

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 40 mg/5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 168,64 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Sinivalkoiset soikeat kaksikerrostabletit, joiden pituus on noin 14 mm ja joiden valkoiseen kerrokseen on kaiverrettu valmistekoodi A1 ja yrityksen logo.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoitoon aikuisille.

Lisälääkkeenä

Twynsta 40 mg/5 mg on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan käyttämällä 5 mg amlodipiinia yksinään.

Korvaava hoito

Telmisartaania ja amlodipiinia erillisinä tabletteina käyttävät aikuiset potilaat voivat käyttää näiden valmisteiden sijaan Twynsta-tabletteja, jotka sisältävät yhtä suuret annokset näitä samoja vaikuttavia aineita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tämän lääkevalmisteen suositeltu annos on yksi tabletti vuorokaudessa.

Suurin suositeltu annos on yksi tabletti, jossa on 80 mg telmisartaania/10 mg amlodipiinia, vuorokaudessa. Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon.

Greippiä tai greippimehua ei suositella otettavaksi samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, koska amlodipiinin biologinen hyötyosuus saattaa suurentua joillain potilailla, mikä johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen (ks. kohta 4.5).

Lisälääkityksenä

Twynsta 40 mg/5 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä 5 mg amlodipiinia yksinään.

Annoksen yksilöllistä titraamista valmisteen vaikuttavilla aineilla (eli amlodipiinilla ja telmisartaanilla erikseen) suositellaan ennen yhdistelmävalmisteen käyttöön siirtymistä. Siirtymistä monoterapiasta suoraan yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita kliinisen tilanteen mukaan.

Jos potilas saa hoitona 10 mg amlodipiinia ja hänellä esiintyy jokin annosta rajoittava haittavaikutus, kuten turvotusta, potilas voi siirtyä käyttämään Twynsta 40 mg/5 mg -tabletteja kerran vuorokaudessa, jolloin amlodipiiniannos pienenee, mutta odotettavissa oleva antihypertensiivinen kokonaisvaste ei heikkene.

Korvaavana hoitona

Telmisartaania ja amlodipiinia erillisinä tabletteina käyttävät potilaat voivat ottaa näiden sijaan Twynsta-tabletteja, jotka sisältävät yhtä suuret annokset näitä samoja vaikuttavia aineita, kerran päivässä otettavassa tabletissa.

Iäkkäät (> 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Hyvin iäkkäiden potilaiden hoidosta on olemassa vähän tietoa.

Iäkkäille potilaille suositellaan normaalia amlodipiiniannosta, mutta varovaisuutta on noudatettava annosta suurennettaessa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai hemodialyysihoitoa saavien potilaiden hoidosta on vähän kokemusta. Tämän potilasryhmän telmisartaani/amlodipiini-hoidossa on oltava varovainen, koska amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin avulla, ja telmisartaani ei poistu verestä hemofiltration avulla eikä elimistöstä dialyysin avulla (ks. myös kohta 4.4).

Lievän ja keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä annosta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Twynsta-valmisteen käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Telmisartaani/amlodipiini-valmistetta on annettava varoen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Telmisartaaniannos ei saa ylittää 40 mg:aa kerran päivässä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Twynsta voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Twynsta suositellaan ottamaan nesteen kanssa.

Twynsta säilytetään suljetussa läpipainopakkauksessa tablettien kosteutta sitovan ominaisuuden vuoksi. Tabletit otetaan läpipainopakkauksesta juuri ennen annostelua (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, dihydropyridiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Sappiteitä ahtaavat sairaudet ja vaikea maksan vajaatoiminta
- Sokki (sydänperäinen sokki mukaan lukien)
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea-asteinen aorttastenoosi)
- Hemodynaamisesti epästabiili sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen.

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorien salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Maksan vajaatoiminta

Telmisartaani eliminoituu lähinnä sapen kautta. Sappiteitä aiheuttavia sairauksia tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puhdistuman odotetaan olevan vähentynyt. Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) kohoaa potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritelty. Sen vuoksi amlodipiinin aloitusannos on valittava annostusasteikon pienemmästä päästä, ja varovaisuutta on noudatettava sekä hoitoa aloitettaessa että annosta suurennettaessa. Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käytössä tämän potilasryhmän hoitoon on siksi oltava varovainen.

Renovaskulaarinen hypertensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet voivat suurentaa vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä, jos potilaalla on molemmipuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto

Kun munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidetaan telmisartaani/amlodipiini-valmisteella, seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia suositellaan seuraamaan säännöllisesti. Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen antamisesta munuaissiirteen äskettäin saaneille potilaille ei ole kokemusta. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin avulla, ja telmisartaani ei poistu verestä hemofiltration avulla eikä elimistöstä dialyysin avulla.

Potilaat, joiden nestetilavuus on pienentynyt ja/tai joilla on natriumvaje

Oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen, jos potilaan nestetilavuus on pienentynyt ja/tai hänellä on natriumvaje esim. voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena. Tällaiset tilat on hoidettava ennen telmisartaanihoidon aloittamista. Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota telmisartaani/amlodipiini-hoidon yhteydessä, hänet on asetettava selinmakuulle ja tarvittaessa on annettava laskimoon infuusiona fysiologista keittosuolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kunnes verenpaine on tasaantunut.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää stimuloivat tilat

Jos potilaan verisuonitonius ja munuaisten toiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, taustalla oleva munuaissairaus, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien), tähän järjestelmään vaikuttavaan lääkehoitoon on liittynyt akuuttia hypotensiota,

hyperatsotemiaa, oliguriaa tai harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8).

Primaarinen aldosteronismi

Potilaat, joilla on primaarinen aldosteronismi, eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmää estäviin verenpainelääkkeisiin. Tämän vuoksi telmisartaanin käyttöä ei suositella.

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden tavoin hoidossa on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtaus tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Epästabiili angina pectoris, akuutti sydäninfarkti

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käytöstä epästabiilin angina pectoriksen hoitoon ja sydäninfarktin aikana tai kuukauden kuluessa sydäninfarktista ei ole tietoja.

Sydämen vajaatoimintapotilaat

Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III tai IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin ilmenneen keuhkoedeemaa useammin kuin lumelääkeryhmässä (ks. kohta 5.1). Siksi sydämen vajaatoimintapotilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia amlodipiini mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Diabeetikot, joita hoidetaan insuliinilla tai diabeteslääkkeillä

Telmisartaani-hoidon aikana näillä potilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurantaa pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla välttämätöntä tarpeen mukaan.

Hyperkalemia

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttö saattaa aiheuttaa hyperkalemiaa. Hyperkalemia voi johtaa kuolemaan, jos potilas on iäkäs, sairastaa munuaisten vajaatoimintaa, potilaalla on diabetes, häntä hoidetaan samanaikaisesti muilla kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavilla lääkevalmisteilla ja/tai potilaalla on muita samanaikaisia tapahtumia.

Ennen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön harkitsemista on arvioitava hyöty-riskisuhde.

Hyperkalemian tärkeimpiä riskitekijöitä katsotaan olevan:

- diabetes mellitus, munuaisten vajaatoiminta, ikä (yli 70 vuotta)
- käyttö yhdistelmänä yhden tai useamman reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkeaineen ja/tai kaliumlisän kanssa. Hyperkalemiaa mahdollisesti aiheuttavia lääkevalmisteita tai lääkevalmisteiden terapeuttisia luokkia ovat kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit, selektiiviset COX-2-estäjät mukaan lukien), hepariini, immunosuppressiiviset lääkeaineet (siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi.
- muut samanaikaiset tapahtumat, etenkin elimistön kuivumistila, akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi, munuaisten toiminnan heikkeneminen, munuaissairauden äkillinen paheneminen (esim. infektiotaudin seurauksena), solujen hajoaminen (esim. äkillinen raajaiskemia, rabdomyolyysi, laaja-alainen trauma).

Tähän ryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille lääkannosta suurennettaessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Sorbitoli

Yksi tabletti sisältää 168,64 mg sorbitolia (E420).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Iskeeminen sydänsairaus

Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänlihassairaus tai iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin salpaajilla (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, telmisartaanin käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia tämän yhdistelmävalmisteen kahden vaikuttavan aineosan välillä.

Yhdistelmään liittyvät yhteisvaikutukset

Lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Muut verenpainelääkkeet

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua, jos samanaikaisesti käytetään muita verenpainelääkkeitä.

Verenpainetta mahdollisesti alentavat lääkeaineet

Seuraavien lääkevalmisteiden voidaan odottaa niiden farmakologisten ominaisuuksien perusteella saattavan voimistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös tämän lääkevalmisteen hypotensiivisiä vaikutuksia: esim. baklofeeni, amifostiini, neuroleptit tai masennuslääkkeet. Alkoholi saattaa lisäksi pahentaa ortostaattista hypotensiota.

Kortikosteroidit (systemisesti annettuna)

Verenpainetta alentava vaikutus vähenee.

Telmisartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumlisät

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, kuten telmisartaani, vähentävät diureeteista aiheutuvaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävät diureetit, esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet voivat suurentaa huomattavasti seerumin kaliumpitoisuutta. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista todetun hypokalemian vuoksi, tällaisia lääkeyhdistelmiä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Litium

Angiotensiinikonvertaasin entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) ja litiumin, sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajien, kuten telmisartaanin, samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuuden lisääntymistä. Jos samanaikainen käyttö osoittautuu tarpeelliseksi, seerumin litiumpitoisuutta suositellaan seuraamaan tarkoin.

Muut verenpainelääkkeet, jotka vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään (RAA)

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit)

Tulehduskipulääkkeet (esim. asetyylisalisyylihappo tulehdusta estävinä annoksina, COX-2-estäjät ja ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat heikentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Osalla potilaista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. potilaat, joilla on elimistön kuivumistila, tai iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt), angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja syklo-oksigenaasia estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen entisestään, myös mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä korjautuva. Sen vuoksi tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäillä potilaille. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

Ramipriili

Telmisartaanin ja ramipriilin samanaikainen anto johti yhdessä tutkimuksessa ramipriilin ja ramipriilaatin AUC₀₋₂₄- ja C_{max}-arvojen suurenemiseen 2,5-kertaiseksi. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Digoksiini

Kun telmisartaania käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännöspitoisuudessa (20 %).

Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyy hoitoalueella.

Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

CYP3A4-estäjät

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista, minkä seurauksena hypotension riski kasvaa. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

CYP3A4-induktorit

Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

Dantroleeni (infuusio)

Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle, ja malignin hypertermian hoitoon.

