

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).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Blå och vita ovala tvåskiktstabletter med en längd på cirka 14 mm präglade med produktkoden A1 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 vuxna 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 dos av komponenterna.

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 grapefruktjuice 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 den fasta doskombinationen. När man anser det kliniskt lämpligt kan ett direkt byte från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas.

Patienter som behandlas med 10 mg amlodipin och 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. Försiktighet rekommenderas 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 ska iakttas 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 för 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 avsnitt 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 aortastenosis)
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt

Samtidig användning av telmisartan/amlodipin och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (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 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 har genomgått en njurtransplantation.

Telmisartan och amlodipin är inte dialyserbara.

Intravaskulär hypovolemi

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan uppkomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi p.g.a. till exempel höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Sådana tillstånd bör åtgärdas före administrering av telmisartan. Om hypotoni uppkommer 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 vilkas kärllonus och njurfunktion huvudsakligen beror på 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. Användning av telmisartan rekommenderas därför inte.

Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom 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 uppkomma 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, rabdomyolys, 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

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

Natrium

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

Övrigt

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan de två komponenterna i denna fasta doskombination 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 användning av 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. spironolaktin, 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 användning 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 som verkar 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 som kräver försiktighet

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

NSAID-läkemedel (dvs. acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID-läkemedel) 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, inklusive eventuell akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter ska vara adekvat hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas 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

CYP3A4-hämmare

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 användning

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 utförts 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 när 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 begränsad mängd data från användningen av telmisartan/amlodipin hos gravida kvinnor. Djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter har inte utförts med telmisartan/amlodipin.

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).

Djurstudier har visat att telmisartan har reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data beträffande risk för fosterskada efter exponering för 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 alternativa antihypertensiva behandlingar 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 exponering för angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, 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 hypotoni (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. Andelen av moderns dos som beräknas överföras till barnet ligger inom kvartilavståndet 3-7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Effekten av amlodipin på spädbarn är inte känd.

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 ett nyfött eller prematurt barn.

Fertilitet

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

Separata studier av reproduktionstoxikologiska effekter 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

Twynsta 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 inkluderar 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 efter godkännandet för försäljning.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Säkerhet och tolerans för Twynsta har utvärderats i fem kontrollerade kliniska studier med över 3 500 patienter, varav över 2 500 fick telmisartan i kombination med amlodipin.

Biverkningarna anges under rubriker med frekvens enligt följande konvention: 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
Infektioner och infestationer			
Mindre vanliga		övre luftvägsinfektioner inklusive faryngit och sinuit, urinvägsinfektioner inklusive cystit	
Sällsynta	cystit	sepsis inklusive dödlig utgång ¹	
Blodet och lymfsystemet			
Mindre vanliga		Anemi	
Sällsynta		trombocytopeni, eosinofili	
Mycket sällsynta			leukocytopeni, trombocytopeni
Immunsystemet			
Sällsynta		överkänslighet, anafylaktisk reaktion	
Mycket sällsynta			överkänslighet
Metabolism och nutrition			
Mindre vanliga		hyperkalemi	
Sällsynta		hypoglykemi (hos diabetiker)	
Mycket sällsynta			hyperglykemi
Psykiska störningar			
Mindre vanliga			humörändringar
Sällsynta	depression, ångest, sömnlöshet		förvirring
Centrala och perifera nervsystemet			
Vanliga	Yrsel		
Mindre vanliga	somnolens, migrän, huvudvärk, parestesi		
Sällsynta	synkope, perifer neuropati, hypoestesi, dysgeusi, tremor		
Mycket sällsynta			extrapyramidalt syndrom, hypertoni

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
Ögon			
Vanliga			synstörningar (inklusive diplopi)
Mindre vanliga			nedsatt synförmåga
Sällsynta		Synstörningar	
Öron och balansorgan			
Mindre vanliga	vertigo		tinnitus
Hjärtat			
Mindre vanliga	bradykardi, palpitationer		
Sällsynta		Takykardi	
Mycket sällsynta			hjärtinfarkt, arytm, ventrikulär takykardi, förmaksflimmer
Blodkärl			
Mindre vanliga	hypotoni, ortostatisk hypotoni, blodvallningar		
Mycket sällsynta			vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Mindre vanliga	Hosta	dyspné	dyspné, rinit
Mycket sällsynta	interstitiell lungsjukdom ³		
Magtarmkanalen			
Vanliga			förändrade avföringsvanor (inklusive diarré och förstoppning)
Mindre vanliga	buksmärter, diarré, illamående	flatulens	
Sällsynta	kräkningar, gingival hypertrofi, dyspepsi, muntorrhet	magbesvär	
Mycket sällsynta			pankreatit, gastrit
Lever och gallvägar			
Sällsynta		störningar av leverfunktionen, leversjukdom ²	
Mycket sällsynta			hepatit, gulsot, förhöjda leverenzym

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
			(oftast i samband med gallstas)
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			
Mindre vanliga	Pruritus	hyperhidros	alopeci, purpura, hudmissfärgning, hyperhidros
Sällsynta	eksem, erytem, hudutslag	angioödem (med dödlig utgång), läkemedelsutslag, toxisk huderuption, urtikaria	
Mycket sällsynta			angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, ljuskänslighet
Ingen känd frekvens			toxisk epidermal nekrolys
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			
Vanliga			svullna vrister
Mindre vanliga	artralgi, muskelspasmer (kramp i benen), myalgi		
Sällsynta	ryggsmärta, smärta i extremiteterna (smärta i benen)	smärta i senor (tendinitliknande symtom)	
<i>Njurar och urinvägar</i>			
Mindre vanliga		nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt	miktionsrubbnings, pollakisuri
Sällsynta	Nykturi		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			
Mindre vanliga	erektil dysfunktion		gynekomasti
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>			
Vanliga	perifert ödem		
Mindre vanliga	asteni, bröstsmärta, trötthet, ödem		smärta
Sällsynta	sjukdomskänsla	influenسالiknande sjukdom	

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
Undersökningar			
Mindre vanliga	förhöjda leverenzymmer	förhöjt blodkreatinin	viktökning, viktminskning
Sällsynta	ökad halt urinsyra i blodet	förhöjt blodkreatinfosfokinas, minskat hemoglobin	

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

²: de flesta fall av onormal leverfunktion/leversjukdom från erfarenhet efter godkännandet för försäljning av telmisartan har inträffat hos japanska patienter. Japanska patienter har högre sannolikhet att få dessa biverkningar.

³ fall av interstitiell lungsjukdom (framför allt interstitiell pneumoni och eosinofil pneumoni) har rapporterats efter godkännandet för försäljning för 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 kontrolleras ofta. Om hypotoni uppkommer 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 inte vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-receptorblockerare (ARBs) 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 ensamt.

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-receptorns 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 mindre karakteriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd, och inte heller effekten av eventuell överstimulering av angiotensin II, vars nivåer ökar av telmisartan. Telmisartan minskar aldosteronnivåerna i plasma. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin och blockerar inte 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 biverkningar.

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 och blir tydlig inom 3 timmar efter den första 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 både systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. Betydelsen av läkemedlets diuretiska och natriuretiska effekt för dess hypotensiva effekt 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 aliskirengruppen än i placebogruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogruppen.

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 på hjärtmuskelceller.

Hos patienter med hypertoni ger dosering en gång dagligen kliniskt signifikant sänkning av blodtrycket i både rygggläge och stående under 24 timmarsintervallet. 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 eller 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

Hemodynamiska studier och kliniska studier med avseende på arbetsförmåga på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass II-IV har visat att amlodipin inte leder till någon klinisk försämring mätt med 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) med 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 om lungödem.

