeln för ytterligare information

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
För oralt bruk

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.



**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

Förvaringskartong för multiförpackning om 360 (4 förpackningar om 90 x 1 tabletter)  
UTAN BLUEBOX – 40 mg/5 mg

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 40 mg telmisartan och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller sorbitol (E420)  
Läs bipacksedeln för ytterligare information

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

90 tabletter  
Ingår i multiförpackning, säljs inte separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oralt bruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/10/648/007 (360 (4 x 90 x 1) tablets)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**  
**Ytteretikett för multiförpackning om 360 (4 förpackningar om 90 x 1 tablett) INKLUSIVE**  
**BLUEBOX – 40 mg/5 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Twynsta 40 mg/5 mg tablett  
telmisartan/amlodipin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 40 mg telmisartan och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller sorbitol (E420)  
Läs bipacksedeln för ytterligare information

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multiförpackning med 4 förpackningar, varje innehållande 90 x 1 tablett

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oralt bruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister med 7 tabletter – 40 mg/ 5 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Endosblister med 10 tabletter – 40 mg/5 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter  
Telmisartan/amlodipin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG – 40 mg/10 mg**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 40 mg telmisartan och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller sorbitol (E420)  
Läs bipacksedeln för ytterligare information

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användnin  
För oralt bruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

Förvaringskartong för multiförpackning om 360 (4 förpackningar om 90 x 1 tablett)  
UTAN BLUEBOX – 40 mg/10 mg

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Twynsta 40 mg/10 mg tablett  
telmisartan/amlodipin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 40 mg telmisartan och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller sorbitol (E420)  
Läs bipacksedeln för ytterligare information

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

90 tablett

Ingår i multiförpackning, säljs inte separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oralt bruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

Ytteretikett för multiförpackning om 360 (4 förpackningar om 90 x 1 tabletter)  
INKLUSIVE BLUEBOX – 40 mg/10 mg

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 40 mg telmisartan och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller sorbitol (E420)  
Läs bipacksedeln för ytterligare information

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multiförpackning med 4 förpackningar, varje innehållande 90 x 1 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oralt bruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister med 7 tabletter – 40 mg/ 10 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Endosblister med 10 tabletter – 40 mg/ 10 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG – 80 mg/5 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Twynsta  
telmisartan/amlodipin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller sorbitol (E420)  
Läs bipacksedeln för ytterligare information

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oralt bruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

Förvaringskartong för multiförpackning om 360 (4 förpackningar om 90 x 1 tablett)  
UTAN BLUEBOX – 80 mg/5 mg

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Twynsta 80 mg/5 mg tablett  
telmisartan/amlodipin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller sorbitol (E420)  
Läs bipacksedeln för ytterligare information

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

90 tablett

Ingår i multiförpackning, säljs inte separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oralt bruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

Ytteretikett för multiförpackning om 360 (4 förpackningar om 90 x 1 tablett)  
**INKLUSIVE BLUEBOX – 80 mg/5 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Twynsta 80 mg/5 mg tablett  
telmisartan/amlodipin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller sorbitol (E420)  
Läs bipacksedeln för ytterligare information

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multiförpackning med 4 förpackningar, varje innehållande 90 x 1 tablett

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oralt bruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister med 7 tabletter – 80 mg/ 5 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Endosblister med 10 tabletter – 80 mg/ 5 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG – 80 mg/10 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller sorbitol (E420)  
Läs bipacksedeln för ytterligare information

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oralt bruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/10/648/022 (14 tabletter)  
EU/1/10/648/023 (28 tablets)  
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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

Förvaringskartong för multiförpackning om 360 (4 förpackningar om 90 x 1 tablett)  
UTAN BLUEBOX – 80 mg/10 mg

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Twynsta 80 mg/10 mg tablett  
telmisartan/amlodipin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller sorbitol (E420)  
Läs bipacksedeln för ytterligare information

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

90 tablett

Ingår i multiförpackning, säljs inte separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oralt bruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

Ytteretikett för multiförpackning om 360 (4 förpackningar om 90 x 1 tablett)  
INKLUSIVE BLUEBOX – 80 mg/10 mg

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Twynsta 80 mg/10 mg tablett  
telmisartan/amlodipin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller sorbitol (E420)  
Läs bipacksedeln för ytterligare information

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multiförpackning med 4 förpackningar, varje innehållande 90 x 1 tablett

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oralt bruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister med 7 tabletter – 80 mg/ 10 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Endosblister med 10 tabletter – 80 mg/ 10 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletter  
telmisartan/amlodipin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

**Bipacksedel: Information till användaren**  
**Twynsta 40 mg/5 mg tabletter**  
telmisartan / amlodipin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Twynsta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Twynsta
3. Hur du tar Twynsta
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Twynsta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Twynsta är och vad det används för**

Twynsta tabletter innehåller två verksamma substanser som kallas telmisartan och amlodipin. Båda dessa substanser hjälper till att kontrollera ditt höga blodtryck:

- Telmisartan tillhör en grupp läkemedel, som kallas ”angiotensin-II- receptor hämmare”. Angiotensin II är ett kroppseget ämne som får blodkärlen att dras samman, vilket leder till att blodtrycket stiger. Telmisartan verkar genom att blockera effekten av angiotensin II.
- Amlodipin tillhör en grupp läkemedel som kallas för ”kalciumflödeshämmare”. Amlodipin förhindrar att kalcium transporteras in blodkärlets vägg, detta förhindrar blodkärlen att dra ihop sig.

Detta betyder att de båda aktiva substanserna samverkar för att förhindra att dina blodkärl drar ihop sig. Vilket leder till att blodkärlen vidgas och blodtrycket sjunker.

**Twynsta används** för att behandla förhöjt blodtryck

- hos vuxna patienter vars blodtryck inte är tillräckligt kontrollerat med enbart amlodipin.
- hos vuxna patienter som redan behandlats separat med telmisartan och amlodipin och som föredrar att ta samma dos i en tablett.

Högt blodtryck som inte behandlas, kan medföra skador på blodkärlen i flera organ. Detta kan leda till svåra sjukdomar som till exempel hjärtattack, hjärt- eller njursvikt, stroke eller blindhet. Oftast ger högt blodtryck inga symtom förrän skadorna uppträder. Det är därför viktigt att regelbundet mäta blodtrycket för att kontrollera om det ligger inom normalvärdena.

## 2. Vad du behöver veta innan du tar Twynsta

### Ta inte Twynsta

- om du är allergisk mot telmisartan eller amlodipin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot andra läkemedel av dihydropyridintyp (en typ av kalciumflödeshämmare)
- om du är gravid senare än tredje månaden (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Twynsta, se avsnittet Graviditet)
- om du har svåra leverproblem eller gallvägsobstruktion (problem med avflöde av galla från levern och gallblåsan)
- om du har en förträngning i aortaklaffen (aortastenosis) eller kardiogen chock (ett tillstånd som innebär att hjärtat inte orkar försörja kroppen med tillräckliga mängder blod)
- om du har hjärtsvikt efter en hjärtinfarkt
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och du behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren.

Om något av ovanstående stämmer in på dig ska du berätta det för din läkare eller apotekspersonal innan du använder Twynsta .

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Twynsta om du har haft eller lider av något av följande tillstånd eller sjukdomar:

- Njursjukdom eller njurtransplantation
- Förträngning av blodkärlen i en eller båda njurarna (njurartärstenos)
- Leversjukdom
- Hjärtproblem
- Förhöjda aldosteronhalter (vilket leder till vatten- eller saltansamlingar i kroppen samt förändrad mineralbalans i blodet)
- Lågt blodtryck (hypotoni), som kan uppstå om du är uttorkad (har förlorat mycket kroppsvätska) eller har brist på salt på grund av diuretikabehandling (vätskedrivande behandling), diet med lågt saltintag, diarré eller kräkningar
- Hög kaliumhalt i blodet
- Diabetes
- Förträngning av stora kroppspulsådern (aortastenosis)
- Hjärt-förknippad bröstsmärta även vid vila eller minimal ansträngning (instabil kärlkramp)
- En hjärtattack under de senaste 4 veckorna

Tala med läkare innan du tar Twynsta:

- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
  - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
  - aliskiren.Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum. Se även ”Använd inte Twynsta”.
- om du är äldre och din dos behöver ökas.