Greippi ja greippimehu

Greippiä tai greippimehua ei suositella otettavaksi samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, koska biologinen hyötyosuus saattaa suurentua joillain potilailla, mikä voi johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Takrolimuusi

Kun amlodipiinia käytetään samanaikaisesti takrolimuusin kanssa, on olemassa riski, että takrolimuusin pitoisuus veressä kohoaa. Tämän yhteisvaikutuksen farmakologista mekanismia ei kuitenkaan täysin tunneta. Jotta vältetään takrolimuusin toksiset vaikutukset, takrolimuusin pitoisuutta veressä on seurattava potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti amlodipiinia, ja takrolimuusin annosta on muutettava tarpeen mukaan.

Siklosporiini

Siklosporiinilla ja amlodipiinilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia terveillä vapaaehtoisilla eikä muilla ryhmillä lukuun ottamatta munuaissirrepotilaita, joilla havaittiin vaihtelevaa siklosporiinin jäännöspitoisuuksien kasvua (keskimäärin 0–40 %). Siklosporiinipitoisuuksien seurantaa on harkittava amlodipiinia käyttävillä munuaissirrepotilailla ja siklosporiinin annosta on pienennettävä tarpeen mukaan.

mTOR:in (nisäkkään rapamysiinin kohde -proteiini) estäjät

mTOR:in estäjät kuten sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi ovat CYP3A:n substraatteja. Amlodipiini on heikko CYP3A:n estäjä. Samanaikaisesti käytettäessä amlodipiini saattaa lisätä mTOR:in estäjien altistusta.

Simvastatiini

Toistuva 10 mg:n amlodipiiniannoksen samanaikainen anto 80 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa johti 77 %:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoittoon. Siksi simvastatiinin annos saa olla enintään 20 mg päivässä amlodipiinia käyttävillä potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Telmisartaani/amlodipiini-valmisteella ei ole tehty lisääntymistoksisuutta selvittäviä eläinkokeita.

Telmisartaani

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Telmisartaanilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee,

lapsiveden määrä pienenee, kallon luutuminen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Amlodipiini

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu.

Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Imetys

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta.

Koska ei ole tietoa telmisartaanin käytöstä imetyksen aikana, telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Kontrolloituihin klinisiin tutkimuksiin perustuvaa tietoa yhdistelmävalmisteesta tai sen sisältämistä yksittäisistä lääkeaineista ei ole saatavilla.

Erillisiä lisääntymistoksisuustutkimuksia telmisartaanin ja amlodipiinin yhdistelmällä ei ole tehty.

Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen.

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Twynsta-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että verenpainetta alentavien lääkkeiden käytön yhteydessä voi toisinaan esiintyä pyörtymistä, uneliaisuutta, heite- tai kiertohuimausta (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia, hänen on vältettävä vaaraa mahdollisesti aiheuttavista toiminnoista, kuten ajamista tai koneiden käyttämisestä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat heitehuimaus ja perifeerinen edeema. Vakavia pyörtymisiä voi esiintyä harvoin (harvemmin kuin 1 potilaalla 1 000:sta).

Valmisteen yksittäisen vaikuttavan aineen (telmisartaanin tai amlodipiinin) käytön yhteydessä aiemmin raportoituja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Twynsta-valmisteen käytön yhteydessä, vaikka niitä ei olisikaan havaittu kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen lista

Twynsta-valmisteen turvallisuutta ja siedettävyyttä on arvioitu viidessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yli 3 500 potilaalla, joista yli 2 500 sai telmisartaania yhdistettynä amlodipiiniin.

Haittavaikutukset on luokiteltu alla olevassa taulukossa esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Twynsta	Telmisartaani	Amlodipiini
<i>Infektiot</i>			
Melko harvinaiset		ylähengitystieinfektio, nielutulehdus ja sinuiitti mukaan lukien, virtsatieinfektio, kystiitti mukaan lukien	
Harvinaiset	Kystiitti	sepsis, kuolemaan johtava sepsis mukaan lukien ¹	
<i>Veri ja imukudos</i>			
Melko harvinaiset		anemia	
Harvinaiset		trombosytopenia, eosinofilia	
Hyvin harvinaiset			leukosytopenia, trombosytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>			
Harvinaiset		yliherkkyys, anafylaktinen reaktio	
Hyvin harvinaiset			yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>			
Melko harvinaiset		hyperkalemia	
Harvinaiset		hypoglykemia (diabeetikot), hyponatremia	
Hyvin harvinaiset			hyperglykemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			
Melko harvinaiset			mielialan vaihtelut
Harvinaiset	masennus, ahdistuneisuus, unettomuus		sekavuus
<i>Hermosto</i>			
Yleiset	heitehuimaus		
Melko harvinaiset	uneliaisuus, migreeni, päänsärky, parestesiat		
Harvinaiset	pyörtäminen, perifeerinen neuropatia, hypestesia, makuhäiriöt, vapina		
Hyvin harvinaiset			ekstrapyramidaali-oireyhtymä, hypertonia
<i>Silmät</i>			

Yleiset			näköhäiriöt (mukaan lukien kaksoiskuvat)
Melko harvinaiset			näön heikentyminen
Harvinaiset		näköhäiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin			
Melko harvinaiset	Kiertohuimaus		tinnitus
Sydän			
Melko harvinaiset	bradykardia, sydämentykytyk		
Harvinaiset		takykardia	
Hyvin harvinaiset			sydäninfarkti, sydämen rytmihäiriöt, kammiotakykardia, eteisvärinä
Verisuonisto			
Melko harvinaiset	hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastelu		
Hyvin harvinaiset			vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Melko harvinaiset	Yskä	hengenahdistus	hengenahdistus, nuha
Hyvin harvinaiset	interstitiaalinen keuhkosairaus ³		
Ruoansulatuselimistö			
Yleiset			suolentoiminnan muutokset (mukaan lukien ripuli ja ummetus)
Melko harvinaiset	vatsakipu, ripuli, pahoinvointi	ilmavaivat	
Harvinaiset	oksentelu, ienhyperplasia, dyspepsia, suun kuivuminen	epämiellyttävä tunne mahassa	
Hyvin harvinaiset			haimatulehdus, gastriitti
Maksa ja sappi			
Harvinaiset		maksan toiminnan poikkeavuudet, maksasairaus ²	
Hyvin harvinaiset			hepatiitti, ikterus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus (viittaa lähinnä kolestaasiin)
Iho ja ihonalainen kudokset			
Melko harvinaiset	Kutina	hyperhidroosi	hiustenlähtö, purppura, ihon värimuutos, hyperhidroosi

Harvinaiset	ekseema, eryteema, ihottuma	angioedeema (kuolemaan johtava angioedeema mukaan lukien), lääkeaineihottuma, toksiset iho-oireet, urtikaria	
Hyvin harvinaiset			angioedeema, erythema multiforme, urtikaria, kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyys
Tuntematon			toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			
Yleiset			nilkkojen turvotus
Melko harvinaiset	nivelsärky, lihaskouristukset (jalkakrampit), lihassärky		
Harvinaiset	selkäkipu, raajakipu (jalkakipu)	jännekipu (jännetulehduksen kaltaiset oireet)	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			
Melko harvinaiset		munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien	virtsaamishäiriöt, tiheävirtsaus
Harvinaiset	nokturia		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			
Melko harvinaiset	Erektiohäiriöt		gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
Yleiset	perifeerinen turvotus		
Melko harvinaiset	voimattomuus, rintakipu, väsymys, turvotus		kipu
Harvinaiset	huonovointisuus	influenssan kaltainen sairaus	
<i>Tutkimukset</i>			
Melko harvinaiset	suurentunut maksaentsyymipitoisuus	suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	painon nousu, painon lasku
Harvinaiset	suurentunut veren virtsahappopitoisuus	suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, pienentynyt hemoglobiinipitoisuus	

¹: tapahtuma voi olla sattumalöydös tai se voi johtua toistaiseksi tuntemattomasta mekanismista.

²: Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa/maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

³: interstitiaalista keuhkosairautta (enimmäkseen interstitiaalista keuhkokuumetta ja eosinofiilista keuhkokuumetta) on raportoitu esiintyneen telmisartaanin markkinoille tulon jälkeen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemataapauksista on ilmoitettu angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystienhuollon ammatillaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V*](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannoksen oireiden ja löydösten odotetaan olevan korostuneiden farmakologisten vaikutusten kaltaisia. Telmisartaaniyliannoksen selkeimpiä ilmenemismuotoja odotetaan olevan hypotensio ja takykardia, myös bradykardiaa, heitehuimausta, suurentuneita seerumin kreatiniinipitoisuuksia ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu.

Amlodipiiniyliannos saattaa aiheuttaa ääreisverisuonten voimakasta laajenemista ja mahdollisesti refleksitakykardiaa. Huomattavaa ja todennäköisesti pitkittyvää systeemistä hypotensiota voi esiintyä, minkä seurauksena voi kehittyä myös sokki, jonka on raportoitu johtaneen kuolemaan.

Amlodipiiniyliannoksen seurauksena on raportoitu harvoin ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa, joka saattaa ilmetä viiveellä (24-48 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen) ja vaatia hengitystukea. Aikaiset elvytystoimet (nesteylikuormitus mukaan lukien) perfuusion ja sydämen minuuttitilavuuden ylläpitämiseksi saattavat olla käynnistäviä tekijöitä.

Hoito

Potilasta on seurattava tarkasti ja hoidon pitää olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito riippuu lääkkeen ottamisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu. Sekä telmisartaanin että amlodipiinin yliannostuksen hoidossa lääkehiilen anto voi olla hyödyllistä.

Seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava tiheästi. Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota, potilas on asetettava makuuasentoon raajat koholle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvaushoitoa. Elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava. Laskimoon annettavasta kalsiumglukonaatista saattaa olla hyötyä kalsiumkanavaa salpaavan vaikutuksen kumoamisessa. Joissakin tapauksissa mahahuuhtelu voi auttaa. Amlodipiinin imeytyminen väheni, kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin aktiivihiiltä kahden tunnin kuluessa 10 mg amlodipiiniannoksen jälkeen. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin avulla, ja telmisartaani ei poistu verestä hemofiltration avulla eikä elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C09DB04.

Twynsta-valmisteeseen on yhdistetty kaksi verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden vaikutustapa täydentää toisiaan essentiaalista hypertensiota sairastavien potilaiden verenpaineen saamiseksi hallintaan: angiotensiini II -reseptorin salpaaja telmisartaani ja dihydropyridiiniin ryhmään kuuluva kalsiumkanavan salpaaja amlodipiini.

Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan aineosa yksinään.