Telmisartan/amlodipin

I en 8 veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, faktoriell multicenterstudie med en parallell grupp behandlades totalt 1 461 patienter med mild till svår hypertoni (medelvärde sittande diastoliskt blodtryck ≥ 95 och ≤ 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 av 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 1 050 patienter med måttlig till svår hypertoni (diastoliskt blodtryck ≥ 100 mmHg) svarade 32,7-51,8 % tillfredsställande på monoterapi med antingen telmisartan eller amlodipin. Den observerade genomsnittliga förändringen av 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 randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad, multicenterstudie med en parallell grupp behandlades totalt 1 097 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 för att sänka 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 tätare kontroller 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 randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad multicenterstudie med en parallell grupp 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 för att sänka 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 påvisades att vissa patienter som inte var adekvat kontrollerade med Twynsta 40 mg/10 mg fick ytterligare sänkningar av blodtrycket genom att upptitrera till Twynsta 80 mg/10 mg.

Den totala förekomsten av biverkningar med Twynsta i det kliniska prövningsprogrammet var låg och 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. Biverkningarna 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 var under kontroll 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 hypertoni. 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 hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik för den fasta doskombinationen

Graden och omfattningen av absorptionen av 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 arean under plasmakoncentration-tidskurvan (AUC_{0-∞}) 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 beräknats vara mellan 64 och 80 %. Biotillgängligheten för amlodipin påverkas inte av intag av föda.

Distribution

Telmisartan är i hög grad bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Genomsnittlig skenbar distributionsvolym 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 karakteriseras av en farmakokinetik med bioexponentiell nedbrytning med en terminal eliminationshalveringstid på > 20 timmar. Maximal plasmakoncentration (C_{max}) och, i mindre utsträckning, arean under plasmakoncentration-tidskurvan (AUC) ökar oproportionerligt med dosen. Det finns inga tecken på kliniskt relevant ackumulering av telmisartan som tas i rekommenderad dos. Plasmakoncentrationerna var högre hos kvinnor än hos män, utan någon relevant påverkan på effekten.

Efter oral (och intravenös) administrering 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 elimineringshalveringstid 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.

Pediatrisk population (under 18 års ålder)

Inga farmakokinetiska data finns 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 elimineringshalveringstid.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild till måttlig och gravt nedsatt njurfunktion observerades fördubblade plasmakoncentrationer av telmisartan. Hos patienter med njurinsufficiens som genomgick dialys var emellertid plasmakoncentrationerna lägre. Telmisartan är i hög grad bundet till plasmaproteiner hos personer med njurinsufficiens och kan inte elimineras via dialys. Elimineringshalveringstiden för amlodipin förändras inte hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken för amlodipin påverkas inte signifikant av nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

I farmakokinetiska studier på patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökning av absolut biotillgänglighet för telmisartan med upp till nästan 100 %. Elimineringshalveringstiden är inte förändrad hos patienter med nedsatt leverfunktion. 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 veckor lång) 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 karcinogenicitet hos råttor och mus.

Amlodipin

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor 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 humandosen på 10 mg/dag baserat på mg/m²).

I en annan studie på råttor, 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 råttor 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 råttor två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg baserat på mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor.

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. Tabletterna ska tas ut ur blistret strax före administrering.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister (PA/Al/PVC/Al) i en kartong innehållande 14, 28, 56, 98 tabletter, eller aluminium/aluminium perforerade endosblister (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
552216 Ingelheim 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. LÄKEMEDELETS 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).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Blå och vita ovala tvåskiktstabletter med en längd på cirka 14 mm präglade med produktkoden A2 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 vuxna 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 dos av komponenterna.

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 grapefruktjuice 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 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 den fasta doskombinationen. När man anser det kliniskt lämpligt kan ett direkt byte från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas.

Patienter som behandlas med 10 mg amlodipin och 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. Försiktighet rekommenderas 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 ska iakttas 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 för 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 avsnitt 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 aortastenosis)
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt

Samtidig användning av telmisartan/amlodipin och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (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 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 har genomgått en njurtransplantation.

Telmisartan och amlodipin är inte dialyserbara.

Intravaskulär hypovolemi

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan uppkomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi p.g.a. till exempel höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Sådana tillstånd bör åtgärdas före administrering av telmisartan. Om hypotoni uppkommer 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 vilkas käriltonus och njurfunktion huvudsakligen beror på 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. Användning av telmisartan rekommenderas därför inte.

Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom 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 uppkomma 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, rabdomyolys, 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

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

Natrium

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

Övrigt

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan de två komponenterna i denna fasta doskombination 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 användning av 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 användning 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 som verkar 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 som kräver försiktighet

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

NSAID-läkemedel (dvs. acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID-läkemedel) 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, inklusive eventuell akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter ska vara adekvat hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas 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

CYP3A4-hämmare

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 användning

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 utförts 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 när 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 begränsad mängd data från användningen av telmisartan/amlodipin hos gravida kvinnor. Djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter har inte utförts med telmisartan/amlodipin.

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).

Djurstudier har visat att telmisartan har reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data beträffande risk för fosterskada efter exponering för 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 alternativa antihypertensiva behandlingar 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 exponering för angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, 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 hypotoni (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. Andelen av moderns dos som beräknas överföras till barnet ligger inom kvartilavståndet 3-7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Effekten av amlodipin på spädbarn är inte känd.

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 ett nyfött eller prematurt barn.

Fertilitet

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

Separata studier av reproduktionstoxikologiska effekter 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 råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Twynsta 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 inkluderar 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 efter godkännandet för försäljning.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Säkerhet och tolerans för Twynsta har utvärderats i fem kontrollerade kliniska studier med över 3 500 patienter, varav över 2 500 fick telmisartan i kombination med amlodipin.

Biverkningarna anges under rubriker med frekvens enligt följande konvention: 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
Infektioner och infestationer			
Mindre vanliga		övre luftvägsinfektioner inklusive faryngit och sinuit, urinvägsinfektioner inklusive cystit	
Sällsynta	cystit	sepsis inklusive dödlig utgång ¹	
Blodet och lymfsystemet			
Mindre vanliga		Anemi	
Sällsynta		trombocytopeni, eosinofili	
Mycket sällsynta			leukocytopeni, trombocytopeni
Immunsystemet			
Sällsynta		överkänslighet, anafylaktisk reaktion	
Mycket sällsynta			överkänslighet
Metabolism och nutrition			
Mindre vanliga		hyperkalemi	
Sällsynta		hypoglykemi (hos diabetiker)	
Mycket sällsynta			hyperglykemi
Psykiska störningar			
Mindre vanliga			humörändringar
Sällsynta	depression, ångest, sömnlöshet		förvirring
Centrala och perifera nervsystemet			
Vanliga	Yrsel		
Mindre vanliga	somnolens, migrän, huvudvärk, parestesi		
Sällsynta	synkope, perifer neuropati, hypoestesi, dysgeusi, tremor		
Mycket sällsynta			extrapyramidalt syndrom, hypertoni