Vid operation eller narkos ska du tala om för din läkare att du använder Twynsta.

### Barn och ungdomar

Twynsta rekommenderas inte vid behandling av barn eller ungdomar upp till 18 års ålder.

## **Andra läkemedel och Twynsta**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Din läkare kan behöva ändra dosen av andra läkemedel eller vidta andra försiktighetsåtgärder. I vissa fall kan du behöva avbryta behandlingen med ett läkemedel. Detta gäller särskilt läkemedlen som anges nedan:

- Läkemedel som innehåller litium för behandling av vissa typer av depression
- Läkemedel som kan öka kaliumnivån i blodet, t ex kalium-innehållande saltersättning, kaliumsparande diuretika (vissa vätskedrivande tabletter)
- Angiotensin II-antagonister
- ACE-hämmare eller aliskiren (se även information under rubrikerna ”Använd inte Twynsta” och ”Varningar och försiktighet”). icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID, t ex acetylsalicylsyra eller ibuprofen), heparin, immunsuppressiva läkemedel (t ex ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim (antibiotika).
- Rifampicin, erytromycin, klaritromycin (antibiotika).
- Johannesört.
- Dantrolen (infusion vid allvarliga störningar på kroppstemperaturen)
- Läkemedel som används för att ändra immunsystemets sätt att fungera (t.ex. sirolimus, temsirolimus och everolimus).
- Läkemedel som används för behandling av HIV/AIDS (t ex ritonavir) eller för behandling av svampinfektion (t ex ketokonazol).
- Diltiazem (hjärtläkemedel)
- Simvastatin för behandling av förhöjda kolesterolnivåer.
- Digoxin.

Som för andra blodtryckssänkande läkemedel kan effekten av Twynsta reduceras när du tar NSAID (icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel, t ex acetylsalicylsyra eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Twynsta kan öka den blodtryckssänkande effekten av andra läkemedel som används för att behandla högt blodtryck eller läkemedel som har blodtryckssänkande egenskaper (t ex baklofen, amifostin, neuroleptika eller antidepressiva läkemedel).

## **Twynsta med mat och dryck**

Lågt blodtryck kan förvärras av alkohol. Du kan känna av detta som yrsel när du står upp. Grapefruktjuice eller grapefrukt ska inte intas när du använder Twynsta. Anledningen är att grapefrukt och grapefruktjuice kan leda till ökad halt i blodet av den aktiva ingrediensen amlodipin hos vissa patienter. Detta kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av Twynsta.

## **Graviditet och amning**

### Graviditet

Du måste tala om för din läkare om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Twynsta före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Twynsta bör inte användas i början av graviditeten och ska inte användas efter de 3 första månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka allvarliga skador.

### Amning

Amlodipin passerar över i bröstmjölken i små mängder.

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Twynsta rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Vissa personer kan uppleva biverkningar såsom svimning, sömnhet, yrsel eller svindelkänsla (vertigo) när de behandlas för högt blodtryck. Om du upplever dessa biverkningar ska du inte köra bil eller använda maskiner.

### **Twynsta innehåller sorbitol**

Detta läkemedel innehåller 168,64 mg sorbitol per tablett.

### **Twynsta innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du tar Twynsta**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett dagligen. Försök att ta tabletten vid samma tidpunkt varje dag. Tag endast ut Twynsta -tabletten ur blisterkartan just precis när du ska ta tabletten.

Du kan ta Twynsta med eller utan mat. Tabletten ska sväljas med vatten eller annan alkoholfri dryck.

Om du har problem med levern bör den vanliga dosen inte vara högre än en 40 mg/5 mg tablett eller en 40 mg/10 mg tablett per dag.

### **Om du har tagit för stor mängd av Twynsta**

Om du av misstag fått i dig för stor mängd tabletter kontakta din läkare, farmaceut eller ditt närmaste sjukhus akutavdelning. Du kan uppleva lågt blodtryck och snabb hjärtrytm. Långsam hjärtrytm, yrsel, nedsatt njurfunktion inkluderande njursvikt, kraftigt och långvarigt blodtrycksfall inklusive chock och dödsfall har också rapporterats.

### **Om du har glömt att ta Twynsta**

Om du har glömt att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg och fortsätt sedan din behandling som vanligt. Om du inte tar din tablett en dag, ta din vanliga dos dagen därpå. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta Twynsta**

Det är viktigt att du tar Twynsta varje dag tills din läkare meddelar dig något annat. Om du upplever att effekten av Twynsta är för stark eller för svag, tala med din läkare eller med apotekspersonalen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kräva omedelbar medicinsk behandling:**

Kontakta läkare omedelbart om du upplever något av följande symtom:

Sepsis (som ofta kallas "blodförgiftning" är en svår infektion med hög feber och allvarlig sjukdomskänsla), hastig svullnad av hud och slemhinnor (angioödem). Dessa biverkningar är sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare) men extremt allvarliga och patienter ska sluta ta medicinen och omedelbart uppsöka läkare. Tillstånden kan vara dödliga om de inte behandlas. Ökad förekomst av sepsis har observerats med enbart telmisartan, men kan dock inte uteslutas för Twynsta.

**Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 användare):**

Yrsel, svullna vrister (ödem)

**Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 användare):**

Sömnighet, migrän, huvudvärk, stickningar eller domningar av händer eller fötter, svindelskänsla (vertigo), långsam hjärtrytm, palpitationer (man känner sina hjärtslag), lågt blodtryck (hypotoni), yrsel när man reser sig upp (ortostatisk hypotoni), rodnad, hosta, ont i magen (magsmärta), diarré, illamående, klåda, ledvärk, muskelkramper, muskelsmärta, erektionssvårigheter, svaghet, bröstsmärta, trötthet, vätskeansamling (ödem), förhöjda leverenzymnivåer.

**Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare):**

Infektion i urinblåsan, nedstämdhet (depression), ångestkänslor, sömnlöshet, svimning, nervskada i händer eller fötter, minskad känsel, smakförändringar, darrningar, kräkningar, svullet tandkött, obehagskänsla i magen, muntorrhet, eksem (en hudåkomma), hudrodnad, utslag, ryggvärk, benvärk, urinträngningar under natten, sjukdomskänsla (malaise), förhöjda nivåer av urinsyra i blodet.

**Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 000 användare):**

Progressiv ärrbildning i lungorna (inflammation av lungvävnaden och lunginflammation med höga eosinofil-nivåer).

**Följande biverkningar har** observerats med beståndsdelarna telmisartan eller amlodipin och kan också hända med Twynsta:

Telmisartan

Hos patienter som enbart tar telmisartan har följande biverkningar rapporterats:

**Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 användare):**

Urinvägsinfektion, övre luftvägsinfektioner (t ex ont i halsen, bihåleinflammation, vanliga förkylningssymtom), minskat antal röda blodkroppar (anemi), höga kaliumnivåer i blodet, andfäddhet, uppkördhet, ökad svettning, njurfunktionsnedsättning inklusive plötslig oförmåga för njurarna att fungera, förhöjda nivåer av kreatinin.

**Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare):**

Ökat antal av vissa vita blodkroppar (eosinofili), lågt antal blodplättar (trombocytopeni), allergiska reaktioner (t ex utslag, klåda, andningssvårigheter, pipande andning, svullnad av ansikte eller lågt blodtryck), låg blodsockerhalt (hos patienter med diabetes) nedsatt syn, snabb hjärtrytm, magproblem, störd leverfunktion, nässelutslag (urtikaria), utslag av läkemedel, inflammerade muskelfästen, influensaliknande symtom (t ex muskelvärk, sjukdomskänsla), minskad mängd hemoglobin (ett protein i blodet), förhöjda nivåer av kreatininfosfokinas i blodet.