Kerran päivässä otettu Twynsta-tabletti alentaa verenpainetta tehokkaasti ja jatkuvasti koko 24 tunnin antovälin ajan.

Telmisartaani

Telmisartaani on suun kautta otettuna aktiivinen ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin (AT₁-reseptorityypin) salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suuren affiniteetin ansiosta angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT₁-reseptorin alatyypissä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista salpaavaa vaikutusta AT₁-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu AT₁-reseptoreihin selektiivisesti. Sitoutuminen on pitkäkestoista. Telmisartaanilla ei ole affiniteettia muihin reseptoreihin, myöskään AT₂-reseptoriin tai muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää aldosteronipitoisuutta plasmassa. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä eikä salpaa ionikanavia. Telmisartaani ei estä angiotensiinikonvertaasientsyymiä (kininaasi II:ta), joka on myös bradykiniiniä hajottava entsyymi. Bradykiniinivälitteisten haittavaikutusten ei siksi odoteta voimistuvan.

Ihmisillä 80 mg:n telmisartaaniannos estää lähes täysin angiotensiini II:n aikaansaaman verenpaineen nousun. Estovaikutus säilyy 24 tunnin ajan ja on mitattavissa vielä 48 tunnin kuluttua.

Verenpainetta alentava vaikutus tulee vähitellen havaittavaksi 3 tunnin kuluessa ensimmäisen telmisartaaniannoksen ottamisen jälkeen. Verenpaineen aleneminen on yleensä suurimmillaan 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja säilyy pitkäkestoisen hoidon aikana.

Verenpainetta alentava vaikutus säilyy 24 tunnin ajan annoksen ottamisen jälkeen, myös seuraavaa annosta edeltävien neljän tunnin aikana, mikä on osoitettu ambulatoisen verenpainemittauksen avulla. Tämä on vahvistettu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %. Systolisen verenpaineen alentajana telmisartaanin annos on suhteessa hoitovasteen pituuteen. Vastaavaa ei ole osoitettu diastolisesta verenpaineesta.

Telmisartaani alentaa hypertensiopotilaiden sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta syketaajuuteen. Sen diureettisten ja natriureettisten vaikutusten merkitystä verenpainetta alentavan vaikutuksen kannalta ei ole vielä selvitetty. Telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin kuuluviin valmisteisiin (mikä on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin).

Telmisartaanihoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen verenpaine palautuu vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle usean päivän mittaisen ajanjakson aikana, mutta verenpaineen äkillisestä pahenemisesta (rebound) ei ole näyttöä.

Kuivan yskän ilmaantuvuus oli merkittävästi vähäisempää telmisartaania saaneilla potilailla angiotensiinikonvertaasin estäjiä saaneisiin verrattuna kliinisissä tutkimuksissa, joissa näitä kahta verenpainelääkettä verrattiin suoraan toisiinsa.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä. ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia. Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset

soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet. Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Amlodipiini

Amlodipiini on dihydropyridiinin ryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä (hidas kalsiumkanavan salpaaja tai kalsiumionin salpaaja) ja se estää kalsiumionien transmembraanista sisäänvirtausta sydämen ja verisuonten sileään lihakseen. Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutusmekanismi liittyy suoraan verisuonten sileää lihasta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja alentaa siten myös verenpainetta. Tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä dihydropyridiinin että muihin kuin dihydropyridiinin sitoutumispaikkoihin. Amlodipiini on suhteellisen verisuoniselektiivinen, ja vaikutus verisuonten sileälihassoluihin on voimakkaampi kuin sydänlihassoluihin.

Kerran päivässä tapahtuva anto alentaa hypertensiopotilaiden verenpainetta kliinisesti merkityksellisesti sekä makuulla että pystyasennossa koko 24 tunnin antovälin ajan. Koska amlodipiinin vaikutus alkaa hitaasti, se ei aiheuta akuuttia hypotensiota.

Kun verenpainepotilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, annettiin amlodipiinia terapeuttisina annoksina, munuaisten verisuonivastus väheni ja glomerulussuodatusnopeus ja munuaisten efektiivinen plasmavirtaus lisääntyivät, mutta tähän ei liittynyt suodatusfraktion tai proteinurian määrän muutoksia.

Amlodipiinilla ei ole todettu olevan haitallisia vaikutuksia aineenvaihduntaan eikä se aiheuta muutoksia plasman lipideihin. Se sopii myös astma-, diabetes- ja kihtipotilaiden hoitoon.

Käyttö sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilaille

NYHA II–IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt hemodynaamiset tutkimukset ja rasitukseen perustuvat kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei amlodipiini aiheuta rasituksen siedolla, vasemman kammion ejektiofraktiolla ja kliinisellä oireistolla mitattavissa olevaa kliinisen tilan heikkenemistä.

Digoksiini-, diureetti- ja ACE:n estäjähoitoa saaneiden NYHA III–IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen suunniteltu lumelääkekontrolloitu tutkimus (PRAISE) osoitti, ettei amlodipiini aiheuttanut kuolleisuusriskin suurenemista eikä kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan sairastuvuuden yhdistetyn riskin suurenemista.

Amlodipiinilla tehdyssä pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa seurantatutkimuksessa (PRAISE-2) NYHA III ja IV luokkien sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei esiintynyt iskeemiseen sydänsairauteen viittaavia kliinisiä oireita eikä objektiivisia löydöksiä, ja jotka saivat ACE:n estäjiä, digitalista ja diureetteja vakiintuneina annoksina, amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen. Amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin tässä samassa potilasjoukossa enemmän keuhkoedeemaa.

Telmisartaani/amlodipiini

8 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa faktoriaalisessa monikeskustutkimuksessa 1 461 lievää tai vaikeaa verenpainetautiä sairastavalla potilaalla (istuen mitattu diastolinen verenpaine keskimäärin vähintään

95 mmHg, mutta enintään 119 mmHg) Twynsta-hoidon jokainen yhdistelmäannos alensi diastolista ja systolista verenpainetta huomattavasti enemmän ja verenpaine saatiin useammin hallintaan verrattuna siihen, että valmisteiden vaikuttavia aineita käytettiin monoterapiana.

Twynsta-valmiste alensi systolista/diastolista verenpainetta suhteessa annokseen koko terapeuttisella annosalueella, jolloin verenpaine aleni seuraavasti: -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) ja -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Potilaiden diastolinen verenpaine aleni alle 90 mmHg:aan seuraavasti: 71,6 % (40 mg/5 mg), 74,8 % (80 mg/5 mg), 82,1 % (40 mg/10 mg) ja 85,3 % (80 mg/10 mg). Arvot on vakioitu lähtötilanteen ja maan mukaan.

Verenpainetta alentava vaikutus oli pääosin havaittavissa 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. 1050 keskivaikeaa tai vaikeaa verenpainetauti (diastolinen verenpaine $\geq$ 100 mmHg) sairastavien potilaiden alaryhmässä 32,7–51,8 % sai riittävän vasteen joko telmisartaani- tai amlodipiinimonoterapiaan. Systolisessa/diastolisessa verenpaineessa havaittu keskimuutos 5 mg amlodipiinia sisältävän yhdistelmähoidon yhteydessä (-22,2/-17,2 mmHg annoksella 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg annoksella 80 mg/5 mg) oli verrattavissa tai suurempi kuin 10 mg:n amlodipiiniannoksen yhteydessä (-21,0/-17,6 mmHg) ja sen yhteydessä turvotusta esiintyi huomattavasti harvemmin (1,4 %:lla annoksella 40 mg/5 mg, 0,5 %:lla annoksella 80 mg/5 mg, 17,6 %:lla annoksella 10 mg amlodipiinia).

562 potilaan alaryhmässä tehty automaattinen ambulatoirinen verenpainemittaus (ABPM) vahvisti hoitopaikassa todetun systolisen ja diastolisen verenpaineen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin antovälin ajan.

Muissa satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa, rinnakkaisryhmillä toteutetuissa monikeskustutkimuksissa yhteensä 1 097 lievää tai vaikeaa verenpainetta sairastavaa potilasta, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 5 mg:lla amlodipiinia, sai Twynsta-valmistetta (40 mg/5 mg tai 80 mg/5 mg) tai amlodipiinia yksinään (5 mg tai 10 mg). 8 viikon hoidon jälkeen kumpikin yhdistelmä oli tilastollisesti merkitsevästi parempi amlodipiinimonoterapian kumpaankin annokseen verrattuna systolisen ja diastolisen verenpaineen alentamisessa (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg vs -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg annoksilla 5 mg ja 10 mg amlodipiinia), ja diastolinen verenpaine saatiin useammin hallintaan kuin monoterapian yhteydessä (56,7 %, 63,8 % annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg vs 42 %, 56,7 % annoksilla 5 mg ja 10 mg amlodipiinia). Turvotusta esiintyi merkittävästi vähemmän annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg verrattuna 10 mg:n amlodipiiniannokseen (4,4 % verrattuna 24,9 %:iin).

Eräässä toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa yhteensä 947 lievää tai vaikeaa verenpainetauti sairastavaa potilasta, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 10 mg:lla amlodipiinia, sai Twynsta-valmistetta (40 mg/10 mg tai 80 mg/10 mg) tai pelkästään amlodipiinia (10 mg). 8 viikon hoidon jälkeen jokainen yhdistelmähoito oli tilastollisesti merkitsevästi parempi amlodipiinimonoterapiaan verrattuna systolisen ja diastolisen verenpaineen alentamisessa (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg annoksilla 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg vs -7,4/-6,5 mmHg annoksella 10 mg amlodipiinia) ja diastolinen verenpaine normalisoitui useammin monoterapiaan verrattuna (63,7 %, 66,5 % annoksilla 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg vs 51,1 % annoksella 10 mg amlodipiinia).