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
Ögon			
Vanliga			synstörningar (inklusive diplopi)
Mindre vanliga			nedsatt synförmåga
Sällsynta		Synstörningar	
Öron och balansorgan			
Mindre vanliga	vertigo		tinnitus
Hjärtat			
Mindre vanliga	bradykardi, palpitationer		
Sällsynta		Takykardi	
Mycket sällsynta			hjärtinfarkt, arytm, ventrikulär takykardi, förmaksflimmer
Blodkärl			
Mindre vanliga	hypotoni, ortostatisk hypotoni, blodvallningar		
Mycket sällsynta			vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Mindre vanliga	Hosta	dyspné	dyspné, rinit
Mycket sällsynta	interstitiell lungsjukdom ³		
Magtarmkanalen			
Vanliga			förändrade avföringsvanor (inklusive diarré och förstoppning)
Mindre vanliga	buksmärtor, diarré, illamående	flatulens	
Sällsynta	kräkningar, gingival hypertrofi, dyspepsi, muntorrhet	magbesvär	
Mycket sällsynta			pankreatit, gastrit
Lever och gallvägar			
Sällsynta		störningar av leverfunktionen, leversjukdom ²	
Mycket sällsynta			hepatit, gulsot, förhöjda leverenzymmer

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
			(oftast i samband med gallstas)
Hud och subkutan vävnad			
Mindre vanliga	Pruritus	hyperhidros	alopeci, purpura, hudmissfärgning, hyperhidros
Sällsynta	eksem, erytem, hudutslag	angioödem (med dödlig utgång), läkemedelsutslag, toxisk huderuption, urtikaria	
Mycket sällsynta			angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, ljuskänslighet
Ingen känd frekvens			toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Vanliga			svullna vrister
Mindre vanliga	artralgi, muskelspasmer (kramp i benen), myalgi		
Sällsynta	ryggsmärta, smärta i extremiteterna (smärta i benen)	smärta i senor (tendinitliknande symtom)	
Njurar och urinvägar			
Mindre vanliga		nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt	miktionsrubbnings, pollakisuri
Sällsynta	nykturi		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			
Mindre vanliga	erektil dysfunktion		gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Vanliga	perifert ödem		
Mindre vanliga	asteni, bröstsmärta, trötthet, ödem		smärta
Sällsynta	sjukdomskänsla	influenسالiknande sjukdom	

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
Undersökningar			
Mindre vanliga	förhöjda leverenzymmer	förhöjt blodkreatinin	viktökning, viktminskning
Sällsynta	ökad halt urinsyra i blodet	förhöjt blodkreatinfosfokinas, minskat hemoglobin	

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

²: de flesta fall av onormal leverfunktion/leversjukdom från erfarenhet efter godkännandet för försäljning av telmisartan har inträffat hos japanska patienter. Japanska patienter har högre sannolikhet att få dessa biverkningar.

³ fall av interstitiell lungsjukdom (framför allt interstitiell pneumoni och eosinofil pneumoni) har rapporterats efter godkännandet för försäljning för 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 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 kontrolleras ofta. Om hypotoni uppkommer 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 inte vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-receptorblockerare (ARBs) 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 ensamt.

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-receptorns 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 mindre karakteriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd, och inte heller effekten av eventuell överstimulering av angiotensin II, vars nivåer ökar av telmisartan. Telmisartan minskar aldosteronnivåerna i plasma. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin och blockerar inte 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 biverkningar.

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 och blir tydlig inom 3 timmar efter den första 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 både systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. Betydelsen av läkemedlets diuretiska och natriuretiska effekt för dess hypotensiva effekt 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 aliskirengruppen än i placebogruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogruppen.

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 på hjärtmuskelceller.

Hos patienter med hypertoni ger dosering en gång dagligen kliniskt signifikant sänkning av blodtrycket i både rygggläge och stående under 24 timmarsintervallet. 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 eller 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

Hemodynamiska studier och kliniska studier med avseende på arbetsförmåga på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass II-IV har visat att amlodipin inte leder till någon klinisk försämring mätt med 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) med 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 om lungödem.

Telmisartan/amlodipin

I en 8 veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, faktoriell multicenterstudie med en parallell grupp behandlades totalt 1 461 patienter med mild till svår hypertoni (medelvärde sittande diastoliskt blodtryck ≥ 95 och ≤ 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 av 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 1 050 patienter med måttlig till svår hypertoni (diastoliskt blodtryck ≥ 100 mmHg) svarade 32,7-51,8 % tillfredsställande på monoterapi med antingen telmisartan eller amlodipin. Den observerade genomsnittliga förändringen av 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 randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad, multicenterstudie med en parallell grupp behandlades totalt 1 097 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 för att sänka 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 tätare kontroller 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 randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad multicenterstudie med en parallell grupp 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 för att sänka 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 påvisades att vissa patienter som inte var adekvat kontrollerade med Twynsta 40 mg/10 mg fick ytterligare sänkningar av blodtrycket genom att upptitrera till Twynsta 80 mg/10 mg.

Den totala förekomsten av biverkningar med Twynsta i det kliniska prövningsprogrammet var låg och 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. Biverkningarna 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 var under kontroll 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 hypertoni. 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 hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik för den fasta doskombinationen

Graden och omfattningen av absorptionen av 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 arean under plasmakoncentration-tidskurvan (AUC_{0-∞}) 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 beräknats vara mellan 64 och 80 %. Biotillgängligheten för amlodipin påverkas inte av intag av föda.

Distribution

Telmisartan är i hög grad bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Genomsnittlig skenbar distributionsvolym 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, arean under plasmakoncentration-tidskurvan (AUC) ökar oproportionerligt med dosen. Det finns inga tecken på kliniskt relevant ackumulering av telmisartan som tas i rekommenderad dos. Plasmakoncentrationerna var högre hos kvinnor än hos män, utan någon relevant påverkan på effekten.

Efter oral (och intravenös) administrering 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 elimineringshalveringstid 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.

Pediatrisk population (under 18 års ålder)

Inga farmakokinetiska data finns 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 elimineringshalveringstid.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild till måttlig och gravt nedsatt njurfunktion observerades fördubblade plasmakoncentrationer av telmisartan. Hos patienter med njurinsufficiens som genomgick dialys var emellertid plasmakoncentrationerna lägre. Telmisartan är i hög grad bundet till plasmaproteiner hos personer med njurinsufficiens och kan inte elimineras via dialys. Elimineringshalveringstiden för amlodipin förändras inte hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken för amlodipin påverkas inte signifikant av nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

I farmakokinetiska studier på patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökning av absolut biotillgänglighet för telmisartan med upp till nästan 100 %. Elimineringshalveringstiden är inte förändrad hos patienter med nedsatt leverfunktion. 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 veckor lång) 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 karcinogenicitet hos råttor och mus.

Amlodipin

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor 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 på 10 mg/dag baserat på mg/m²).

I en annan studie på råttor, 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 råttor 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 råttor två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg baserat på mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor.

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. Tabletterna ska tas ut ur blistret strax före administrering.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister (PA/Al/PVC/Al) i en kartong innehållande 14, 28, 56, 98 tabletter, eller aluminium/aluminium perforerade endosblister (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
552216 Ingelheim 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. LÄKEMEDELETS 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).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Blå och vita ovala tvåskiktstabletter med en längd på cirka 16 mm präglade med produktkoden A3 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 vuxna 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 dos av komponenterna.

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 grapefruktjuice 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 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 den fasta doskombinationen. När man anser det kliniskt lämpligt kan ett direkt byte från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas.

Patienter som behandlas med 10 mg amlodipin och 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. Försiktighet rekommenderas 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 ska iakttas 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 för 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 avsnitt 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 aortastenosis)
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt

Samtidig användning av telmisartan/amlodipin och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (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 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 har genomgått en njurtransplantation.

Telmisartan och amlodipin är inte dialyserbara.