Majoriteten av fall med onormal leverfunktion och leversjukdomar efter att telmisartan kommit ut på marknaden, har inträffat hos patienter i Japan. Japanska patienter löper större risk att få denna biverkan.



### Amlodipin

Hos patienter som enbart tar amlodipin har även följande biverkningar rapporterats:

#### **Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 användare):**

Förändrade avföringsvanor, diarré, förstoppning, synstörningar, dubbelseende, svullna vrister.

#### **Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 användare):**

Humörsvängningar, nedsatt syn, öronsusningar, andfåddhet, nysningar/rinnande näsa, håravfall, ovanliga blåmärken och blödningar (skadade röda blodkroppar), missfärgning av huden, ökad svettning, svårighet att urinera, ökad urineringsfrekvens speciellt nattetid, bröstförstoring hos män, smärta, viktuppgång, viktnedgång.

#### **Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare):**

Förvirring.

#### **Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 000 användare):**

Minskat antal vita blodkroppar (leukopeni), lågt antal blodplättar (trombocytopeni), allergisk reaktion (t ex utslag, klåda, andningssvårigheter, pipande andning, svullnad av ansiktet och lågt blodtryck), förhöjda sockernivåer i blodet, okontrollerbara rörelser eller ryckningar, hjärtattack, oregebunden hjärtrytm, inflammation i blodkärlen, inflammerad bukspottkörtel, inflammation i magens slemhinna (gastrit), leverinflammation, gulfärgning av huden (gulsot), förhöjda leverenzymnivåer med gulsot, snabb svullnad av hud och slemhinnor (angioödem), svåra hudreaktioner, nässelutslag (urtikaria), svåra allergiska reaktioner med sprickande blåsor på hud och slemhinnor (exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom), ökad känslighet i huden för sol, ökad muskelspänning.

#### **Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):**

Svåra allergiska reaktioner med sprickande blåsor på hud och slemhinnor (toxisk epidermal nekrolys).

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Twynsta ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartong och blister efter ”EXP” Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturavvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Ta endast ut Twynsta -tabletten ur blisterkartan just när du ska ta tabletten.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är telmisartan och amlodipin. Varje tablett innehåller 40 mg telmisartan och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).
- Övriga innehållsämnen är kolloidal vattenfri kiseldioxid, briljantblått FCF (E133), järnoxid svart (E172), järnoxid gul (E172), magnesiumstearat, majsstärkelse, meglumin, mikrokristallin cellulosa, povidon K25, pregelatiniserad stärkelse (beredd från majsstärkelse), natriumhydroxid, sorbitol (E420).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Twynsta 40 mg/5 mg tablett är blå och vita, ovala, tvålagerstabletter som är ingraverade med produktkoden A1 på ena sidan och företagets logo på den vita sidan.

Twynsta tillhandahålls i en kartong innehållande 14, 28, 56, 98 tabletter i aluminium/aluminium-blistert eller 30x1, 90x1, 360 (4x90x1) tabletter i aluminium/aluminium perforerade dosenhetsblistert.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105 7870

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**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 Ellas A.E.  
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**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Bipacksedel: Information till användaren**  
**Twynsta 40 mg /10 mg tabletter**  
telmisartan / amlodipin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Twynsta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Twynsta
3. Hur du tar Twynsta
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Twynsta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

## **1. Vad Twynsta är och vad det används för**

Twynsta tabletter innehåller två verksamma substanser som kallas telmisartan och amlodipin. Båda dessa substanser hjälper till att kontrollera ditt höga blodtryck:

- Telmisartan tillhör en grupp läkemedel, som kallas ”angiotensin-II- receptor hämmare”. Angiotensin II är ett kroppseget ämne som får blodkärlen att dras samman, vilket leder till att blodtrycket stiger. Telmisartan verkar genom att blockera effekten av angiotensin II.
- Amlodipin tillhör en grupp läkemedel som kallas för ”kalciumflödeshämmare”. Amlodipin förhindrar att kalcium transporteras in i blodkärlens vägg, detta förhindrar blodkärlen att dra ihop sig.

Detta betyder att de båda aktiva substanserna samverkar för att förhindra att dina blodkärl drar ihop sig. Vilket leder till att blodkärlen vidgas och blodtrycket sjunker.

**Twynsta används** för att behandla förhöjt blodtryck

- hos vuxna patienter vars blodtryck inte är tillräckligt kontrollerat med enbart amlodipin.
- hos vuxna patienter som redan behandlats separat med telmisartan och amlodipin och som föredrar att ta samma dos i en tablett.

Högt blodtryck som inte behandlas, kan medföra skador på blodkärlen i flera organ. Detta kan leda till svåra sjukdomar som till exempel hjärtattack, hjärt- eller njursvikt, stroke eller blindhet. Oftast ger högt blodtryck inga symtom förrän skadorna uppträder. Det är därför viktigt att regelbundet mäta blodtrycket för att kontrollera om det ligger inom normalvärdena.

## **2. Vad du behöver veta innan du tar Twynsta**

**Ta inte Twynsta**

- om du är allergisk mot telmisartan eller amlodipin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot andra läkemedel av dihydropyridintyp (en typ av kalciumflödeshämmare)

- om du är gravid senare än tredje månaden (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Twynsta, se avsnittet Graviditet)
- om du har svåra leverproblem eller gallvägsobstruktion (problem med avflöde av galla från levern och gallblåsan)
- om du har en förträngning i aortaklaffen (aortastenosis) eller kardiogen chock (ett tillstånd som innebär att hjärtat inte orkar försöka kroppen med tillräckliga mängder blod)
- om du har hjärtsvikt efter en hjärtinfarkt
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och du behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren.

Om något av ovanstående stämmer in på dig ska du berätta det för din läkare eller apotekspersonal innan du använder Twynsta.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du tar Twynsta om du har haft eller lider av något av följande tillstånd eller sjukdomar:

- Njursjukdom eller njurtransplantation
- Förträngning av blodkärlen i en eller båda njurarna (njurartärstenos)
- Leversjukdom
- Hjärtproblem
- Förhöjda aldosteronhalter (vilket leder till vatten- eller saltansamlingar i kroppen samt förändrad mineralbalans i blodet)
- Lågt blodtryck (hypotoni), som kan uppstå om du är uttorkad (har förlorat mycket kroppsvätska) eller har brist på salt på grund av diuretikabehandling (vätskedrivande behandling), diet med lågt saltintag, diarré eller kräkningar
- Hög kaliumhalt i blodet
- Diabetes
- Förträngning av stora kroppspulsådern (aortastenosis)
- Hjärt-förknippad bröstsmärta även vid vila eller minimal ansträngning (instabil kärlkramp)
- En hjärtattack under de senaste 4 veckorna

Tala med läkare innan du tar Twynsta:

- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
  - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
  - aliskiren.
 Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum. Se även "Använd inte Twynsta".
- om du är äldre och din dos behöver ökas.

Vid operation eller narkos ska du tala om för din läkare att du använder Twynsta.