Kahdessa vastaavassa avoimessa pitkäkestoisessa seurantatutkimuksessa seuraavien 6 kuukauden aikana Twynsta-hoidon vaikutus säilyi koko tutkimuksen keston ajan. Lisäksi osoitettiin, ettei verenpaine ollut osalla potilaista riittävästi hallinnassa Twynsta-hoidolla annoksella 40 mg/10 mg, mutta verenpaine aleni edelleen suurentamalla Twynsta-hoidon annokseksi 80 mg/10 mg.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus Twynsta-hoidon yhteydessä oli kliinisen tutkimusohjelman aikana vähäinen, kun vain 12,7 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat perifeerinen edeema ja heitehuimaus, ks. myös kohta 4.8. Raportoidut haittavaikutukset olivat

yhdenmukaisia valmisteen vaikuttavien aineiden telmisartaanin ja amlodipiinin odotettavissa olevan turvallisuusprofiilin kanssa. Uusia tai vaikeampiasteisia haittavaikutuksia ei havaittu. Turvotukseen liittyviä haittavaikutuksia (perifeeristä edeemaa, yleistynyttä edeemaa ja edeemaa) esiintyi yhdenmukaisesti vähemmän Twynsta-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna 10 mg amlodipiinia saaneisiin potilaisiin. Faktoriaalisen koeasetelman mukaisesti toteutetussa tutkimuksessa edeeman esiintyvyys oli 1,3 % Twynsta-annosten 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg yhteydessä, 8,8 % Twynsta-annosten 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg yhteydessä ja 18,4 % 10 mg:n amlodipiiniannosten käytön yhteydessä. Potilailla, joiden verenpaine ei ollut hallinnassa 5 mg:n amlodipiiniannosten käytön yhteydessä, turvotusta esiintyi 4,4 %:lla annoksia 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg saaneista ja 24,9 %:lla 10 mg:n amlodipiiniannoksia saaneista potilaista.

Twynsta-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus oli samankaltainen iästä ja sukupuolesta riippumatta. Vaikutus oli samankaltainen myös diabeetikoilla ja ei-diabeetikoilla.

Twynsta-valmistetta ei ole tutkittu muissa potilasjoukoissa kuin hypertensiopotilailla. Telmisartaania on tutkittu laajassa hoitotulosta selvittävässä tutkimuksessa 25 620 potilaalla, joilla oli suuri kardiovaskulaarinen riski (ONTARGET). Amlodipiinia on tutkittu kroonista stabiilia angina pectorista, vasospastista angina pectorista ja angiografian avulla todettua sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Twynsta-valmisteen käytöstä hypertension hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yhdistelmävalmisteen farmakokinetiikka

Twynsta-valmisteen imeytymisnopeus ja -aste vastaavat erillisinä tabletteina annetun telmisartaanin ja amlodipiinin biologista hyötyosuutta.

Imeytyminen

Telmisartaani imeytyy nopeasti, mutta imeytynyt määrä vaihtelee. Telmisartaanin keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Kun telmisartaani otetaan ruokailun yhteydessä, telmisartaanin plasmapitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan ($AUC_{0-\infty}$) pieneneminen vaihtelee noin 6 %:sta (40 mg:n annos) noin 19 %:iin (160 mg:n annos). Pitoisuus plasmassa on kolmen tunnin kuluttua annon jälkeen samankaltainen riippumatta siitä, onko telmisartaani otettu paastotilassa tai ruokailun yhteydessä.

Suun kautta terapeuttisina annoksina otettu amlodipiini imeytyy hyvin, ja huippupitoisuus saavutetaan veressä 6–12 tunnin kuluessa annoksen ottamisen jälkeen. Absoluuttisen biologisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64–80 %. Ruokailu ei vaikuta amlodipiinin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja alfa-1-happamaan glykoproteiiniin. Vakaan tilan ilmeinen jakautumistilavuus (V_{dss}) on keskimäärin noin 500 l.

Amlodipiinin jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. Hypertensiopotilailla tehty *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista on sitoutunut plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla kantayhdisteen glukuronidiksi. Konjugaatilla ei ole osoitettu olevan farmakologista aktiivisuutta.

Amlodipiini metaboloituu laajasti (noin 90 %) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

Telmisartaani osoittaa kaksivaiheista hajoamiskinetiikkaa, jossa eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on > 20 tuntia. Plasman suurimman pitoisuuden ($C_{\max}$) ja, vähemmässä määrin, AUC:n suureneminen eivät ole suhteessa annokseen. Telmisartaanilla ei ole suositellulla annoksella todettu kliinisesti merkittävää kumuloitumista. Naisilla pitoisuudet plasmassa olivat suurempia kuin miehillä, mutta tämä ei vaikuta oleellisesti tehoon.

Suun kautta otettu (ja laskimoon annettu) telmisartaani erittyy lähes yksinomaan ulosteisiin, lähinnä muuttumattomana yhdisteenä. Alle 1 % annoksesta erittyy kumulatiivisesti virtsan mukana. Plasman kokonaispuhdistuma (Cl_{tot}) on suuri (noin 1 000 ml/min) verrattuna verenvirtaukseen maksassa (noin 1 500 ml/min).

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika, noin 30–50 tuntia, on yhdenmukainen kerran päivässä tapahtuvan annon kanssa. Plasman vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 7–8 päivän keskeytyksettömän annon jälkeen. Alkuperäisestä amlodipiinistä 10 % ja amlodipiinin metaboliiteista 60 % erittyy virtsaan.

Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

Telmisartaanin AUC-arvon vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeutisen tehon heikkenemistä. Annosten ja plasmassa havaittavien pitoisuuksien välillä ei ole lineaarista suhdetta. $C_{\max}$ ja vähäisemmässä määrin AUC suurenevät yli 40 mg:n annoksilla annoksesta riippumattomasti.

Amlodipiinin farmakokinetiikka on lineaarinen.

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Pediatrisista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Sukupuoli

Plasman telmisartaanipitoisuuksissa havaittiin eroja, kun naisilla $C_{\max}$ -arvo oli noin 3 kertaa ja AUC-arvo noin 2 kertaa suurempi kuin miehillä.

Iäkkäät

Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroja nuorten ja iäkkäiden potilaiden välillä. Aika amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa oli samankaltainen iäkkäillä ja nuoremmilla tutkimuspotilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma yleensä vähenee, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen ja eliminaation puoliintumisajan piteneminen.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman telmisartaanipitoisuuden havaittiin kaksinkertaistuneen. Dialyysihoidoa saavilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittiin kuitenkin pienempiä pitoisuuksia plasmassa. Telmisartaani sitoutuu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla lähes täydellisesti plasman proteiineihin eikä sitä voida poistaa dialyysin avulla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaation puoliintumisaika ei muutu. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, että telmisartaanin absoluuttinen hyötyosuus suureni lähes 100 %:iin. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla telmisartaanin eliminaation puoliintumisaika ei muutu. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on vähentynyt, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen noin 40–60 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska telmisartaanin ja amlodipiinin ei-kliiniset toksisuusprofiilit eivät ole päällekkäisiä, toksisuuden ei odoteta lisääntyvän yhdistelmäkäytössä. Tämä on varmistettu subkroonisessa (13 viikkoa kestäneessä) toksisuustutkimuksessa rotilla, joissa tutkittiin telmisartaani- ja amlodipiiniannoksia 3,2/0,8, 10/2,5 ja 40/10 mg/kg.

Tämän yhdistelmävalmisteen vaikuttavien aineosien käytettävissä olevat prekliiniset tiedot esitetään seuraavassa.

Telmisartaani

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa annokset, jotka saavat normotensiivisillä eläimillä aikaan kliinisiin hoitoannoksiin verrattavissa olevan altistuksen, aiheuttivat veren punasoluparametrien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä, munuaisten hemodynamiikan muutoksia (veren ureatyppi- ja kreatiniinipitoisuuksien suurenemista) sekä suurentuneita seerumin kaliumpitoisuuksia. Koirilla havaittiin munuaistiehyiden laajenemista ja atrofiaa. Rotilla ja koirilla havaittiin myös mahalaukun limakalvovaurioita (eroosiota, haavaumia tai tulehduksia). Nämä farmakologisesti välittyvät haittavaikutukset, jotka olivat tiedossa jo sekä angiotensiinikonvertaasin estäjillä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajilla tehtyjen prekliinisten tutkimusten perusteella, estyivät suun kautta annetulla fysiologisella keittosuolalisällä.

Kummassakin lajissa havaittiin plasman reniiniaktiivisuuden ja munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofian/hyperplasian lisääntymistä. Näillä muutoksilla, jotka ovat myös angiotensiinikonvertaasin estäjien ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien luokkavaikutus, ei näytä olevan kliinistä merkitystä.

Selvää näyttöä teratogeenisesta vaikutuksesta ei havaittu, kuitenkin telmisartaanin toksisilla annostasoilla havaittiin vaikutusta poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen, kuten alentunutta syntymäpainoa ja viivästynyttä silmien avautumista.

In vitro -tutkimuksista ei tullut esiin näyttöä mutageenisuudesta tai oleellisesta klastogeenisesta aktiivisuudesta. Rotilla ja hiirillä ei todettu karsinogeenisuutta.

Amlodipiini

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Suun kautta amlodipiinimaleaattia saaneiden rottien (urokset 64 päivää ja naaraat 14 päivää ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8 kertaa* ihmiselle suositeltu enimmäisannos 10 mg/vrk elimistön pinta-alan [mg/m²] perusteella).

Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan annoksina, jotka olivat verrattavissa ihmisten annokseen (mg/kg), todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeneesi, mutageneesi

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kolloidinen vedetön piidioksidi
Briljanttisininen FCF (E133)
Musta rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Magnesiumstearaatti
Maissitärkkelys
Meglumiini
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K25
Esigelatinoitu tärkkelys (valmistettu maissitärkkelyksestä)
Natriumhydroksidi
Sorbitoli (E 420)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus (PA/Al/PVC/Al) kartonkikotelossa, joka sisältää 14, 28, 56, 98 tablettia, tai perforoitu alumiini/alumiinikerta-annosläpipainopakkaus (PA/Al/PVC/Al), joka sisältää 30 x 1, 90 x 1 tablettia, ja monipakkaus, joka sisältää 360 (4 pakkausta, joissa 90 x 1) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Telmisartaania säilytetään suljetussa läpipainopakkauksessa tablettien kosteutta sitovan ominaisuuden vuoksi. Tabletit otetaan läpipainopakkauksesta juuri ennen annostelua.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. lokakuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. elokuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<https://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 40 mg/10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 168,64 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Sinivalkoiset soikeat kaksikerrostabletit, joiden pituus on noin 14 mm ja joiden valkoiseen kerrokseen on kaiverrettu valmistekoodi A2 ja yrityksen logo.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoitoon aikuisille.

Lisälääkkeenä

Twynsta 40 mg/10 mg on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan käyttämällä 10 mg amlodipiinia yksinään.

Korvaava hoito

Telmisartaania ja amlodipiinia erillisinä tabletteina käyttävät aikuiset potilaat voivat käyttää näiden valmisteiden sijaan Twynsta-tabletteja, jotka sisältävät yhtä suuret annokset näitä samoja vaikuttavia aineita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tämän lääkevalmisteen suositeltu annos on yksi tabletti vuorokaudessa.

Suurin suositeltu annos on yksi tabletti, jossa on 80 mg telmisartaania/10 mg amlodipiinia, vuorokaudessa. Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon.