Intravaskulär hypovolemi

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan uppkomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi p.g.a. till exempel höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Sådana tillstånd bör åtgärdas före administrering av telmisartan. Om hypotoni uppkommer 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 vilkas käriltonus och njurfunktion huvudsakligen beror på 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. Användning av telmisartan rekommenderas därför inte.

Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom 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 uppkomma 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, rabdomyolys, 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.

Natrium

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

Övrigt

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan de två komponenterna i denna fasta doskombination 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 användning av 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 användning 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 som verkar 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 som kräver försiktighet

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

NSAID-läkemedel (dvs. acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID-läkemedel) 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, inklusive eventuell akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter ska vara adekvat hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas 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

CYP3A4-hämmare

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 användning

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 utförts 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 när 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 begränsad mängd data från användningen av telmisartan/amlodipin hos gravida kvinnor. Djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter har inte utförts med telmisartan/amlodipin.

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).

Djurstudier har visat att telmisartan har reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data beträffande risk för fosterskada efter exponering för 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 alternativa antihypertensiva behandlingar 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 exponering för angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, 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 hypotoni (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. Andelen av moderns dos som beräknas överföras till barnet ligger inom kvartilavståndet 3-7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Effekten av amlodipin på spädbarn är inte känd.

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 ett nyfött eller prematurt barn.

Fertilitet

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

Separata studier av reproduktionstoxikologiska effekter 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

Twynsta 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 inkluderar 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 efter godkännandet för försäljning.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Säkerhet och tolerans för Twynsta har utvärderats i fem kontrollerade kliniska studier med över 3 500 patienter, varav över 2 500 fick telmisartan i kombination med amlodipin.

Biverkningarna anges under rubriker med frekvens enligt följande konvention: 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
Infektioner och infestationer			
Mindre vanliga		övre luftvägsinfektioner inklusive faryngit och sinuit, urinvägsinfektioner inklusive cystit	
Sällsynta	cystit	sepsis inklusive dödlig utgång ¹	
Blodet och lymfsystemet			
Mindre vanliga		Anemi	
Sällsynta		trombocytopeni, eosinofili	
Mycket sällsynta			leukocytopeni, trombocytopeni
Immunsystemet			
Sällsynta		överkänslighet, anafylaktisk reaktion	
Mycket sällsynta			överkänslighet
Metabolism och nutrition			
Mindre vanliga		hyperkalemi	
Sällsynta		hypoglykemi (hos diabetiker)	
Mycket sällsynta			hyperglykemi
Psykiska störningar			
Mindre vanliga			humörändringar
Sällsynta	depression, ångest, sömnlöshet		förvirring
Centrala och perifera nervsystemet			
Vanliga	Yrsel		
Mindre vanliga	somnolens, migrän, huvudvärk, parestesi		
Sällsynta	synkope, perifer neuropati, hypoestesi, dysgeusi, tremor		
Mycket sällsynta			extrapyramidalt syndrom, hypertoni

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
Ögon			
Vanliga			synstörningar (inklusive diplopi)
Mindre vanliga			nedsatt synförmåga
Sällsynta		Synstörningar	
Öron och balansorgan			
Mindre vanliga	vertigo		tinnitus
Hjärtat			
Mindre vanliga	bradykardi, palpitationer		
Sällsynta		Takykardi	
Mycket sällsynta			hjärtinfarkt, arytm, ventrikulär takykardi, förmaksflimmer
Blodkärl			
Mindre vanliga	hypotoni, ortostatisk hypotoni, blodvallningar		
Mycket sällsynta			vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Mindre vanliga	Hosta	dyspné	dyspné, rinit
Mycket sällsynta	interstitiell lungsjukdom ³		
Magtarmkanalen			
Vanliga			förändrade avföringsvanor (inklusive diarré och förstoppning)
Mindre vanliga	buksmärter, diarré, illamående	flatulens	
Sällsynta	kräkningar, gingival hypertrofi, dyspepsi, muntorrhet	magbesvär	
Mycket sällsynta			pankreatit, gastrit
Lever och gallvägar			
Sällsynta		störningar av leverfunktionen, leversjukdom ²	
Mycket sällsynta			hepatit, gulsot, förhöjda leverenzymmer

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
			(oftast i samband med gallstas)
Hud och subkutan vävnad			
Mindre vanliga	Pruritus	hyperhidros	alopeci, purpura, hudmissfärgning, hyperhidros
Sällsynta	eksem, erytem, hudutslag	angioödem (med dödlig utgång), läkemedelsutslag, toxisk huderuption, urtikaria	
Mycket sällsynta			angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, ljuskänslighet
Ingen känd frekvens			toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Vanliga			svullna vrister
Mindre vanliga	artralgi, muskelspasmer (kramp i benen), myalgi		
Sällsynta	ryggsmärta, smärta i extremiteterna (smärta i benen)	smärta i senor (tendinitliknande symtom)	
Njurar och urinvägar			
Mindre vanliga		nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt	miktionsrubbnings, pollakisuri
Sällsynta	nykturi		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			
Mindre vanliga	erektil dysfunktion		gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Vanliga	perifert ödem		
Mindre vanliga	asteni, bröstsmärta, trötthet, ödem		smärta
Sällsynta	sjukdomskänsla	influenسالiknande sjukdom	

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
Undersökningar			
Mindre vanliga	förhöjda leverenzymmer	förhöjt blodkreatinin	viktökning, viktminskning
Sällsynta	ökad halt urinsyra i blodet	förhöjt blodkreatinfosfokinas, minskat hemoglobin	

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

²: de flesta fall av onormal leverfunktion/leversjukdom från erfarenhet efter godkännandet för försäljning av telmisartan har inträffat hos japanska patienter. Japanska patienter har högre sannolikhet att få dessa biverkningar.

³ fall av interstitiell lungsjukdom (framför allt interstitiell pneumoni och eosinofil pneumoni) har rapporterats efter godkännandet för försäljning för 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 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 kontrolleras ofta. Om hypotoni uppkommer 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 inte vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-receptorblockerare (ARBs) 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 ensamt.

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-receptorns 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 mindre karakteriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd, och inte heller effekten av eventuell överstimulering av angiotensin II, vars nivåer ökar av telmisartan. Telmisartan minskar aldosteronnivåerna i plasma. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin och blockerar inte 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 biverkningar.

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 och blir tydlig inom 3 timmar efter den första 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 både systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. Betydelsen av läkemedlets diuretiska och natriuretiska effekt för dess hypotensiva effekt 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 aliskirengruppen än i placebogruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogruppen.

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 på hjärtmuskelceller.

Hos patienter med hypertoni ger dosering en gång dagligen kliniskt signifikant sänkning av blodtrycket i både rygggläge och stående under 24 timmarsintervallet. 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 eller 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

Hemodynamiska studier och kliniska studier med avseende på arbetsförmåga på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass II-IV har visat att amlodipin inte leder till någon klinisk försämring mätt med 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) med 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 om lungödem.

Telmisartan/amlodipin

I en 8 veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, faktoriell multicenterstudie med en parallell grupp behandlades totalt 1 461 patienter med mild till svår hypertoni (medelvärde sittande diastoliskt blodtryck ≥ 95 och ≤ 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 av 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 1 050 patienter med måttlig till svår hypertoni (diastoliskt blodtryck ≥ 100 mmHg) svarade 32,7-51,8 % tillfredsställande på monoterapi med antingen telmisartan eller amlodipin. Den observerade genomsnittliga förändringen av 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 randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad, multicenterstudie med en parallell grupp behandlades totalt 1 097 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 för att sänka 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 tätare kontroller 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 randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad multicenterstudie med en parallell grupp 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 för att sänka 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 påvisades att vissa patienter som inte var adekvat kontrollerade med Twynsta 40 mg/10 mg fick ytterligare sänkningar av blodtrycket genom att upptitrera till Twynsta 80 mg/10 mg.