### **Barnoch ungdomar**

Twynsta rekommenderas inte vid behandling av barn eller ungdomar upp till 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Twynsta**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Din läkare kan behöva ändra dosen av andra läkemedel eller vidta andra försiktighetsåtgärder. I vissa fall kan du behöva avbryta behandlingen med ett läkemedel. Detta gäller särskilt läkemedlen som anges nedan:

- Läkemedel som innehåller litium för behandling av vissa typer av depression
- Läkemedel som kan öka kaliumnivån i blodet, t ex kalium-innehållande saltersättning, kaliumsparande diuretika (vissa vätskedrivande tabletter)

- Angiotensin II-antagonister
- ACE-hämmare eller aliskiren (se även information under rubrikerna ”Använd inte Twynsta” och ”Varningar och försiktighet”).
- icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID, t ex acetylsalicylsyra eller ibuprofen), heparin, immunsuppressiva läkemedel (t ex ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim (antibiotika).
- Rifampicin, erytromycin, klaritromycin (antibiotika).
- Johannesört.
- Dantrolen (infusion vid allvarliga störningar på kroppstemperaturen)
- Läkemedel som används för att ändra immunsystemets sätt att fungera (t.ex. sirolimus, temsirolimus och everolimus).
- Läkemedel som används för behandling av HIV/AIDS (t ex ritonavir) eller för behandling av svampinfektion (t ex ketokonazol).
- Diltiazem (hjärtläkemedel)
- Simvastatin för behandling av förhöjda kolesterolnivåer.
- Digoxin.

Som för andra blodtryckssänkande läkemedel kan effekten av Twynsta reduceras när du tar NSAID (icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel, t ex acetylsalicylsyra eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Twynsta kan öka den blodtryckssänkande effekten av andra läkemedel som används för att behandla högt blodtryck eller läkemedel som har blodtryckssänkande egenskaper (t ex baklofen, amifostin, neuroleptika eller antidepressiva läkemedel).

### **Twynsta med mat och dryck**

Lågt blodtryck kan förvärras av alkohol. Du kan känna av detta som yrsel när du står upp.

Grapefruktjuice eller grapefrukt ska inte intas när du använder Twynsta. Anledningen är att grapefrukt och grapefruktjuice kan leda till ökad halt i blodet av den aktiva ingrediensen amlodipin hos vissa patienter. Detta kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av Twynsta.

### **Graviditet och amning**

#### Graviditet

Du måste tala om för din läkare om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Twynsta före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Twynsta bör inte användas i början av graviditeten och ska inte användas efter de 3 första månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka allvarliga skador.

#### Amning

Amlodipin passerar över i bröstmjölken i små mängder.

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Twynsta rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Vissa personer kan uppleva biverkningar såsom svimning, sömnhet, yrsel eller svindelkänsla (vertigo) när de behandlas för högt blodtryck. Om du upplever dessa biverkningar ska du inte köra bil eller använda maskiner.

### **Twynsta innehåller sorbitol**

Detta läkemedel innehåller 168,64 mg sorbitol per tablett.

### **Twynsta innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du tar Twynsta**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett dagligen. Försök att ta tablett vid samma tidpunkt varje dag. Tag endast ut Twynsta -tablett ur blisterkartan just precis när du ska ta tablett.

Du kan ta Twynsta med eller utan mat. Tablett ska sväljas med vatten eller annan alkoholfri dryck.

Om du har problem med levern bör den vanliga dosen inte vara högre än en 40 mg/5 mg tablett eller en 40 mg/10 mg tablett per dag.

### **Om du har tagit för stor mängd av Twynsta**

Om du av misstag fått i dig för stor mängd tabletter kontakta din läkare, farmaceut eller ditt närmaste sjukhus akutavdelning. Du kan uppleva lågt blodtryck och snabb hjärtrytm. Långsam hjärtrytm, yrsel, nedsatt njurfunktion inkluderande njursvikt, kraftigt och långvarigt blodtrycksfall inklusive chock och dödsfall har också rapporterats.

### **Om du har glömt att ta Twynsta**

Om du har glömt att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg och fortsätt sedan din behandling som vanligt. Om du inte tar din tablett en dag, ta din vanliga dos dagen därpå. **Ta inte** dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta Twynsta**

Det är viktigt att du tar Twynsta varje dag tills din läkare meddelar dig något annat. Om du upplever att effekten av Twynsta är för stark eller för svag, tala med din läkare eller med apotekspersonalen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kräva omedelbar medicinsk behandling:**

Kontakta läkare omedelbart om du upplever något av följande symtom:

Sepsis (som ofta kallas ”blodförgiftning” är en svår infektion med hög feber och allvarlig sjukdomskänsla), hastig svullnad av hud och slemhinnor (angioödem). Dessa biverkningar är sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare) men extremt allvarliga och patienter ska sluta ta medicinen och omedelbart uppsöka läkare. Tillstånden kan vara dödliga om de inte behandlas.



Ökad förekomst av sepsis har observerats med enbart telmisartan, men kan dock inte uteslutas för Twynsta.

**Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 användare):**

Yrsel, svullna vrister (ödem)

**Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 användare):**

Sömnighet, migrän, huvudvärk, stickningar eller domningar av händer eller fötter, svindelskänsla (vertigo), långsam hjärtrytm, palpitationer (man känner sina hjärtslag), lågt blodtryck (hypotoni), yrsel när man reser sig upp (ortostatisk hypotoni), rodnad, hosta, ont i magen (magsmärta), diarré, illamående, klåda, ledvärk, muskelkramper, muskelsmärta, erektionssvårigheter, svaghet, bröstsmärta, trötthet, vätskeansamling (ödem), förhöjda leverenzymnivåer.

**Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare):**

Infektion i urinblåsan, nedstämdhet (depression), ångestkänslor, sömnlöshet, svimning, nervskada i händer eller fötter, minskad känsel, smakförändringar, darrningar, kräkningar, svullet tandkött, obehagskänsla i magen, muntorrhet, eksem (en hudåkomma), hudrodnad, utslag, ryggvärk, benvärk, urinträningar under natten, sjukdomskänsla (malaise), förhöjda nivåer av urinsyra i blodet.

**Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 000 användare):**

Progressiv ärrbildning i lungorna (inflammation av lungvävnaden och lunginflammation med höga eosinofil-nivåer).

Följande biverkningar har observerats med beståndsdelarna telmisartan eller amlodipin och kan också hända med Twynsta:

Telmisartan

Hos patienter som enbart tar telmisartan har följande biverkningar rapporterats:

**Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 användare):**

Urinvägsinfektion, övre luftvägsinfektioner (t ex ont i halsen, bihåleinflammation, vanliga förkylningssymtom), minskat antal röda blodkroppar (anemi), höga kaliumnivåer i blodet, andfåddhet, uppkördhet, ökad svettning, njurfunktionsnedsättning inklusive plötslig oförmåga för njurarna att fungera, förhöjda nivåer av kreatinin.

**Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare):**

Ökat antal av vissa vita blodkroppar (eosinofili), lågt antal blodplättar (trombocytopeni), allergiska reaktioner (t ex utslag, klåda, andningssvårigheter, pipande andning, svullnad av ansikte eller lågt blodtryck), låg blodsockerhalt (hos patienter med diabetes), nedsatt syn, snabb hjärtrytm, magproblem, störd leverfunktion, nässelutslag (urtikaria), utslag av läkemedel, inflammerade muskelfästen, influensaliknande symtom (t ex muskelvärk, sjukdomskänsla), minskad mängd hemoglobin (ett protein i blodet), förhöjda nivåer av kreatininfosfokinas i blodet.

Majoriteten av fall med onormal leverfunktion och leversjukdomar efter att telmisartan kommit ut på marknaden, har inträffat hos patienter i Japan. Japanska patienter löper större risk att få denna biverkan.

### Amlodipin

Hos patienter som enbart tar amlodipin har även följande biverkningar rapporterats:

#### **Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 användare):**

Förändrade avföringsvanor, diarré, förstoppning, synstörningar, dubbelseende, svullna vrister.

#### **Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 användare):**

Humörsvängningar, nedsatt syn, öronsusningar, andfåddhet, nysningar/rinnande näsa, håravfall, ovanliga blåmärken och blödningar (skadade röda blodkroppar), missfärgning av huden, ökad svettning, svårighet att urinera, ökad urineringsfrekvens speciellt nattetid, bröstförstoring hos män, smärta, viktuppgång, viktnedgång.