Greippiä tai greippimehua ei suositella otettavaksi samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, koska amlodipiinin biologinen hyötyosuus saattaa suurentua joillain potilailla, mikä johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen (ks. kohta 4.5).

Lisälääkityksenä

Twynsta 40 mg/10 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä 10 mg amlodipiinia yksinään.

Annoksen yksilöllistä titraamista valmisteen vaikuttavilla aineilla (eli amlodipiinilla ja telmisartaanilla erikseen) suositellaan ennen yhdistelmävalmisteen käyttöön siirtymistä. Siirtymistä monoterapiasta suoraan yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita kliinisen tilanteen mukaan.

Jos potilas saa hoitona 10 mg amlodipiinia ja hänellä esiintyy jokin annosta rajoittava haittavaikutus, kuten turvotusta, potilas voi siirtyä käyttämään Twynsta 40 mg/5 mg -tabletteja kerran vuorokaudessa, jolloin amlodipiiniannos pienenee, mutta odotettavissa oleva antihypertensiivinen kokonaisvaste ei heikkene.

Korvaavana hoitona

Telmisartaania ja amlodipiinia erillisinä tabletteina käyttävät potilaat voivat ottaa näiden sijaan Twynsta-tabletteja, jotka sisältävät yhtä suuret annokset näitä samoja vaikuttavia aineita, kerran päivässä otettavassa tabletissa.

Iäkkäät (> 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Hyvin iäkkäiden potilaiden hoidosta on olemassa vähän tietoa.

Iäkkäille potilaille suositellaan normaalia amlodipiiniannosta, mutta varovaisuutta on noudatettava annosta suurennettaessa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai hemodialyysihoitoa saavien potilaiden hoidosta on vähän kokemusta. Tämän potilasryhmän telmisartaani/amlodipiini-hoidossa on oltava varovainen, koska amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin avulla, ja telmisartaani ei poistu verestä hemofiltration avulla eikä elimistöstä dialyysin avulla (ks. myös kohta 4.4).

Lievän ja keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä annosta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Twynsta-valmisteen käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Telmisartaani/amlodipiini-valmistetta on annettava varoen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Telmisartaaniannos ei saa ylittää 40 mg:aa kerran päivässä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Twynsta voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Twynsta suositellaan ottamaan nesteen kanssa.

Twynsta säilytetään suljetussa läpipainopakkauksessa tablettien kosteutta sitovan ominaisuuden vuoksi. Tabletit otetaan läpipainopakkauksesta juuri ennen annostelua (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, dihydropyridiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Sappiteitä ahtaavat sairaudet ja vaikea maksan vajaatoiminta
- Sokki (sydänperäinen sokki mukaan lukien)
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtaus (esim. vaikea-asteinen aorttastenoosi)
- Hemodynaamisesti epästabili sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen.

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorien salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Maksan vajaatoiminta

Telmisartaani eliminoituu lähinnä sapen kautta. Sappiteitä aiheuttavia sairauksia tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puhdistuman odotetaan olevan vähentynyt. Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) kohoaa potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritelty. Sen vuoksi amlodipiinin aloitusannos on valittava annostusasteikon pienemmästä päästä, ja varovaisuutta on noudatettava sekä hoitoa aloitettaessa että annosta suurennettaessa. Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käytössä tämän potilasryhmän hoitoon on siksi oltava varovainen.

Renovaskulaarinen hypertensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet voivat suurentaa vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä, jos potilaalla on molemmipuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto

Kun munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidetaan telmisartaani/amlodipiini-valmisteella, seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia suositellaan seuraamaan säännöllisesti. Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen antamisesta munuaissiirteen äskettäin saaneille potilaille ei ole kokemusta. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin avulla, ja telmisartaani ei poistu verestä hemofiltration avulla eikä elimistöstä dialyysin avulla.

Potilaat, joiden nestetilavuus on pienentynyt ja/tai joilla on natriumvaje

Oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen, jos potilaan nestetilavuus on pienentynyt ja/tai hänellä on natriumvaje esim. voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena. Tällaiset tilat on hoidettava ennen telmisartaanihoidon aloittamista. Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota telmisartaani/amlodipiini-hoidon yhteydessä, hänet on asetettava selinmakuulle ja tarvittaessa on annettava laskimoon infuusiona fysiologista keittosuolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kunnes verenpaine on tasaantunut.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää stimuloivat tilat

Jos potilaan verisuonitonius ja munuaisten toiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, taustalla oleva munuaissairaus, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien), tähän järjestelmään vaikuttavaan lääkehoitoon on liittynyt akuuttia hypotensiota,

hyperatsotemiaa, oliguriaa tai harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8).

Primaarinen aldosteronismi

Potilaat, joilla on primaarinen aldosteronismi, eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmää estäviin verenpainelääkkeisiin. Tämän vuoksi telmisartaanin käyttöä ei suositella.

Aortta- ja mitraaliläppästenoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden tavoin hoidossa on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtaus tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Epästabiili angina pectoris, akuutti sydäninfarkti

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käytöstä epästabiliin angina pectoriksen hoitoon ja sydäninfarktin aikana tai kuukauden kuluessa sydäninfarktista ei ole tietoja.

Sydämen vajaatoimintapotilaat

Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III tai IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin ilmenneen keuhkoedeemaa useammin kuin lumelääkeryhmässä (ks. kohta 5.1). Siksi sydämen vajaatoimintapotilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia amlodipiini mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Diabeetikot, joita hoidetaan insuliinilla tai diabeteslääkkeillä

Telmisartaani-hoidon aikana näillä potilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurantaa pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla välttämätöntä tarpeen mukaan.

Hyperkalemia

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttö saattaa aiheuttaa hyperkalemiaa. Hyperkalemia voi johtaa kuolemaan, jos potilas on iäkäs, sairastaa munuaisten vajaatoimintaa, potilaalla on diabetes, häntä hoidetaan samanaikaisesti muilla kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavilla lääkevalmisteilla ja/tai potilaalla on muita samanaikaisia tapahtumia.

Ennen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön harkitsemista on arvioitava hyöty-riskisuhde.

Hyperkalemian tärkeimpiä riskitekijöitä katsotaan olevan:

- diabetes mellitus, munuaisten vajaatoiminta, ikä (yli 70 vuotta)
- käyttö yhdistelmänä yhden tai useamman reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkeaineen ja/tai kaliumlisän kanssa. Hyperkalemiaa mahdollisesti aiheuttavia lääkevalmisteita tai lääkevalmisteiden terapeuttisia luokkia ovat kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit, selektiiviset COX-2-estäjät mukaan lukien), hepariini, immunosuppressiiviset lääkeaineet (siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi.
- muut samanaikaiset tapahtumat, etenkin elimistön kuivumistila, akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi, munuaisten toiminnan heikkeneminen, munuaissairauden äkillinen paheneminen (esim. infektiotaudin seurauksena), solujen hajoaminen (esim. äkillinen raajaiskemialue, rhabdomyolyysi, laaja-alainen trauma).

Tähän ryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille lääkannosta suurennettaessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Sorbitoli

Yksi tabletti sisältää 168,64 mg sorbitolia (E420).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Iskeeminen sydänsairaus

Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänlihassairaus tai iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin salpaajilla (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, telmisartaanin käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia tämän yhdistelmävalmisteen kahden vaikuttavan aineosan välillä.

Yhdistelmään liittyvät yhteisvaikutukset

Lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Muut verenpainelääkkeet

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua, jos samanaikaisesti käytetään muita verenpainelääkkeitä.

Verenpainetta mahdollisesti alentavat lääkeaineet

Seuraavien lääkevalmisteiden voidaan odottaa niiden farmakologisten ominaisuuksien perusteella saattavan voimistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös tämän lääkevalmisteen hypotensiivisiä vaikutuksia: esim. baklofeeni, amifostiini, neuroleptit tai masennuslääkkeet. Alkoholi saattaa lisäksi pahentaa ortostaattista hypotensiota.

Kortikosteroidit (systemisesti annettuna)

Verenpainetta alentava vaikutus vähenee.

Telmisartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumlisät

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, kuten telmisartaani, vähentävät diureeteista aiheutuvaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävät diureetit, esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet voivat suurentaa huomattavasti seerumin kaliumpitoisuutta. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista todetun hypokalemian vuoksi, tällaisia lääkeyhdistelmiä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Litium

Angiotensiinikonvertaasin entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) ja litiumin, sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajien, kuten telmisartaanin, samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuuden lisääntymistä. Jos samanaikainen käyttö osoittautuu tarpeelliseksi, seerumin litiumpitoisuutta suositellaan seuraamaan tarkoin.

Muut verenpainelääkkeet, jotka vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään (RAA)

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit)

Tulehduskipulääkkeet (esim. asetyylisalisyylihappo tulehdusta estävinä annoksina, COX-2-estäjät ja ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat heikentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Osalla potilaista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. potilaat, joilla on elimistön kuivumistila, tai iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt), angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja syklo-oksigenaasia estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen entisestään, myös mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä korjautuva. Sen vuoksi tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäillä potilaille. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seurantaa on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

Ramipriili

Telmisartaanin ja ramipriilin samanaikainen anto johti yhdessä tutkimuksessa ramipriilin ja ramipriilaatin AUC₀₋₂₄- ja C_{max}-arvojen suurenemiseen 2,5-kertaiseksi. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Digoksiini

Kun telmisartaania käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännöspitoisuudessa (20 %).

Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyy hoitoalueella.

Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

CYP3A4-estäjät

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasain estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista, minkä seurauksena hypotension riski kasvaa. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

CYP3A4-induktorit

Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

Dantroleeni (infuusio)

Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle, ja malignin hypertermian hoitoon.

Greippi ja greippimehu

Greippiä tai greippimehua ei suositella otettavaksi samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, koska biologinen hyötyosuus saattaa suurentua joillain potilailla, mikä voi johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Takrolimuusi

Kun amlodipiinia käytetään samanaikaisesti takrolimuusin kanssa, on olemassa riski, että takrolimuusin pitoisuus veressä kohoaa. Tämän yhteisvaikutuksen farmakologista mekanismia ei kuitenkaan täysin tunneta. Jotta vältetään takrolimuusin toksiset vaikutukset, takrolimuusin pitoisuutta veressä on seurattava potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti amlodipiinia, ja takrolimuusin annosta on muutettava tarpeen mukaan.