Den totala förekomsten av biverkningar med Twynsta i det kliniska prövningsprogrammet var låg och 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. Biverkningarna 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 var under kontroll 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 hypertoni. 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 hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik för den fasta doskombinationen

Graden och omfattningen av absorptionen av 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 arean under plasmakoncentration-tidskurvan (AUC_{0-∞}) 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 beräknats vara mellan 64 och 80 %. Biotillgängligheten för amlodipin påverkas inte av intag av föda.

Distribution

Telmisartan är i hög grad bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Genomsnittlig skenbar distributionsvolym 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 modersubstansen. 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, arean under plasmakoncentration-tidskurvan (AUC) ökar oproportionerligt med dosen. Det finns inga tecken på kliniskt relevant ackumulering av telmisartan som tas i rekommenderad dos. Plasmakoncentrationerna var högre hos kvinnor än hos män, utan någon relevant påverkan på effekten.

Efter oral (och intravenös) administrering 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 elimineringshalveringstid 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.

Pediatrisk population (under 18 års ålder)

Inga farmakokinetiska data finns 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 elimineringshalveringstid.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild till måttlig och gravt nedsatt njurfunktion observerades fördubblade plasmakoncentrationer av telmisartan. Hos patienter med njurinsufficiens som genomgick dialys var emellertid plasmakoncentrationerna lägre. Telmisartan är i hög grad bundet till plasmaproteiner hos personer med njurinsufficiens och kan inte elimineras via dialys. Elimineringshalveringstiden för amlodipin förändras inte hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken för amlodipin påverkas inte signifikant av nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

I farmakokinetiska studier på patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökning av absolut biotillgänglighet för telmisartan med upp till nästan 100 %. Elimineringshalveringstiden är inte förändrad hos patienter med nedsatt leverfunktion. 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 veckor lång) 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 postnatala 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 karcinogenicitet hos råttor och mus.

Amlodipin

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor 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 humandosen på 10 mg/dag baserat på mg/m²).

I en annan studie på råttor, 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 råttor 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 råttor två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg baserat på mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor.

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. Tabletterna ska tas ut ur blistret strax före administrering.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister (PA/Al/PVC/Al) i en kartong innehållande 14, 28, 56, 98 tabletter, eller aluminium/aluminium perforerade endosblister (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
552216 Ingelheim 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 tabletter)
EU/1/10/648/019 (90 x 1 tabletter)
EU/1/10/648/020 (98 tabletter)
EU/1/10/648/021 (360 (4 x 90 x 1) tabletter)

9. 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. LÄKEMEDELETS 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).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Blå och vita ovala tvåskiktstabletter med en längd på cirka 16 mm präglade med produktkoden A4 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 vuxna vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av 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 dos av komponenterna.

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 grapefruktjuice 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 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 den fasta doskombinationen. När man anser det kliniskt lämpligt kan ett direkt byte från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas.

Patienter som behandlas med 10 mg amlodipin och 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. Försiktighet rekommenderas 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 ska iaktas 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 för 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 avsnitt 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 aortastenosis)
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt

Samtidig användning av telmisartan/amlodipin och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (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 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 har genomgått en njurtransplantation. Telmisartan och amlodipin är inte dialyserbara.

Intravaskulär hypovolemi

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan uppkomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi p.g.a. till exempel höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Sådana tillstånd bör åtgärdas före administrering av telmisartan. Om hypotoni uppkommer 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 vilkas käriltonus och njurfunktion huvudsakligen beror på 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. Användning av telmisartan rekommenderas därför inte.

Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom 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 placebogrupper (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 uppkomma 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, rabdomyolys, 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.

Natrium

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

Övrigt

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan de två komponenterna i denna fasta doskombination 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 användning av 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 användning 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 som verkar 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 som kräver försiktighet

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

NSAID-läkemedel (dvs. acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID-läkemedel) 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, inklusive eventuell akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter ska vara adekvat hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas 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

CYP3A4-hämmare

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 användning

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 utförts 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 när 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 begränsad mängd data från användningen av telmisartan/amlodipin hos gravida kvinnor. Djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter har inte utförts med telmisartan/amlodipin.

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).

Djurstudier har visat att telmisartan har reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data beträffande risk för fosterskada efter exponering för 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 alternativa antihypertensiva behandlingar 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 exponering för angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, 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 hypotoni (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. Andelen av moderns dos som beräknas överföras till barnet ligger inom kvartilavståndet 3-7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Effekten av amlodipin på spädbarn är inte känd.

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 ett nyfött eller prematurt barn.

Fertilitet

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

Separata studier av reproduktionstoxikologiska effekter 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

Twynsta 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 inkluderar 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 efter godkännandet för försäljning.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Säkerhet och tolerans för Twynsta har utvärderats i fem kontrollerade kliniska studier med över 3 500 patienter, varav över 2 500 fick telmisartan i kombination med amlodipin.

Biverkningarna anges under rubriker med frekvens enligt följande konvention: 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
<i>Infektioner och infestationer</i>			
Mindre vanliga		övre luftvägsinfektioner inklusive faryngit och sinuit, urinvägsinfektioner inklusive cystit	
Sällsynta	cystit	sepsis inklusive dödlig utgång ¹	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			
Mindre vanliga		Anemi	
Sällsynta		trombocytopeni, eosinofili	
Mycket sällsynta			leukocytopeni, trombocytopeni
<i>Immunsystemet</i>			
Sällsynta		överkänslighet, anafylaktisk reaktion	
Mycket sällsynta			överkänslighet
<i>Metabolism och nutrition</i>			
Mindre vanliga		hyperkalemi	
Sällsynta		hypoglykemi (hos diabetiker)	
Mycket sällsynta			hyperglykemi
<i>Psykiska störningar</i>			
Mindre vanliga			humörändringar
Sällsynta	depression, ångest, sömnlöshet		förvirring
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>			
Vanliga	Yrsel		
Mindre vanliga	somnolens, migrän, huvudvärk, parestesi		
Sällsynta	synkope, perifer neuropati, hypoestesi, dysgeusi, tremor		
Mycket sällsynta			extrapyramidalt syndrom, hypertoni

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
Ögon			
Vanliga			synstörningar (inklusive diplopi)
Mindre vanliga			nedsatt synförmåga
Sällsynta		Synstörningar	
Öron och balansorgan			
Mindre vanliga	vertigo		tinnitus
Hjärtat			
Mindre vanliga	bradykardi, palpitationer		
Sällsynta		Takykardi	
Mycket sällsynta			hjärtinfarkt, arytmi, ventrikulär takykardi, förmaksflimmer
Blodkärl			
Mindre vanliga	hypotoni, ortostatisk hypotoni, blodvallningar		
Mycket sällsynta			vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Mindre vanliga	Hosta	dyspné	dyspné, rinit
Mycket sällsynta	interstitiell lungsjukdom ³		
Magtarmkanalen			
Vanliga			förändrade avföringsvanor (inklusive diarré och förstoppning)
Mindre vanliga	buksmärta, diarre, illamående	flatulens	
Sällsynta	kräkningar, gingival hypertrofi, dyspepsi, muntorrhet	magbesvär	
Mycket sällsynta			pankreatit, gastrit
Lever och gallvägar			
Sällsynta		störningar av leverfunktionen, leversjukdom ²	
Mycket sällsynta			hepatit, gulsot, förhöjda leverenzymmer