#### **Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare):**

Förvirring

#### **Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 000 användare):**

Minskat antal vita blodkroppar (leukopeni), lågt antal blodplättar (trombocytopeni), allergisk reaktion (t ex utslag, klåda, andningssvårigheter, pipande andning, svullnad av ansiktet och lågt blodtryck), förhöjda sockernivåer i blodet, okontrollerbara rörelser eller ryckningar, hjärtattack, oregebunden hjärtrytm, inflammation i blodkärlen, inflammerad bukspottkörtel, inflammation i magens slemhinna (gastrit), leverinflammation, gulfärgning av huden (gulsot), förhöjda leverenzymnivåer med gulsot, snabb svullnad av hud och slemhinnor (angioödem), svåra hudreaktioner, nässelutslag (urtikaria), svåra allergiska reaktioner med sprickande blåsor på hud och slemhinnor (exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom), ökad känslighet i huden för sol, ökad muskelspänning.

#### **Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):**

Svåra allergiska reaktioner med sprickande blåsor på hud och slemhinnor (toxisk epidermal nekrolys).

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Twynsta ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartong och blister efter ”EXP” Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar gällande temperatur.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Ta endast ut Twynsta -tabletten ur blisterkartan just när du ska ta tabletten.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är telmisartan och amlodipin. Varje tablett innehåller 40 mg telmisartan och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).
- Övriga innehållsämnen är kolloidal vattenfri kiseldioxid, briljantblått FCF (E133), järnoxid svart (E172), järnoxid gul (E172), magnesiumstearat, majsstärkelse, meglumin, mikrokristallin cellulosa, povidon K25, pregelatiniserad stärkelse (beredd från majsstärkelse), natriumhydroxid, sorbitol (E420).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter är blå och vita, ovala, tvålagerstabletter som är ingraverade med produktkoden A2 på den ena sidan och företagets logo på den vita sidan.

Twynsta tillhandahålls i en kartong innehållande 14, 28, 56, 98 tabletter i aluminium/aluminium-blistert eller innehållande 30x1, 90x1, 360 (4x90x1) tabletter i aluminium/aluminium perforerade dosenhetsblistert.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105 7870

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Bipacksedel: Information till användaren**  
**Twynsta 80 mg/5 mg tabletter**  
telmisartan / amlodipin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Twynsta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Twynsta
3. Hur du tar Twynsta
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Twynsta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

## **1. Vad Twynsta är och vad det används för**

Twynsta tabletter innehåller två verksamma substanser som kallas telmisartan och amlodipin. Båda dessa substanser hjälper till att kontrollera ditt höga blodtryck:

- Telmisartan tillhör en grupp läkemedel, som kallas ”angiotensin-II- receptor hämmare”. Angiotensin II är ett kroppseget ämne som får blodkärlen att dras samman, vilket leder till att blodtrycket stiger. Telmisartan verkar genom att blockera effekten av angiotensin II.
- Amlodipin tillhör en grupp läkemedel som kallas för ”kalciumflödeshämmare”. Amlodipin förhindrar att kalcium transporteras in i blodkärlens vägg, detta förhindrar blodkärlen att dra ihop sig.

Detta betyder att de båda aktiva substanserna samverkar för att förhindra att dina blodkärl drar ihop sig. Vilket leder till att blodkärlen vidgas och blodtrycket sjunker.

**Twynsta används** för att behandla förhöjt blodtryck

- hos vuxna patienter vars blodtryck inte är tillräckligt kontrollerat med enbart amlodipin.
- hos vuxna patienter som redan behandlats separat med telmisartan och amlodipin och som föredrar att ta samma dos i en tablett.

Högt blodtryck som inte behandlas, kan medföra skador på blodkärlen i flera organ. Detta kan leda till svåra sjukdomar som till exempel hjärtattack, hjärt- eller njursvikt, stroke eller blindhet. Oftast ger högt blodtryck inga symtom förrän skadorna uppträder. Det är därför viktigt att regelbundet mäta blodtrycket för att kontrollera om det ligger inom normalvärdena.

## **2. Vad du behöver veta innan du tar Twynsta**

**Ta inte Twynsta**

- om du är allergisk mot telmisartan eller amlodipin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot andra läkemedel av dihydropyridintyp (en typ av kalciumflödeshämmare)

- om du är gravid senare än tredje månaden (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Twynsta, se avsnittet Graviditet)
- om du har svåra leverproblem eller gallvägsobstruktion (problem med avflöde av galla från levern och gallblåsan)
- om du har en förträngning i aortaklaffen (aortastenosis) eller kardiogen chock (ett tillstånd som innebär att hjärtat inte orkar försöka kroppen med tillräckliga mängder blod)
- om du har hjärtsvikt efter en hjärtinfarkt
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och du behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren.

Om något av ovanstående stämmer in på dig ska du berätta det för din läkare eller apotekspersonal innan du använder Twynsta .

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du tar Twynsta om du har haft eller lider av något av följande tillstånd eller sjukdomar:

- Njursjukdom eller njurtransplantation
- Förträngning av blodkärlen i en eller båda njurarna (njurartärstenos)
- Leversjukdom
- Hjärtproblem
- Förhöjda aldosteronhalter (vilket leder till vatten- eller saltansamlingar i kroppen samt förändrad mineralbalans i blodet)
- Lågt blodtryck (hypotoni), som kan uppstå om du är uttorkad (har förlorat mycket kroppsvätska) eller har brist på salt på grund av diuretikabehandling (vätskedrivande behandling), diet med lågt saltintag, diarré eller kräkningar
- Hög kaliumhalt i blodet
- Diabetes
- Förträngning av stora kroppspulsådern (aortastenosis)
- Hjärt-förknippad bröstsmärta även vid vila eller minimal ansträngning (instabil kärlkramp)
- En hjärtattack under de senaste 4 veckorna

Tala med läkare innan du tar Twynsta:

- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
  - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
  - aliskiren.
 Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum. Se även information under rubriken ”Använd inte Twynsta”.
- om du är äldre och din dos behöver ökas.

Vid operation eller narkos ska du tala om för din läkare att du använder Twynsta .

### **Barnoch ungdomar**

Twynsta rekommenderas inte vid behandling av barn eller ungdomar upp till 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Twynsta**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Din läkare kan behöva ändra dosen av andra läkemedel eller vidta andra försiktighetsåtgärder. I vissa fall kan du behöva avbryta behandlingen med ett läkemedel. Detta gäller särskilt läkemedlen som anges nedan:

- Läkemedel som innehåller litium för behandling av vissa typer av depression
- Läkemedel som kan öka kaliumnivån i blodet, t ex kalium-innehållande saltersättning, kaliumsparande diuretika (vissa vätskedrivande tabletter)
- Angiotensin II-antagonister
- ACE-hämmare eller aliskiren (se även information under rubrikerna ”Använd inte Twynsta” och ”Varningar och försiktighet”).
- icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID, t ex acetylsalicylsyra eller ibuprofen), heparin, immunsuppressiva läkemedel (t ex ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim (antibiotika).
- Rifampicin, erytromycin, klaritromycin (antibiotika).
- Johannesört.
- Dantrolen (infusion vid allvarliga störningar på kroppstemperaturen)
- Läkemedel som används för att ändra immunsystemets sätt att fungera (t.ex. sirolimus, temsirolimus och everolimus).
- Läkemedel som används för behandling av HIV/AIDS (t ex ritonavir) eller för behandling av svampinfektion (t ex ketokonazol).
- Diltiazem (hjärtläkemedel)
- Simvastatin för behandling av förhöjda kolesterolnivåer.
- Digoxin.

Som för andra blodtryckssänkande läkemedel kan effekten av Twynsta reduceras när du tar NSAID (icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel, t ex acetylsalicylsyra eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Twynsta kan öka den blodtryckssänkande effekten av andra läkemedel som används för att behandla högt blodtryck eller läkemedel som har blodtryckssänkande egenskaper (t ex baklofen, amifostin, neuroleptika eller antidepressiva läkemedel).