Siklosporiini

Siklosporiinilla ja amlodipiinilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia terveillä vapaaehtoisilla eikä muilla ryhmillä lukuun ottamatta munuaissirrepotilaita, joilla havaittiin vaihtelevaa siklosporiinin jäännöspitoisuuksien kasvua (keskimäärin 0–40 %). Siklosporiinipitoisuuksien seurantaa on harkittava amlodipiinia käyttävillä munuaissirrepotilailla ja siklosporiinin annosta on pienennettävä tarpeen mukaan.

mTOR:in (nisäkkään rapamysiinin kohde -proteiini) estäjät

mTOR:in estäjät kuten sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi ovat CYP3A:n substraatteja. Amlodipiini on heikko CYP3A:n estäjä. Samanaikaisesti käytettäessä amlodipiini saattaa lisätä mTOR:in estäjien altistusta.

Simvastatiini

Toistuva 10 mg:n amlodipiiniannoksen samanaikainen anto 80 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa johti 77 %:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Siksi simvastatiinin annos saa olla enintään 20 mg päivässä amlodipiinia käyttävillä potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Telmisartaani/amlodipiini-valmisteella ei ole tehty lisääntymistoksisuutta selvittäviä eläinkokeita.

Telmisartaani

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Telmisartaanilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorien salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee,

lapsiveden määrä pienenee, kallon luutuminen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Amlodipiini

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu.

Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Imetys

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta.

Koska ei ole tietoa telmisartaanin käytöstä imetyksen aikana, telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Kontrolloituihin klinisiin tutkimuksiin perustuvaa tietoa yhdistelmävalmisteesta tai sen sisältämistä yksittäisistä lääkeaineista ei ole saatavilla.

Erillisiä lisääntymistoksisuustutkimuksia telmisartaanin ja amlodipiinin yhdistelmällä ei ole tehty.

Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen.

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Twynsta-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että verenpainetta alentavien lääkkeiden käytön yhteydessä voi toisinaan esiintyä pyörtymistä, uneliaisuutta, heite- tai kiertohuimausta (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia, hänen on vältettävä vaaraa mahdollisesti aiheuttavista toiminnoista, kuten ajamista tai koneiden käyttämisestä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat heitehuimaus ja perifeerinen edeema. Vakavia pyörtymisiä voi esiintyä harvoin (harvemmin kuin 1 potilaalla 1 000:sta).

Valmisteen yksittäisen vaikuttavan aineen (telmisartaanin tai amlodipiinin) käytön yhteydessä aiemmin raportoituja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Twynsta-valmisteen käytön yhteydessä, vaikka niitä ei olisikaan havaittu kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen lista

Twynsta-valmisteen turvallisuutta ja siedettävyyttä on arvioitu viidessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yli 3 500 potilaalla, joista yli 2 500 sai telmisartaania yhdistettynä amlodipiiniin.

Haittavaikutukset on luokiteltu alla olevassa taulukossa esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Twynsta	Telmisartaani	Amlodipiini
<i>Infektiot</i>			
Melko harvinaiset		ylähengitystieinfektio, nielutulehdus ja sinuiitti mukaan lukien, virtsatieinfektio, kystiitti mukaan lukien	
Harvinaiset	Kystiitti	sepsis, kuolemaan johtava sepsis mukaan lukien ¹	
<i>Veri ja imukudos</i>			
Melko harvinaiset		anemia	
Harvinaiset		trombosytopenia, eosinofilia	
Hyvin harvinaiset			leukosytopenia, trombosytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>			
Harvinaiset		yliherkkyys, anafylaktinen reaktio	
Hyvin harvinaiset			yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>			
Melko harvinaiset		hyperkalemia	
Harvinaiset		hypoglykemia (diabeetikot), hyponatremia	
Hyvin harvinaiset			hyperglykemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			
Melko harvinaiset			mielialan vaihtelut
Harvinaiset	masennus, ahdistuneisuus, unettomuus		sekavuus
<i>Hermosto</i>			
Yleiset	heitehuimaus		
Melko harvinaiset	uneliaisuus, migreeni, päänsärky, parestesiat		
Harvinaiset	pyörtäminen, perifeerinen neuropatia, hypestesia, makuhäiriöt, vapina		
Hyvin harvinaiset			ekstrapyramidaali-oireyhtymä, hypertonia
<i>Silmät</i>			

Yleiset			näköhäiriöt (mukaan lukien kaksoiskuvat)
Melko harvinaiset			näön heikentyminen
Harvinaiset		näköhäiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin			
Melko harvinaiset	Kiertohuimaus		tinnitus
Sydän			
Melko harvinaiset	bradykardia, sydämentykytys		
Harvinaiset		takykardia	
Hyvin harvinaiset			sydäninfarkti, sydämen rytmihäiriöt, kammiotakykardia, eteisvärinä
Verisuonisto			
Melko harvinaiset	hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastelu		
Hyvin harvinaiset			vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Melko harvinaiset	Yskä	hengenahdistus	hengenahdistus, nuha
Hyvin harvinaiset	interstitiaalinen keuhkosairaus ³		
Ruoansulatuselimistö			
Yleiset			suolentoiminnan muutokset (mukaan lukien ripuli ja ummetus)
Melko harvinaiset	vatsakipu, ripuli, pahoinvointi	ilmavaivat	
Harvinaiset	oksentelu, ienhyperplasia, dyspepsia, suun kuivuminen	epämiellyttävä tunne mahassa	
Hyvin harvinaiset			haimatulehdus, gastriitti
Maksa ja sappi			
Harvinaiset		maksan toiminnan poikkeavuudet, maksasairaus ²	
Hyvin harvinaiset			hepatiitti, ikterus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus (viittaa lähinnä kolestaasiin)
Iho ja ihonalainen kudος			
Melko harvinaiset	Kutina	hyperhidroosi	hiustenlähtö, purppura, ihon värimuutos, hyperhidroosi

Harvinaiset	ekseema, eryteema, ihottuma	angioedeema (kuolemaan johtava angioedeema mukaan lukien), lääkeaineihottuma, toksiset iho-oireet, urtikaria	
Hyvin harvinaiset			angioedeema, erythema multiforme, urtikaria, kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyys
Tuntematon			toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			
Yleiset			nilkkojen turvotus
Melko harvinaiset	nivelsärky, lihaskouristukset (jalkakrampit), lihassärky		
Harvinaiset	selkäkipu, raajakipu (jalkakipu)	jännekipu (jännetulehduksen kaltaiset oireet)	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			
Melko harvinaiset		munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien	virtsaamishäiriöt, tiheävirtsaus
Harvinaiset	nokturia		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			
Melko harvinaiset	Erektiohäiriöt		gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
Yleiset	perifeerinen turvotus		
Melko harvinaiset	voimattomuus, rintakipu, väsymys, turvotus		kipu
Harvinaiset	huonovointisuus	influenssan kaltainen sairaus	
<i>Tutkimukset</i>			
Melko harvinaiset	suurentunut maksaentsyymipitoisuus	suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	painon nousu, painon lasku
Harvinaiset	suurentunut veren virtsahappopitoisuus	suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, pienentynyt hemoglobiinipitoisuus	

¹: tapahtuma voi olla sattumalöydös tai se voi johtua toistaiseksi tuntemattomasta mekanismista.

²: Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa/maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

³: interstitiaalista keuhkosairautta (enimmäkseen interstitiaalista keuhkokuumetta ja eosinofiilista keuhkokuumetta) on raportoitu esiintyneen telmisartaanin markkinoille tulon jälkeen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemataapauksista on ilmoitettu angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V*](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannoksen oireiden ja löydösten odotetaan olevan korostuneiden farmakologisten vaikutusten kaltaisia. Telmisartaaniyliannoksen selkeimpiä ilmenemismuotoja odotetaan olevan hypotensio ja takykardia, myös bradykardiaa, heitehuimausta, suurentuneita seerumin kreatiniinipitoisuuksia ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu.

Amlodipiiniyliannos saattaa aiheuttaa ääreisverisuonten voimakasta laajenemista ja mahdollisesti refleksitakykardiaa. Huomattavaa ja todennäköisesti pitkittyvää systeemistä hypotensiota voi esiintyä, minkä seurauksena voi kehittyä myös sokki, jonka on raportoitu johtaneen kuolemaan.

Amlodipiiniyliannoksen seurauksena on raportoitu harvoin ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa, joka saattaa ilmetä viiveellä (24-48 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen) ja vaatia hengitystukea. Aikaiset elvytystoimet (nesteylikuormitus mukaan lukien) perfuusion ja sydämen minuuttitulavuuden ylläpitämiseksi saattavat olla käynnistäviä tekijöitä.

Hoito

Potilasta on seurattava tarkasti ja hoidon pitää olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito riippuu lääkkeen ottamisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu. Sekä telmisartaanin että amlodipiinin yliannostuksen hoidossa lääkehiilen anto voi olla hyödyllistä.

Seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava tiheästi. Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota, potilas on asetettava makuuasentoon raajat koholle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvaushoitoa. Elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava. Laskimoon annettavasta kalsiumglukonaatista saattaa olla hyötyä kalsiumkanavaa salpaavan vaikutuksen kumoamisessa. Joissakin tapauksissa mahahuuhtelu voi auttaa. Amlodipiinin imeytyminen väheni, kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin aktiivihiiltä kahden tunnin kuluessa 10 mg amlodipiiniannoksen jälkeen. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin avulla, ja telmisartaani ei poistu verestä hemofiltration avulla eikä elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C09DB04.

Twynsta-valmisteeseen on yhdistetty kaksi verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden vaikutustapa täydentää toisiaan essentiaalista hypertensiota sairastavien potilaiden verenpaineen saamiseksi hallintaan: angiotensiini II -reseptorin salpaaja telmisartaani ja dihydropyridiinin ryhmään kuuluva kalsiumkanavan salpaaja amlodipiini.

Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan aineosa yksinään.

Kerran päivässä otettu Twynsta-tabletti alentaa verenpainetta tehokkaasti ja jatkuvasti koko 24 tunnin antovälin ajan.

Telmisartaani

Telmisartaani on suun kautta otettuna aktiivinen ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin (AT₁-reseptorityypin) salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suuren affiniteetin ansiosta angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT₁-reseptorin alatyypissä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista salpaavaa vaikutusta AT₁-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu AT₁-reseptoreihin selektiivisesti. Sitoutuminen on pitkäkestoista. Telmisartaanilla ei ole affiniteettia muihin reseptoreihin, myöskään AT₂-reseptoriin tai muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää aldosteronipitoisuutta plasmassa. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä eikä salpaa ionikanavia. Telmisartaani ei estä angiotensiinikonvertaasientsyymiä (kininaasi II:ta), joka on myös bradykiniiniä hajottava entsyymi. Bradykiniinivälitteisten haittavaikutusten ei siksi odoteta voimistuvan.