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
			(oftast i samband med gallstas)
Hud och subkutan vävnad			
Mindre vanliga	Pruritus	hyperhidros	alopeci, purpura, hudmissfärgning, hyperhidros
Sällsynta	eksem, erytem, hudutslag	angioödem (med dödlig utgång), läkemedelsutslag, toxisk huderuption, urtikaria	
Mycket sällsynta			angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, ljuskänslighet
Ingen känd frekvens			toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Vanliga			svullna vrister
Mindre vanliga	artralgi, muskelspasmer (kramp i benen), myalgi		
Sällsynta	ryggsmärta, smärta i extremiteterna (smärta i benen)	smärta i senor (tendinitliknande symtom)	
Njurar och urinvägar			
Mindre vanliga		nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt	miktionsrubbnings, pollakisuri
Sällsynta	nykturi		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			
Mindre vanliga	erektil dysfunktion		gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Vanliga	perifert ödem		
Mindre vanliga	asteni, bröstsmärta, trötthet, ödem		smärta
Sällsynta	sjukdomskänsla	influenسالiknande sjukdom	

Organklass	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
Undersökningar			
Mindre vanliga	förhöjda leverenzymmer	förhöjt blodkreatinin	viktökning, viktminskning
Sällsynta	ökad halt urinsyra i blodet	förhöjt blodkreatinfosfokinas, minskat hemoglobin	

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

²: de flesta fall av onormal leverfunktion/leversjukdom från erfarenhet efter godkännandet för försäljning av telmisartan har inträffat hos japanska patienter. Japanska patienter har högre sannolikhet att få dessa biverkningar.

³ fall av interstitiell lungsjukdom (framför allt interstitiell pneumoni och eosinofil pneumoni) har rapporterats efter godkännandet för försäljning för 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 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 kontrolleras ofta. Om hypotoni uppkommer 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 inte vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-receptorblockerare (ARBs) 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 ensamt.

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-receptorns 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 mindre karakteriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd, och inte heller effekten av eventuell överstimulering av angiotensin II, vars nivåer ökar av telmisartan. Telmisartan minskar aldosteronnivåerna i plasma. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin och blockerar inte 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 biverkningar.

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 och blir tydlig inom 3 timmar efter den första 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 både systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. Betydelsen av läkemedlets diuretiska och natriuretiska effekt för dess hypotensiva effekt 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 aliskirengruppen än i placebogruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogruppen.

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 på hjärtmuskelceller.

Hos patienter med hypertoni ger dosering en gång dagligen kliniskt signifikant sänkning av blodtrycket i både ryggläge och stående under 24 timmarsintervallet. 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 eller 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

Hemodynamiska studier och kliniska studier med avseende på arbetsförmåga på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass II-IV har visat att amlodipin inte leder till någon klinisk försämring mätt med 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) med 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 om lungödem.

Telmisartan/amlodipin

I en 8 veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, faktoriell multicenterstudie med en parallell grupp behandlades totalt 1 461 patienter med mild till svår hypertoni (medelvärde sittande diastoliskt blodtryck ≥ 95 och ≤ 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 av 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 1 050 patienter med måttlig till svår hypertoni (diastoliskt blodtryck ≥ 100 mmHg) svarade 32,7-51,8 % tillfredsställande på monoterapi med antingen telmisartan eller amlodipin. Den observerade genomsnittliga förändringen av 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 randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad, multicenterstudie med en parallell grupp behandlades totalt 1 097 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 för att sänka 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 tätare kontroller 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 randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad multicenterstudie med en parallell grupp 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 för att sänka 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 påvisades att vissa patienter som inte var adekvat kontrollerade med Twynsta 40 mg/10 mg fick ytterligare sänkningar av blodtrycket genom att upptitrera till Twynsta 80 mg/10 mg.

Den totala förekomsten av biverkningar med Twynsta i det kliniska prövningsprogrammet var låg och 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. Biverkningarna 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 var under kontroll 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 hypertoni. 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 hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik för den fasta doskombinationen

Graden och omfattningen av absorptionen av 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 arean under plasmakoncentration-tidskurvan (AUC_{0-∞}) 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 beräknats vara mellan 64 och 80 %. Biotillgängligheten för amlodipin påverkas inte av intag av föda.

Distribution

Telmisartan är i hög grad bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Genomsnittlig skenbar distributionsvolym 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 modersubstansen. 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, arean under plasmakoncentration-tidskurvan (AUC) ökar oproportionerligt med dosen. Det finns inga tecken på kliniskt relevant ackumulering av telmisartan som tas i rekommenderad dos. Plasmakoncentrationerna var högre hos kvinnor än hos män, utan någon relevant påverkan på effekten.

Efter oral (och intravenös) administrering 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 elimineringshalveringstid 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.

Pediatrisk population (under 18 års ålder)

Inga farmakokinetiska data finns 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 elimineringshalveringstid.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild till måttlig och gravt nedsatt njurfunktion observerades fördubblade plasmakoncentrationer av telmisartan. Hos patienter med njurinsufficiens som genomgick dialys var emellertid plasmakoncentrationerna lägre. Telmisartan är i hög grad bundet till plasmaproteiner hos personer med njurinsufficiens och kan inte elimineras via dialys. Elimineringshalveringstiden för amlodipin förändras inte hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken för amlodipin påverkas inte signifikant av nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

I farmakokinetiska studier på patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökning av absolut biotillgänglighet för telmisartan med upp till nästan 100 %. Elimineringshalveringstiden är inte förändrad hos patienter med nedsatt leverfunktion. 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 veckor lång) 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 postnatala 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 karcinogenicitet hos råttor och mus.

Amlodipin

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor 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 humandosen på 10 mg/dag baserat på mg/m²).

I en annan studie på råttor, 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 råttor 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 råttor två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg baserat på mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor.

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. Tabletterna ska tas ut ur blistret strax före administrering.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister (PA/Al/PVC/Al) i en kartong innehållande 14, 28, 56, 98 tabletter, eller aluminium/aluminium perforerade endosblister (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
552216 Ingelheim 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
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
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. 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. 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 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
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 IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Ytteretikett för multiförpackning med 360 (4 förpackningar med 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. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multiförpackning: 360 (4 förpackningar med 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
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/648/007 (360 (4 förpackningar med 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
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Förvaringskartong för multiförpackning med 360 (4 förpackningar med 90 x 1 tablett)
UTAN 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. 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
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/648/007 (360 (4 förpackningar med 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
SN
NN

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 användning.
För oralt bruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL 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
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 IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Ytteretikett för multiförpackning med 360 (4 förpackningar med 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. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multiförpackning: 360 (4 förpackningar med 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
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/648/014 (360 (4 förpackningar med 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
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Förvaringskartong för multiförpackning med 360 (4 förpackningar med 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
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/648/014 (360 (4 förpackningar med 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
SN
NN

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. LÄKEMEDLETS NAMN

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter
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

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 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
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 IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Ytteretikett för multiförpackning med 360 (4 förpackningar med 90 x 1 tabletter)
INKLUSIVE BLUEBOX – 80 mg/5 mg**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Twynsta 80 mg/5 mg tabletter
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: 360 (4 förpackningar med 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
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/648/021 (360 (4 förpackningar med 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
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Förvaringskartong för multiförpackning med 360 (4 förpackningar med 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. 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
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/648/021 (360 (4 förpackningar med 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
SN
NN

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. LÄKEMEDLETS 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. LÄKEMEDELSFORM 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 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
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. 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)

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
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Ytteretikett för multiförpackning med 360 (4 förpackningar med 90 x 1 tabletter)
INKLUSIVE BLUEBOX – 80 mg/10 mg**

1. LÄKEMEDLETS 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. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multiförpackning: 360 (4 förpackningar med 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
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/648/028 (360 (4 förpackningar med 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
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Förvaringskartong för multiförpackning med 360 (4 förpackningar med 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
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/648/028 (360 (4 förpackningar med 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
SN
NN

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 dra ihop sig, 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. Detta 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 behandlas med separata tabletter av 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 gäller dig, tala om det för läkare eller apotekspersonal innan du tar 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)
- Bröstmärta som förknippas med hjärtat 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.
 Läkaren kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum. Se även "Ta inte Twynsta".
- om du är äldre och din dos behöver ökas.