### **Twynsta med mat och dryck**

Lågt blodtryck kan förvärras av alkohol. Du kan känna av detta som yrsel när du står upp.

Grapefruktjuice eller grapefrukt ska inte intas när du använder Twynsta . Anledningen är att grapefrukt och grapefruktjuice kan leda till ökad halt i blodet av den aktiva ingrediensen amlodipin hos vissa patienter. Detta kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av Twynsta .

### **Graviditet och amning**

#### Graviditet

Du måste tala om för din läkare om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Twynsta före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Twynsta bör inte användas i början av graviditeten och ska inte användas efter de 3 första månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka allvarliga skador.

#### Amning

Amlodipin passerar över i bröstmjölks i små mängder.

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Twynsta rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.



### **Körförmåga och användning av maskiner**

Vissa personer kan uppleva biverkningar såsom svimning, sömnhet, yrsel eller svindelkänsla (vertigo) när de behandlas för högt blodtryck. Om du upplever dessa biverkningar ska du inte köra bil eller använda maskiner.

### **Twynsta innehåller sorbitol**

Detta läkemedel innehåller 337,28 mg sorbitol per tablett.

Sorbitol är en källa till fruktos. Om du inte tål vissa sockerarter, eller om du har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom som gör att man inte kan bryta ner fruktos, kontakta läkare innan du använder detta läkemedel.

### **Twynsta innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du tar Twynsta**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett dagligen. Försök att ta tabletten vid samma tidpunkt varje dag. Tag endast ut Twynsta tabletten ur blisterkartan just precis när du ska ta tabletten.

Du kan ta Twynsta med eller utan mat. Tabletten ska sväljas med vatten eller annan alkoholfri dryck.

Om du har problem med levern bör den vanliga dosen inte vara högre än en 40 mg/5 mg tablett eller en 40 mg/10 mg tablett per dag.

### **Om du har tagit för stor mängd av Twynsta**

Om du av misstag fått i dig för stor mängd tabletter kontakta din läkare, farmaceut eller ditt närmaste sjukhus akutavdelning. Du kan uppleva lågt blodtryck och snabb hjärtrytm. Långsam hjärtrytm, yrsel, nedsatt njurfunktion inkluderande njursvikt, kraftigt och långvarigt blodtrycksfall inklusive chock och dödsfall har också rapporterats.

### **Om du har glömt att ta Twynsta**

Om du har glömt att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg och fortsätt sedan din behandling som vanligt. Om du inte tar din tablett en dag, ta din vanliga dos dagen därpå. **Ta inte** dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta Twynsta**

Det är viktigt att du tar Twynsta varje dag tills din läkare meddelar dig något annat. Om du upplever att effekten av Twynsta är för stark eller för svag, tala med din läkare eller med apotekspersonalen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

##### **Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kräva omedelbar medicinsk behandling:**

Kontakta läkare omedelbart om du upplever något av följande symtom:

Sepsis (som ofta kallas "blodförgiftning" är en svår infektion med hög feber och allvarlig sjukdomskänsla), hastig svullnad av hud och slemhinnor (angioödem). Dessa biverkningar är sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare) men extremt allvarliga och patienter ska sluta ta medicinen och omedelbart uppsöka läkare. Tillstånden kan vara dödliga om de inte behandlas. Ökad förekomst av sepsis har observerats med enbart telmisartan, men kan dock inte uteslutas för Twynsta.

##### **Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 användare):**

Yrsel, svullna vrister (ödem)

##### **Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 användare):**

Sömnighet, migrän, huvudvärk, stickningar eller domningar av händer eller fötter, svindelskänsla (vertigo), långsam hjärtrytm, palpitationer (man känner sina hjärtslag), lågt blodtryck (hypotoni), yrsel när man reser sig upp (ortostatisk hypotoni), rodnad, hosta, ont i magen (magsmärtor), diarré, illamående, klåda, ledvärk, muskeltkramp, muskelsmärtor, erektionssvårigheter, svaghet, bröstsmärta, trötthet, vätskeansamling (ödem), förhöjda leverenzymnivåer.

##### **Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare):**

Infektion i urinblåsan, nedstämdhet (depression), ångestkänslor, sömnlöshet, svimning, nervskada i händer eller fötter, minskad känsel, smakförändringar, diarré, kräkningar, svullet tandkött, obehagskänsla i magen, muntorrhet, eksem (en hudåkomma), hudrodnad, utslag, ryggvärk, benvärk, urinträngningar under natten, sjukdomskänsla (malaise), förhöjda nivåer av urinsyra i blodet.

##### **Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 000 användare):**

Progressiv ärrbildning i lungorna (inflammation av lungvävnaden och lunginflammation med höga eosinofil-nivåer).

Följande biverkningar har observerats med beståndsdelarna telmisartan eller amlodipin och kan också hända med Twynsta :

##### Telmisartan

Hos patienter som enbart tar telmisartan har följande biverkningar rapporterats:

##### **Mindre vanliga biverkningar (kan drabba fler än 1 användare av 100):**

Urinvägsinfektion, övre luftvägsinfektioner (t ex ont i halsen, bihåleinflammation, vanliga förkylningssymtom), minskat antal röda blodkroppar (anemi), höga kaliumnivåer i blodet, andfäddhet, uppkördhet, ökad svettning, njurfunktionsnedsättning inklusive plötslig oförmåga för njurarna att fungera, förhöjda nivåer av kreatinin.

**Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare):**

Ökat antal av vissa vita blodkroppar (eosinofili), lågt antal blodplättar (trombocytopeni), allergiska reaktioner (t ex utslag, klåda, andningssvårigheter, pipande andning, svullnad av ansikte eller lågt blodtryck), låg blodsockerhalt (hos patienter med diabetes) nedsatt syn, snabb hjärtrytm, magproblem, störd leverfunktion, nässelutslag (urtikaria), utslag av läkemedel, inflammerade muskelfästen, influensaliknande symtom (t ex muskelvärk, sjukdomskänsla), minskad mängd hemoglobin (ett protein i blodet), förhöjda nivåer av kreatininfosfokinase i blodet.

Majoriteten av fall med onormal leverfunktion och leversjukdomar efter att telmisartan kommit ut på marknaden, har inträffat hos patienter i Japan. Japanska patienter löper större risk att få denna biverkan.

***Amlodipin***

Hos patienter som enbart tar amlodipin har även följande biverkningar rapporterats:

**Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 användare):**

Förändrade avföringsvanor, diarré, förstoppning, synstörningar, dubbelseende, svullna vrister.

**Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 användare):**

Humörsvängningar, nedsatt syn, öronsusningar, andfåddhet, nysningar/rinnande näsa, hårfall, ovanliga blåmärken och blödningar (skadade röda blodkroppar), missfärgning av huden, ökad svettning, svårighet att urinera, ökad urineringsfrekvens speciellt nattetid, bröstförstoring hos män, smärta, viktuppgång, viktnedgång.

**Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare):**

Förvirring

**Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 000 användare):**

Minskat antal vita blodkroppar (leukopeni), lågt antal blodplättar (trombocytopeni), allergisk reaktion (t ex utslag, klåda, andningssvårigheter, pipande andning, svullnad av ansiktet och lågt blodtryck), förhöjda sockernivåer i blodet, okontrollerbara rörelser eller ryckningar, hjärtattack, orege bunden hjärtrytm, inflammation i blodkärlen, inflammerad bukspottkörtel, inflammation i magens slemhinna (gastrit), leverinflammation, guldfärgning av huden (gulsot), förhöjda leverenzymnivåer med gulsot, snabb svullnad av hud och slemhinnor (angioödem), svåra hudreaktioner, nässelutslag (urtikaria), svåra allergiska reaktioner med sprickande blåsor på hud och slemhinnor (exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom), ökad känslighet i huden för sol, ökad muskelspänning.

**Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):**

Svåra allergiska reaktioner med sprickande blåsor på hud och slemhinnor (toxisk epidermal nekrolys).