Ihmisillä 80 mg:n telmisartaaniannos estää lähes täysin angiotensiini II:n aikaansaaman verenpaineen nousun. Estovaikutus säilyy 24 tunnin ajan ja on mitattavissa vielä 48 tunnin kuluttua.

Verenpainetta alentava vaikutus tulee vähitellen havaittavaksi 3 tunnin kuluessa ensimmäisen telmisartaaniannoksen ottamisen jälkeen. Verenpaineen aleneminen on yleensä suurimmillaan 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja säilyy pitkäkestoisen hoidon aikana.

Verenpainetta alentava vaikutus säilyy 24 tunnin ajan annoksen ottamisen jälkeen, myös seuraavaa annosta edeltävien neljän tunnin aikana, mikä on osoitettu ambulatoisen verenpainemittauksen avulla. Tämä on vahvistettu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %. Systolisen verenpaineen alentajana telmisartaanin annos on suhteessa hoitovasteen pituuteen. Vastaavaa ei ole osoitettu diastolisesta verenpaineesta.

Telmisartaani alentaa hypertensiopotilaiden sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta syketaajuuteen. Sen diureettisten ja natriureettisten vaikutusten merkitystä verenpainetta alentavan vaikutuksen kannalta ei ole vielä selvitetty. Telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin kuuluviin valmisteisiin (mikä on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin).

Telmisartaanihoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen verenpaine palautuu vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle usean päivän mittaisen ajanjakson aikana, mutta verenpaineen äkillisestä pahenemisesta (rebound) ei ole näyttöä.

Kuivan yskän ilmaantuvuus oli merkittävästi vähäisempää telmisartaania saaneilla potilailla angiotensiinikonvertaasin estäjiä saaneisiin verrattuna kliinisissä tutkimuksissa, joissa näitä kahta verenpainelääkettä verrattiin suoraan toisiinsa.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä. ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia. Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset

soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet. Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Amlodipiini

Amlodipiini on dihydropyridiinin ryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä (hidas kalsiumkanavan salpaaja tai kalsiumionin salpaaja) ja se estää kalsiumionien transmembraanista sisäänvirtausta sydämen ja verisuonten sileään lihakseen. Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutusmekanismi liittyy suoraan verisuonten sileää lihasta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja alentaa siten myös verenpainetta. Tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä dihydropyridiiniin että muihin kuin dihydropyridiinin sitoutumispaikkoihin. Amlodipiini on suhteellisen verisuoniselektiivinen, ja vaikutus verisuonten sileälihassoluihin on voimakkaampi kuin sydänlihassoluihin.

Kerran päivässä tapahtuva anto alentaa hypertensiopotilaiden verenpainetta kliinisesti merkityksellisesti sekä makuulla että pystyasennossa koko 24 tunnin antovälin ajan. Koska amlodipiinin vaikutus alkaa hitaasti, se ei aiheuta akuuttia hypotensiota.

Kun verenpainepotilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, annettiin amlodipiinia terapeuttisina annoksina, munuaisten verisuonivastus väheni ja glomerulussuodatusnopeus ja munuaisten efektiivinen plasmavirtaus lisääntyivät, mutta tähän ei liittynyt suodatusfraktion tai proteinurian määrän muutoksia.

Amlodipiinilla ei ole todettu olevan haitallisia vaikutuksia aineenvaihduntaan eikä se aiheuta muutoksia plasman lipideihin. Se sopii myös astma-, diabetes- ja kihtipotilaiden hoitoon.

Käyttö sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilaille

NYHA II–IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt hemodynaamiset tutkimukset ja rasitukseen perustuvat kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei amlodipiini aiheuta rasituksen siedolla, vasemman kammion ejektiofraktiolla ja kliinisellä oireistolla mitattavissa olevaa kliinisen tilan heikkenemistä.

Digoksiini-, diureetti- ja ACE:n estäjähoitoa saaneiden NYHA III–IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen suunniteltu lumelääkekontrolloitu tutkimus (PRAISE) osoitti, ettei amlodipiini aiheuttanut kuolleisuusriskin suurenemista eikä kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan sairastuvuuden yhdistetyn riskin suurenemista.

Amlodipiinilla tehdyssä pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa seurantatutkimuksessa (PRAISE-2) NYHA III ja IV luokkien sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei esiintynyt iskeemiseen sydänsairauteen viittaavia kliinisiä oireita eikä objektiivisia löydöksiä, ja jotka saivat ACE:n estäjiä, digitalista ja diureetteja vakiintuneina annoksina, amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen. Amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin tässä samassa potilasjoukossa enemmän keuhkoedeemaa.

Telmisartaani/amlodipiini

8 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa faktoriaalisessa monikeskustutkimuksessa 1 461 lievää tai vaikeaa verenpainetautia sairastavalla potilaalla (istuen mitattu diastolinen verenpaine keskimäärin vähintään

95 mmHg, mutta enintään 119 mmHg) Twynsta-hoidon jokainen yhdistelmäannos alensi diastolista ja systolista verenpainetta huomattavasti enemmän ja verenpaine saatiin useammin hallintaan verrattuna siihen, että valmisteiden vaikuttavia aineita käytettiin monoterapiana.

Twynsta-valmiste alensi systolista/diastolista verenpainetta suhteessa annokseen koko terapeuttisella annosalueella, jolloin verenpaine aleni seuraavasti: -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) ja -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Potilaiden diastolinen verenpaine aleni alle 90 mmHg:aan seuraavasti: 71,6 % (40 mg/5 mg), 74,8 % (80 mg/5 mg), 82,1 % (40 mg/10 mg) ja 85,3 % (80 mg/10 mg). Arvot on vakioitu lähtötilanteen ja maan mukaan.

Verenpainetta alentava vaikutus oli pääosin havaittavissa 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. 1050 keskivaikeaa tai vaikeaa verenpainetauti (diastolinen verenpaine $\geq$ 100 mmHg) sairastavien potilaiden alaryhmässä 32,7–51,8 % sai riittävän vasteen joko telmisartaani- tai amlodipiinimonoterapiaan. Systolisessa/diastolisessa verenpaineessa havaittu keskimuutos 5 mg amlodipiinia sisältävän yhdistelmähoidon yhteydessä (-22,2/-17,2 mmHg annoksella 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg annoksella 80 mg/5 mg) oli verrattavissa tai suurempi kuin 10 mg:n amlodipiiniannoksen yhteydessä (-21,0/-17,6 mmHg) ja sen yhteydessä turvotusta esiintyi huomattavasti harvemmin (1,4 %:lla annoksella 40 mg/5 mg, 0,5 %:lla annoksella 80 mg/5 mg, 17,6 %:lla annoksella 10 mg amlodipiinia).

562 potilaan alaryhmässä tehty automaattinen ambulatoirinen verenpainemittaus (ABPM) vahvisti hoitopaikassa todetun systolisen ja diastolisen verenpaineen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin antovälin ajan.

Muissa satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa, rinnakkaisryhmillä toteutetuissa monikeskustutkimuksissa yhteensä 1 097 lievää tai vaikeaa verenpainetta sairastavaa potilasta, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 5 mg:lla amlodipiinia, sai Twynsta-valmistetta (40 mg/5 mg tai 80 mg/5 mg) tai amlodipiinia yksinään (5 mg tai 10 mg). 8 viikon hoidon jälkeen kumpikin yhdistelmä oli tilastollisesti merkitsevästi parempi amlodipiinimonoterapian kumpaankin annokseen verrattuna systolisen ja diastolisen verenpaineen alentamisessa (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg vs -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg annoksilla 5 mg ja 10 mg amlodipiinia), ja diastolinen verenpaine saatiin useammin hallintaan kuin monoterapian yhteydessä (56,7 %, 63,8 % annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg vs 42 %, 56,7 % annoksilla 5 mg ja 10 mg amlodipiinia). Turvotusta esiintyi merkittävästi vähemmän annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg verrattuna 10 mg:n amlodipiiniannokseen (4,4 % verrattuna 24,9 %:iin).

Eräässä toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa yhteensä 947 lievää tai vaikeaa verenpainetauti sairastavaa potilasta, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 10 mg:lla amlodipiinia, sai Twynsta-valmistetta (40 mg/10 mg tai 80 mg/10 mg) tai pelkästään amlodipiinia (10 mg). 8 viikon hoidon jälkeen jokainen yhdistelmähoito oli tilastollisesti merkitsevästi parempi amlodipiinimonoterapiaan verrattuna systolisen ja diastolisen verenpaineen alentamisessa (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg annoksilla 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg vs -7,4/-6,5 mmHg annoksella 10 mg amlodipiinia) ja diastolinen verenpaine normalisoitui useammin monoterapiaan verrattuna (63,7 %, 66,5 % annoksilla 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg vs 51,1 % annoksella 10 mg amlodipiinia).

Kahdessa vastaavassa avoimessa pitkäkestoisessa seurantatutkimuksessa seuraavien 6 kuukauden aikana Twynsta-hoidon vaikutus säilyi koko tutkimuksen keston ajan. Lisäksi osoitettiin, ettei verenpaine ollut osalla potilaista riittävästi hallinnassa Twynsta-hoidolla annoksella 40 mg/10 mg, mutta verenpaine aleni edelleen suurentamalla Twynsta-hoidon annokseksi 80 mg/10 mg.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus Twynsta-hoidon yhteydessä oli kliinisen tutkimusohjelman aikana vähäinen, kun vain 12,7 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat perifeerinen edeema ja heitehuimaus, ks. myös kohta 4.8. Raportoidut haittavaikutukset olivat

yhdenmukaisia valmisteen vaikuttavien aineiden telmisartaanin ja amlodipiinin odotettavissa olevan turvallisuusprofiilin kanssa. Uusia tai vaikeampiasteisia haittavaikutuksia ei havaittu. Turvotukseen liittyviä haittavaikutuksia (perifeeristä edeemaa, yleistynyttä edeemaa ja edeemaa) esiintyi yhdenmukaisesti vähemmän Twynsta-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna 10 mg amlodipiinia saaneisiin potilaisiin. Faktoriaalisen koeasetelman mukaisesti toteutetussa tutkimuksessa edeeman esiintyvyys oli 1,3 % Twynsta-annosten 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg yhteydessä, 8,8 % Twynsta-annosten 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg yhteydessä ja 18,4 % 10 mg:n amlodipiiniannosten käytön yhteydessä. Potilailla, joiden verenpaine ei ollut hallinnassa 5 mg:n amlodipiiniannosten käytön yhteydessä, turvotusta esiintyi 4,4 %:lla annoksia 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg saaneista ja 24,9 %:lla 10 mg:n amlodipiiniannoksia saaneista potilaista.