Vid operation eller narkos ska du tala om för läkaren att du tar Twynsta.

Barn och ungdomar

Twynsta rekommenderas inte för 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. Läkaren 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 de läkemedel som anges nedan:

- Läkemedel som innehåller litium för behandling av vissa typer av depression

- Läkemedel som kan öka kaliumnivån i blodet, t.ex. kaliuminnehållande saltersättning, kaliumsparande diuretika (vissa vätskedrivande tabletter)
- Angiotensin II-antagonister
- ACE-hämmare eller aliskiren (se även information under rubrikerna ”Ta 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

Liksom för andra blodtryckssänkande läkemedel kan effekten av Twynsta reduceras när du tar NSAID-läkemedel (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 reser dig upp.

Grapefruktjuice eller grapefrukt ska inte intas när du tar Twynsta. Anledningen är att grapefrukt och grapefruktjuice kan leda till ökad halt av den aktiva ingrediensen amlodipin i blodet hos vissa patienter. Detta kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av Twynsta.

Graviditet och amning

Graviditet

Du måste tala om för läkaren om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Vanligtvis föreslår läkaren att du ska sluta ta Twynsta före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och kommer istället att 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 kan orsaka allvarliga skador på barnet.

Amning

Amlodipin passerar över i bröstmjolk i små mängder.

Berätta för läkaren om du ammar eller tänker börja amma. Twynsta rekommenderas inte vid amning och läkaren kan välja en annan behandling för 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. Ta endast ut Twynsta-tabletten ur blisterkartan precis innan 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 läkare, apotekspersonal eller akutavdelningen på närmaste sjukhus. Du kan uppleva lågt blodtryck och snabb hjärtrytm. Långsam hjärtrytm, yrsel, nedsatt njurfunktion inklusive 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 med behandlingen 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 läkaren meddelar annat. Om du upplever att effekten av Twynsta är för stark eller för svag, tala med läkare eller med apotekspersonal.

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 1 000 användare) men extremt allvarliga och patienter ska sluta ta läkemedlet och omedelbart uppsöka läkare. Dessa tillstånd 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 förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Yrsel, svullna vrister (ödem)

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos 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 förekomma hos 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, hudutslag, ryggvärk, benvärk, urinträngningar under natten, sjukdomskänsla, förhöjda halter av urinsyra i blodet.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

Progressiv ärrbildning i lungorna (inflammation av lungvävnaden och lunginflammation med höga eosinofilnivåer).

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 förekomma hos 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 förekomma hos 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 fallen med onormal leverfunktion och leversjukdomar efter att telmisartan har godkänts för försäljning 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 förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Förändrade avföringsvanor, diarré, förstoppning, synstörningar, dubbelseende, svullna vrister.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos 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 förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Förvirring.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos 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, oregelbunden hjärtrytm, inflammation i blodkärlen, inflammerad bukspottkörtel, inflammation i magens slemhinna (gastrit), leverinflammation, gulsfärgning 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-tabletten ur blisterkartan precis innan 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 (se avsnitt 2), sorbitol (E420) (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Twynsta 40 mg/5 mg tabletter är blå och vita, ovala, tvåskiktstabletter med en längd på cirka 14 mm präglade med produktkoden A1 och företagets logo på det vita skiktet.

Twynsta tillhandahålls i en kartong innehållande 14, 28, 56, 98 tabletter i aluminium/aluminiumblister eller 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletter i aluminium/aluminiumperforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105 7870

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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 dra ihop sig, 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. Detta 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 behandlas med separata tabletter av 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 gäller dig, tala om det för läkare eller apotekspersonal innan du tar 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)
- Bröstmärta som förknippas med hjärtat 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.
 Läkaren kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum. Se även "Ta inte Twynsta".
- om du är äldre och din dos behöver ökas.

Vid operation eller narkos ska du tala om för läkaren att du tar Twynsta.

Barn och ungdomar

Twynsta rekommenderas inte för 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. Läkaren 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 de läkemedel som anges nedan:

- Läkemedel som innehåller litium för behandling av vissa typer av depression

- Läkemedel som kan öka kaliumnivån i blodet, t.ex. kaliuminnehållande saltersättning, kaliumsparande diuretika (vissa vätskedrivande tabletter)
- Angiotensin II-antagonister
- ACE-hämmare eller aliskiren (se även information under rubrikerna ”Ta 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

Liksom för andra blodtryckssänkande läkemedel kan effekten av Twynsta reduceras när du tar NSAID-läkemedel (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 reser dig upp.

Grapefruktjuice eller grapefrukt ska inte intas när du tar Twynsta. Anledningen är att grapefrukt och grapefruktjuice kan leda till ökad halt av den aktiva ingrediensen amlodipin i blodet hos vissa patienter. Detta kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av Twynsta.

Graviditet och amning

Graviditet

Du måste tala om för läkaren om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Vanligtvis föreslår läkaren att du ska sluta ta Twynsta före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och kommer istället att 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 kan orsaka allvarliga skador på barnet.

Amning

Amlodipin passerar över i bröstmjolk i små mängder.

Berätta för läkaren om du ammar eller tänker börja amma. Twynsta rekommenderas inte vid amning och läkaren kan välja en annan behandling för 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. Ta endast ut Twynsta-tabletten ur blisterkartan precis innan 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 läkare, apotekspersonal eller akutavdelningen på närmaste sjukhus. Du kan uppleva lågt blodtryck och snabb hjärtrytm. Långsam hjärtrytm, yrsel, nedsatt njurfunktion inklusive 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 med behandlingen 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 läkaren meddelar annat. Om du upplever att effekten av Twynsta är för stark eller för svag, tala med läkare eller med apotekspersonal.

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 1 000 användare) men extremt allvarliga och patienter ska sluta ta läkemedlet och omedelbart uppsöka läkare. Dessa tillstånd 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 förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Yrsel, svullna vrister (ödem)

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos 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 förekomma hos 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, hudutslag, ryggvärk, benvärk, urinträngningar under natten, sjukdomskänsla, förhöjda halter av urinsyra i blodet.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

Progressiv ärrbildning i lungorna (inflammation av lungvävnaden och lunginflammation med höga eosinofilnivåer).

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 förekomma hos 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 förekomma hos 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 fallen med onormal leverfunktion och leversjukdomar efter att telmisartan har godkänts för försäljning 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 förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Förändrade avföringsvanor, diarré, förstoppning, synstörningar, dubbelseende, svullna vrister.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos 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 förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Förvirring.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos 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, oregelbunden 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-tabletten ur blisterkartan precis innan 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 (se avsnitt 2), sorbitol (E420) (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Twynsta 40 mg/10 mg tabletter är blå och vita, ovala, tvåskiktstabletter med en längd på cirka 14 mm präglade med produktkoden A2 och företagets logo på det vita skiktet.