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur Twynsta ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartong och blister efter ”EXP” Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar gällande temperatur.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Ta endast ut Twynsta -tablett ur blisterkartan just när du ska ta tablett.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- De aktiva substanserna är telmisartan och amlodipin. Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 5 g amlodipin (som amlodipinbesilat).
- Övriga innehållsämnen är kolloidal vattenfri kiseldioxid, briljantblått FCF (E133), järnoxid svart (E172), järnoxid gul (E172), magnesiumstearat, majsstärkelse, meglumin, mikrokristallin cellulosa, povidon K25, pregelatiniserad stärkelse (beredd från majsstärkelse), natriumhydroxid, sorbitol (E420).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

**Twynsta** 80 mg/5 mg tabletter är blå och vita, ovala, tvålagerstabletter som är ingraverade med produktkoden A3 på den ena sidan och företagets logo på den vita sidan.

Twynsta tillhandahålls i en kartong innehållande 14, 28, 56, 98 tabletter i aluminium/aluminium-blister eller 30x1, 90x1, 360 (4x90x1) tabletter i aluminium/aluminium perforerade dosenhetsblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105 7870

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Bipacksedel: Information till användaren**  
**Twynsta 80 mg/10 mg tabletter**  
telmisartan / amlodipin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Twynsta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Twynsta
3. Hur du tar Twynsta
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Twynsta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

## **1. Vad Twynsta är och vad det används för**

Twynsta tabletter innehåller två verksamma substanser som kallas telmisartan och amlodipin. Båda dessa substanser hjälper till att kontrollera ditt höga blodtryck:

- Telmisartan tillhör en grupp läkemedel, som kallas ”angiotensin-II- receptor hämmare”. Angiotensin II är ett kroppseget ämne som får blodkärlen att dras samman, vilket leder till att blodtrycket stiger. Telmisartan verkar genom att blockera effekten av angiotensin II.
- Amlodipin tillhör en grupp läkemedel som kallas för ”kalciumflödeshämmare”. Amlodipin förhindrar att kalcium transporteras in i blodkärlens vägg, detta förhindrar blodkärlen att dra ihop sig.

Detta betyder att de båda aktiva substanserna samverkar för att förhindra att dina blodkärl drar ihop sig. Vilket leder till att blodkärlen vidgas och blodtrycket sjunker.

**Twynsta används** för att behandla förhöjt blodtryck

- hos vuxna patienter vars blodtryck inte är tillräckligt kontrollerat med enbart amlodipin.
- hos vuxna patienter som redan behandlats separat med telmisartan och amlodipin och som föredrar att ta samma dos i en tablett.

Högt blodtryck som inte behandlas, kan medföra skador på blodkärlen i flera organ. Detta kan leda till svåra sjukdomar som till exempel hjärtattack, hjärt- eller njursvikt, stroke eller blindhet. Oftast ger högt blodtryck inga symtom förrän skadorna uppträder. Det är därför viktigt att regelbundet mäta blodtrycket för att kontrollera om det ligger inom normalvärdena.

## **2. Vad du behöver veta innan du tar Twynsta**

**Ta inte Twynsta**

- om du är allergisk mot telmisartan eller amlodipin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot andra läkemedel av dihydropyridintyp (en typ av kalciumflödeshämmare)

- om du är gravid senare än tredje månaden (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Twynsta, se avsnittet Graviditet)
- om du har svåra leverproblem eller gallvägsobstruktion (problem med avflöde av galla från levern och gallblåsan)
- om du har en förträngning i aortaklaffen (aortastenosis) eller kardiogen chock (ett tillstånd som innebär att hjärtat inte orkar försöka kroppen med tillräckliga mängder blod)
- om du har hjärtsvikt efter en hjärtinfarkt
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och du behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren..

Om något av ovanstående stämmer in på dig ska du berätta det för din läkare eller apotekspersonal innan du använder Twynsta.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du tar Twynsta om du har haft eller lider av något av följande tillstånd eller sjukdomar:

- Njursjukdom eller njurtransplantation
- Förträngning av blodkärlen i en eller båda njurarna (njurartärstenos)
- Leversjukdom
- Hjärtproblem
- Förhöjda aldosteronhalter (vilket leder till vatten- eller saltansamlingar i kroppen samt förändrad mineralbalans i blodet)
- Lågt blodtryck (hypotoni), som kan uppstå om du är uttorkad (har förlorat mycket kroppsvätska) eller har brist på salt på grund av diuretikabehandling (vätskedrivande behandling), diet med lågt saltintag, diarré eller kräkningar
- Hög kaliumhalt i blodet
- Diabetes
- Förträngning av stora kroppspulsådern (aortastenosis)
- Hjärt-förknippad bröstsmärta även vid vila eller minimal ansträngning (instabil kärlkramp)
- En hjärtattack under de senaste 4 veckorna

Tala med läkare innan du tar Twynsta:

- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
  - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
  - aliskiren.
 Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum. Se även "Använd inte Twynsta".
- om du är äldre och din dos behöver ökas.

Vid operation eller narkos ska du tala om för din läkare att du använder Twynsta .

### **Barn och ungdomar**

Twynsta rekommenderas inte vid behandling av barn eller ungdomar upp till 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Twynsta**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Din läkare kan behöva ändra dosen av andra läkemedel eller vidta andra försiktighetsåtgärder. I vissa fall kan du behöva avbryta behandlingen med ett läkemedel. Detta gäller särskilt läkemedlen som anges nedan:

- Läkemedel som innehåller litium för behandling av vissa typer av depression
- Läkemedel som kan öka kaliumnivån i blodet, t ex kalium-innehållande saltersättning, kaliumsparande diuretika (vissa vätskedrivande tabletter)



- Angiotensin II-antagonister
- ACE-hämmare eller aliskiren (se även information under rubrikerna ”Använd inte Twynsta” och ”Varningar och försiktighet”) icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID, t ex acetylsalicylsyra eller ibuprofen), heparin, immunsuppressiva läkemedel (t ex ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim (antibiotika).
- Rifampicin, erytromycin, klaritromycin (antibiotika).
- Johannesört.
- Dantrolen (infusion vid allvarliga störningar på kroppstemperaturen)
- Läkemedel som används för att ändra immunsystemets sätt att fungera (t.ex. sirolimus, temsirolimus och everolimus).
- Läkemedel som används för behandling av HIV/AIDS (t ex ritonavir) eller för behandling av svampinfektion (t ex ketokonazol).
- Diltiazem (hjärtläkemedel)
- Simvastatin för behandling av förhöjda kolesterolnivåer.
- Digoxin.

Som för andra blodtryckssänkande läkemedel kan effekten av Twynsta reduceras när du tar NSAID (icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel, t ex acetylsalicylsyra eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Twynsta kan öka den blodtryckssänkande effekten av andra läkemedel som används för att behandla högt blodtryck eller läkemedel som har blodtryckssänkande egenskaper (t ex baklofen, amifostin, neuroleptika eller antidepressiva läkemedel).

### **Twynsta med mat och dryck**

Lågt blodtryck kan förvärras av alkohol. Du kan känna av detta som yrsel när du står upp.

Grapefruktjuice eller grapefrukt ska inte intas när du använder Twynsta . Anledningen är att grapefrukt och grapefruktjuice kan leda till ökad halt i blodet av den aktiva ingrediensen amlodipin hos vissa patienter. Detta kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av Twynsta .

### **Graviditet och amning**

#### Graviditet

Du måste tala om för din läkare om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Twynsta före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Twynsta bör inte användas i början av graviditeten och ska inte användas efter de 3 första månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka allvarliga skador.

#### Amning

Amlodipin passerar över i bröstmjolk i små mängder.

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Twynsta rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Vissa personer kan uppleva biverkningar såsom svimning, sömnhet, yrsel eller svindelkänsla (vertigo) när de behandlas för högt blodtryck. Om du upplever dessa biverkningar ska du inte köra bil eller använda maskiner.

### **Twynsta innehåller sorbitol**

Detta läkemedel innehåller 337,28 mg sorbitol per tablett.

Sorbitol är en källa till fruktos. Om du inte tål vissa sockerarter, eller om du har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom som gör att man inte kan bryta ner fruktos, kontakta läkare innan du använder detta läkemedel.

### **Twynsta innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du tar Twynsta**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett dagligen. Försök att ta tabletten vid samma tidpunkt varje dag. Tag endast ut Twynsta -tabletten ur blisterkartan just precis när du ska ta tabletten.

Du kan ta Twynsta med eller utan mat. Tabletten ska sväljas med vatten eller annan alkoholfri dryck.

Om du har problem med levern bör den vanliga dosen inte vara högre än en 40 mg/5 mg tablett eller en 40 mg/10 mg tablett per dag.

### **Om du har tagit för stor mängd av Twynsta**

Om du av misstag fått i dig för stor mängd tabletter kontakta din läkare, farmaceut eller ditt närmaste sjukhus akutavdelning. Du kan uppleva lågt blodtryck och snabb hjärtrytm. Långsam hjärtrytm, yrsel, nedsatt njurfunktion inkluderande njursvikt, kraftigt och långvarigt blodtrycksfall inklusive chock och dödsfall har också rapporterats.

### **Om du har glömt att ta Twynsta**

Om du har glömt att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg och fortsätt sedan din behandling som vanligt. Om du inte tar din tablett en dag, ta din vanliga dos dagen därpå. **Ta inte** dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta Twynsta**

Det är viktigt att du tar Twynsta varje dag tills din läkare meddelar dig något annat. Om du upplever att effekten av Twynsta är för stark eller för svag, tala med din läkare eller med apotekspersonalen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kräva omedelbar medicinsk behandling:**

Kontakta läkare omedelbart om du upplever något av följande symtom:

Sepsis (som ofta kallas ”blodförgiftning” är en svår infektion med hög feber och allvarlig sjukdomskänsla), hastig svullnad av hud och slemhinnor (angioödem). Dessa biverkningar är sällsynta

(kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare) men extremt allvarliga och patienter ska sluta ta medicinen och omedelbart uppsöka läkare. Tillstånden kan vara dödliga om de inte behandlas. Ökad förekomst av sepsis har observerats med enbart telmisartan, men kan dock inte uteslutas för Twynsta.

**Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 användare):**

Yrsel, svullna vrister (ödem)

**Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 användare):**

Sömnighet, migrän, huvudvärk, stickningar eller domningar av händer eller fötter, svindelskänsla (vertigo), långsam hjärtrytm, palpitationer (man känner sina hjärtslag), lågt blodtryck (hypotoni), yrsel när man reser sig upp (ortostatisk hypotoni), rodnad, hosta, ont i magen (magsmärtor), diarré, illamående, klåda, ledvärk, muskelkramper, muskelsmärtor, erektionssvårigheter, svaghet, bröstsmärta, trötthet, vätskeansamling (ödem), förhöjda leverenzymnivåer.

**Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare):**

Infektion i urinblåsan, nedstämdhet (depression), ångestkänslor, sömnlöshet, svimning, nervskada i händer eller fötter, minskad känsel, smakförändringar, darrningar, kräkningar, svullet tandkött, obehagskänsla i magen, muntorrhet, eksem (en hudåkomma), hudrodnad, utslag, ryggvärk, benvärk, urinträngningar under natten, sjukdomskänsla (malaise), förhöjda nivåer av urinsyra i blodet.

**Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 000 användare)**

Progressiv ärrbildning i lungorna (inflammation av lungvävnaden och lunginflammation med höga eosinofil-nivåer).

Följande biverkningar har observerats med beståndsdelarna telmisartan eller amlodipin och kan också hända med Twynsta:

Telmisartan

Hos patienter som enbart tar telmisartan har följande biverkningar rapporterats:

**Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 användare):**

Urinvägsinfektion, övre luftvägsinfektioner (t ex ont i halsen, bihåleinflammation, vanliga förkylningssymtom), minskat antal röda blodkroppar (anemi), höga kaliumnivåer i blodet, andfåddhet, uppkördhet, ökad svettning, njurfunktionsnedsättning inklusive plötslig oförmåga för njurarna att fungera, förhöjda nivåer av kreatinin.

**Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare):**

Ökat antal av vissa vita blodkroppar (eosinofili), lågt antal blodplättar (trombocytopeni), allergiska reaktioner (t ex utslag, klåda, andningssvårigheter, pipande andning, svullnad av ansikte eller lågt blodtryck), låg blodsockerhalt (hos patienter med diabetes), nedsatt syn, snabb hjärtrytm, magproblem, störd leverfunktion, nässelutslag (urtikaria), utslag av läkemedel, inflammerade muskelfästen, influensaliknande symtom (t ex muskelvärk, sjukdomskänsla), minskad mängd hemoglobin (ett protein i blodet), förhöjda nivåer av kreatinfosfokinase i blodet.

Majoriteten av fall med onormal leverfunktion och leversjukdomar efter att telmisartan kommit ut på marknaden, har inträffat hos patienter i Japan. Japanska patienter löper större risk att få denna biverkan.

***Amlodipin***

Hos patienter som enbart tar amlodipin har även följande biverkningar rapporterats:

**Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 användare):**

Förändrade avföringsvanor, diarré, förstoppning, synstörningar, dubbelseende, svullna vrister.

**Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 användare):**

Humörsvängningar, nedsatt syn, öronsusningar, andfåddhet, nysningar/rinnande näsa, håravfall, ovanliga blåmärken och blödningar (skadade röda blodkroppar), missfärgning av huden, ökad svettning, svårighet att urinera, ökad urineringsfrekvens speciellt nattetid, bröstförstoring hos män, smärta, viktuppgång, viktnedgång.

**Sällsynta biverkningar ((kan påverka upp till 1 av 1 000 användare):**

Förvirring

**Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 000 användare):**

Minskat antal vita blodkroppar (leukopeni), lågt antal blodplättar (trombocytopeni), allergisk reaktion (t ex utslag, klåda, andningssvårigheter, pipande andning, svullnad av ansiktet och lågt blodtryck), förhöjda sockernivåer i blodet, okontrollerbara rörelser eller ryckningar, hjärtattack, oregebunden hjärtrytm, inflammation i blodkärlen, inflammerad bukspottkörtel, inflammation i magens slemhinna (gastrit), leverinflammation, guldfärgning av huden (gulsot), förhöjda leverenzymnivåer med gulsot, snabb svullnad av hud och slemhinnor (angioödem), svåra hudreaktioner, nässelutslag (urtikaria), svåra allergiska reaktioner med sprickande blåsor på hud och slemhinnor (exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom), ökad känslighet i huden för sol, ökad muskelspänning.

**Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):**

Svåra allergiska reaktioner med sprickande blåsor på hud och slemhinnor (toxisk epidermal nekrolys).

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur Twynsta ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartong och blister efter ”EXP” Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Ta endast ut Twynsta -tablett ur blisterkartan just när du ska ta tablett.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är telmisartan och amlodipin. Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).
- Övriga innehållsämnen är kolloidal vattenfri kiseldioxid, briljantblått FCF (E133), järnoxid svart (E172), järnoxid gul (E172), magnesiumstearat, majsstärkelse, meglumin, mikrokristallin cellulosa, povidon K25, pregelatiniserad stärkelse (beredd från majsstärkelse), natriumhydroxid, sorbitol (E420).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

**Twynsta** 80 mg/10 mg tabletter är blå och vita, ovala, tvålagerstabletter som är ingraverade med produktkoden A4 på den ena sidan och företagets logo på den vita sidan.

Twynsta tillhandahålls i en kartong innehållande 14, 28, 56, 98 tabletter i aluminium/aluminium-blister eller 30x1, 90x1, 360 (4x90x1) tabletter i aluminium/aluminium perforerade dosenhetsblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105 7870

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.