Twynsta tillhandahålls i en kartong innehållande 14, 28, 56, 98 tabletter i aluminium/aluminiumblister eller 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletter i aluminium/aluminiumperforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105 7870

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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 dra ihop sig, 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 blodkärllets 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. Detta 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 behandlas med separata tabletter av 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 förse 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 gäller dig, tala om det för läkare eller apotekspersonal innan du tar 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)
- Bröstmärta som förknippas med hjärtat 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.
 Läkaren kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum. Se även "Ta inte Twynsta".
- om du är äldre och din dos behöver ökas.

Vid operation eller narkos ska du tala om för läkaren att du tar Twynsta.

Barn och ungdomar

Twynsta rekommenderas inte för 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. Läkaren 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 de läkemedel som anges nedan:

- Läkemedel som innehåller litium för behandling av vissa typer av depression

- Läkemedel som kan öka kaliumnivån i blodet, t.ex. kaliuminnehållande saltersättning, kaliumsparande diuretika (vissa vätskedrivande tabletter)
- Angiotensin II-antagonister
- ACE-hämmare eller aliskiren (se även information under rubrikerna ”Ta 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

Liksom för andra blodtryckssänkande läkemedel kan effekten av Twynsta reduceras när du tar NSAID-läkemedel (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 reser dig upp.

Grapefruktjuice eller grapefrukt ska inte intas när du tar Twynsta. Anledningen är att grapefrukt och grapefruktjuice kan leda till ökad halt av den aktiva ingrediensen amlodipin i blodet hos vissa patienter. Detta kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av Twynsta.

Graviditet och amning

Graviditet

Du måste tala om för läkaren om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Vanligtvis föreslår läkaren att du ska sluta ta Twynsta före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och kommer istället att 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 kan orsaka allvarliga skador på barnet.

Amning

Amlodipin passerar över i bröstmjolk i små mängder.

Berätta för läkaren om du ammar eller tänker börja amma. Twynsta rekommenderas inte vid amning och läkaren kan välja en annan behandling för 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. Ta endast ut Twynsta-tabletten ur blisterkartan precis innan 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 läkare, apotekspersonal eller akutavdelningen på närmaste sjukhus. Du kan uppleva lågt blodtryck och snabb hjärtrytm. Långsam hjärtrytm, yrsel, nedsatt njurfunktion inklusive 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 med behandlingen 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 läkaren meddelar annat. Om du upplever att effekten av Twynsta är för stark eller för svag, tala med läkare eller med apotekspersonal.

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 1 000 användare) men extremt allvarliga och patienter ska sluta ta läkemedlet och omedelbart uppsöka läkare. Dessa tillstånd 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 förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Yrsel, svullna vrister (ödem)

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos 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 förekomma hos 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, hudutslag, ryggvärk, benvärk, urinträngningar under natten, sjukdomskänsla, förhöjda halter av urinsyra i blodet.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

Progressiv ärrbildning i lungorna (inflammation av lungvävnaden och lunginflammation med höga eosinofilnivåer).

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 förekomma hos 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 förekomma hos 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 fallen med onormal leverfunktion och leversjukdomar efter att telmisartan har godkänts för försäljning 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 förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Förändrade avföringsvanor, diarré, förstoppning, synstörningar, dubbelseende, svullna vrister.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos 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 förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Förvirring.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos 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, oregelbunden 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 precis innan 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 80 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 (se avsnitt 2), sorbitol (E420) (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Twynsta 80 mg/5 mg tablett är blå och vita, ovala, tvåskiktstabletter med en längd på cirka 16 mm präglade med produktkoden A3 och företags logo på det vita skiktet.

Twynsta tillhandahålls i en kartong innehållande 14, 28, 56, 98 tablett i aluminium/aluminiumblister eller 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tablett i aluminium/aluminiumperforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105 7870

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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 dra ihop sig, 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. Detta 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 behandlas med separata tabletter av 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 förse 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 gäller dig, tala om det för läkare eller apotekspersonal innan du tar 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)
- Bröstmärta som förknippas med hjärtat 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.
 Läkaren kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum. Se även "Ta inte Twynsta".
- om du är äldre och din dos behöver ökas.

Vid operation eller narkos ska du tala om för läkaren att du tar Twynsta.

Barn och ungdomar

Twynsta rekommenderas inte för 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. Läkaren 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 de läkemedel som anges nedan:

- Läkemedel som innehåller litium för behandling av vissa typer av depression

- Läkemedel som kan öka kaliumnivån i blodet, t.ex. kaliuminnehållande saltersättning, kaliumsparande diuretika (vissa vätskedrivande tabletter)
- Angiotensin II-antagonister
- ACE-hämmare eller aliskiren (se även information under rubrikerna ”Ta 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

Liksom för andra blodtryckssänkande läkemedel kan effekten av Twynsta reduceras när du tar NSAID-läkemedel (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 reser dig upp.

Grapefruktjuice eller grapefrukt ska inte intas när du tar Twynsta. Anledningen är att grapefrukt och grapefruktjuice kan leda till ökad halt av den aktiva ingrediensen amlodipin i blodet hos vissa patienter. Detta kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av Twynsta.

Graviditet och amning

Graviditet

Du måste tala om för läkaren om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Vanligtvis föreslår läkaren att du ska sluta ta Twynsta före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och kommer istället att 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 kan orsaka allvarliga skador på barnet.

Amning

Amlodipin passerar över i bröstmjolk i små mängder.

Berätta för läkaren om du ammar eller tänker börja amma. Twynsta rekommenderas inte vid amning och läkaren kan välja en annan behandling för 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 precis innan 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 läkare, apotekspersonal eller akutavdelningen på närmaste sjukhus. Du kan uppleva lågt blodtryck och snabb hjärtrytm. Långsam hjärtrytm, yrsel, nedsatt njurfunktion inklusive 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 med behandlingen 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 läkaren meddelar annat. Om du upplever att effekten av Twynsta är för stark eller för svag, tala med läkare eller med apotekspersonal.

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 1 000 användare) men extremt allvarliga och patienter ska sluta ta läkemedlet och omedelbart uppsöka läkare. Dessa tillstånd 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 förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Yrsel, svullna vrister (ödem)

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos 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 förekomma hos 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, hudutslag, ryggvärk, benvärk, urinträngningar under natten, sjukdomskänsla, förhöjda halter av urinsyra i blodet.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

Progressiv ärrbildning i lungorna (inflammation av lungvävnaden och lunginflammation med höga eosinofilnivåer).

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 förekomma hos 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 förekomma hos 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 fallen med onormal leverfunktion och leversjukdomar efter att telmisartan har godkänts för försäljning 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 förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Förändrade avföringsvanor, diarré, förstoppning, synstörningar, dubbelseende, svullna vrister.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos 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 förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Förvirring.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos 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, oregelbunden 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 precis innan 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 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 (se avsnitt 2), sorbitol (E420) (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Twynsta 80 mg/10 mg tablett är blå och vita, ovala, tvåskiktstabletter med en längd på cirka 16 mm präglade med produktkoden A4 och företagens logo på det vita skiktet.

Twynsta tillhandahålls i en kartong innehållande 14, 28, 56, 98 tablett i aluminium/aluminiumblister eller 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tablett i aluminium/aluminiumperforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105 7870

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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