Twynsta-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus oli samankaltainen iästä ja sukupuolesta riippumatta. Vaikutus oli samankaltainen myös diabeetikoilla ja ei-diabeetikoilla.

Twynsta-valmistetta ei ole tutkittu muissa potilasjoukoissa kuin hypertensiopotilailla. Telmisartaania on tutkittu laajassa hoitotulosta selvittävässä tutkimuksessa 25 620 potilaalla, joilla oli suuri kardiovaskulaarinen riski (ONTARGET). Amlodipiinia on tutkittu kroonista stabiilia angina pectorista, vasospastista angina pectorista ja angiografian avulla todettua sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Twynsta-valmisteen käytöstä hypertension hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yhdistelmävalmisteen farmakokinetiikka

Twynsta-valmisteen imeytymisnopeus ja -aste vastaavat erillisinä tabletteina annetun telmisartaanin ja amlodipiinin biologista hyötyosuutta.

Imeytyminen

Telmisartaani imeytyy nopeasti, mutta imeytynyt määrä vaihtelee. Telmisartaanin keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Kun telmisartaani otetaan ruokailun yhteydessä, telmisartaanin plasmapitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan ($AUC_{0-\infty}$) pieneneminen vaihtelee noin 6 %:sta (40 mg:n annos) noin 19 %:iin (160 mg:n annos). Pitoisuus plasmassa on kolmen tunnin kuluttua annon jälkeen samankaltainen riippumatta siitä, onko telmisartaani otettu paastotilassa tai ruokailun yhteydessä.

Suun kautta terapeuttisina annoksina otettu amlodipiini imeytyy hyvin, ja huippupitoisuus saavutetaan veressä 6–12 tunnin kuluessa annoksen ottamisen jälkeen. Absoluuttisen biologisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64–80 %. Ruokailu ei vaikuta amlodipiinin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja alfa-1-happamaan glykoproteiiniin. Vakaan tilan ilmeinen jakautumistilavuus (V_{dss}) on keskimäärin noin 500 l.

Amlodipiinin jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. Hypertensiopotilailla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrassa olevasta amlodipiinista on sitoutunut plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla kantayhdisteen glukuronidiksi. Konjugaatilla ei ole osoitettu olevan farmakologista aktiivisuutta.

Amlodipiini metaboloituu laajasti (noin 90 %) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

Telmisartaani osoittaa kaksivaiheista hajoamiskinetiikkaa, jossa eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on > 20 tuntia. Plasman suurimman pitoisuuden ($C_{\max}$) ja, vähemmässä määrin, AUC:n suureneminen eivät ole suhteessa annokseen. Telmisartaanilla ei ole suositellulla annoksella todettu kliinisesti merkittävää kumuloitumista. Naisilla pitoisuudet plasmassa olivat suurempia kuin miehillä, mutta tämä ei vaikuta oleellisesti tehoon.

Suun kautta otettu (ja laskimoon annettu) telmisartaani erittyy lähes yksinomaan ulosteisiin, lähinnä muuttumattomana yhdisteenä. Alle 1 % annoksesta erittyy kumulatiivisesti virtsan mukana. Plasman kokonaispuhdistuma (Cl_{tot}) on suuri (noin 1 000 ml/min) verrattuna verenvirtaukseen maksassa (noin 1 500 ml/min).

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika, noin 30–50 tuntia, on yhdenmukainen kerran päivässä tapahtuvan annon kanssa. Plasman vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 7–8 päivän keskeytyksettömän annon jälkeen. Alkuperäisestä amlodipiinistä 10 % ja amlodipiinin metaboliiteista 60 % erittyy virtsaan.

Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

Telmisartaanin AUC-arvon vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttilisen tehon heikkenemistä. Annosten ja plasmassa havaittavien pitoisuuksien välillä ei ole lineaarista suhdetta. $C_{\max}$ ja vähäisemmässä määrin AUC suurenevät yli 40 mg:n annoksilla annoksesta riippumattomasti.

Amlodipiinin farmakokinetiikka on lineaarinen.

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Pediatrisista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Sukupuoli

Plasman telmisartaanipitoisuuksissa havaittiin eroja, kun naisilla $C_{\max}$ -arvo oli noin 3 kertaa ja AUC-arvo noin 2 kertaa suurempi kuin miehillä.

Iäkkäät

Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroja nuorten ja iäkkäiden potilaiden välillä. Aika amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa oli samankaltainen iäkkäillä ja nuoremmilla tutkimuspotilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma yleensä vähenee, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen ja eliminaation puoliintumisajan piteneminen.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman telmisartaanipitoisuuden havaittiin kaksinkertaistuneen. Dialyysihoidoa saavilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittiin kuitenkin pienempiä pitoisuuksia plasmassa. Telmisartaani sitoutuu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla lähes täydellisesti plasman proteiineihin eikä sitä voida poistaa dialyysin avulla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaation puoliintumisaika ei muutu. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, että telmisartaanin absoluuttinen hyötyosuus suureni lähes 100 %:iin. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla telmisartaanin eliminaation puoliintumisaika ei muutu. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on vähentynyt, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen noin 40–60 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska telmisartaanin ja amlodipiinin ei-kliiniset toksisuusprofiilit eivät ole päällekkäisiä, toksisuuden ei odoteta lisääntyvän yhdistelmäkäytössä. Tämä on varmistettu subkroonisessa (13 viikkoa kestäneessä) toksisuustutkimuksessa rotilla, joissa tutkittiin telmisartaani- ja amlodipiiniannoksia 3,2/0,8, 10/2,5 ja 40/10 mg/kg.

Tämän yhdistelmävalmisteen vaikuttavien aineosien käytettävissä olevat prekliiniset tiedot esitetään seuraavassa.

Telmisartaani

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa annokset, jotka saavat normotensiivisillä eläimillä aikaan kliinisiin hoitoannoksiin verrattavissa olevan altistuksen, aiheuttivat veren punasoluparametrien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä, munuaisten hemodynamiikan muutoksia (veren ureatyppi- ja kreatiniinipitoisuuksien suurenemista) sekä suurentuneita seerumin kaliumpitoisuuksia. Koirilla havaittiin munuaistiehyiden laajenemista ja atrofiaa. Rotilla ja koirilla havaittiin myös mahalaukun limakalvovaurioita (eroosiota, haavaumia tai tulehduksia). Nämä farmakologisesti välittyvät haittavaikutukset, jotka olivat tiedossa jo sekä angiotensiinikonvertaasin estäjillä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajilla tehtyjen prekliinisten tutkimusten perusteella, estyivät suun kautta annetulla fysiologisella keittosuolalisällä.

Kummassakin lajissa havaittiin plasman reniiniaktiivisuuden ja munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofian/hyperplasian lisääntymistä. Näillä muutoksilla, jotka ovat myös angiotensiinikonvertaasin estäjien ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien luokkavaikutus, ei näytä olevan kliinistä merkitystä.

Selvää näyttöä teratogeenisesta vaikutuksesta ei havaittu, kuitenkin telmisartaanin toksisilla annostasoilla havaittiin vaikutusta poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen, kuten alentunutta syntymäpainoa ja viivästynyttä silmien avautumista.

In vitro -tutkimuksista ei tullut esiin näyttöä mutageenisuudesta tai oleellisesta klastogeenisestä aktiivisuudesta. Rotilla ja hiirillä ei todettu karsinogeenisuutta.

Amlodipiini

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Suun kautta amlodipiinimaleaattia saaneiden rottien (urokset 64 päivää ja naaraat 14 päivää ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8 kertaa* ihmiselle suositeltu enimmäisannos 10 mg/vrk elimistön pinta-alan [mg/m²] perusteella).

Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan annoksina, jotka olivat verrattavissa ihmisten annokseen (mg/kg), todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeneesi, mutageneesi

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kolloidinen vedetön piidioksidi
Briljanttisininen FCF (E133)
Musta rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Magnesiumstearaatti
Maissitärkkelys
Meglumiini
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K25
Esigelatinoitu tärkkelys (valmistettu maissitärkkelyksestä)
Natriumhydroksidi
Sorbitoli (E 420)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus (PA/Al/PVC/Al) kartonkikotelossa, joka sisältää 14, 28, 56, 98 tablettia, tai perforoitu alumiini/alumiinikerta-annosläpipainopakkaus (PA/Al/PVC/Al), joka sisältää 30 x 1, 90 x 1 tablettia, ja monipakkaus, joka sisältää 360 (4 pakkausta, joissa 90 x 1) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Telmisartaania säilytetään suljetussa läpipainopakkauksessa tablettien kosteutta sitovan ominaisuuden vuoksi. Tabletit otetaan läpipainopakkauksesta juuri ennen annostelua.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/648/008 (14 tablettia)
EU/1/10/648/009 (28 tablettia)

EU/1/10/648/010 (30 x 1 tablettia)
EU/1/10/648/011 (56 tablettia)
EU/1/10/648/012 (90 x 1 tablettia)
EU/1/10/648/013 (98 tablettia)
EU/1/10/648/014 (360 (4 x 90 x 1) tablettia)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. lokakuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. elokuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<https://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 80 mg/5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 337,28 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Sinivalkoiset soikeat kaksikerrostabletit, joiden pituus on noin 16 mm ja joiden valkoiseen kerrokseen on kaiverrettu valmistekoodi A3 ja yrityksen logo.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoitoon aikuisille.

Lisälääkkeenä

Twynsta 80 mg/5 mg on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan Twynsta 40 mg/5 mg -valmisteella.

Korvaava hoito

Telmisartaania ja amlodipiinia erillisinä tabletteina käyttävät aikuiset potilaat voivat käyttää näiden valmisteiden sijaan Twynsta-tabletteja, jotka sisältävät yhtä suuret annokset näitä samoja vaikuttavia aineita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tämän lääkevalmisteen suositeltu annos on yksi tabletti vuorokaudessa.

Suurin suositeltu annos on yksi tabletti, jossa on 80 mg telmisartaania/10 mg amlodipiinia, vuorokaudessa. Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon.

Greippiä tai greippimehua ei suositella otettavaksi samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, koska amlodipiinin biologinen hyötyosuus saattaa suurentua joillain potilailla, mikä johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen (ks. kohta 4.5).

Lisälääkityksenä

Twynsta 80 mg/5 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan Twynsta 40 mg/5 mg -valmisteella.

Annoksen yksilöllistä titraamista valmisteen vaikuttavilla aineilla (eli amlodipiinilla ja telmisartaanilla erikseen) suositellaan ennen yhdistelmävalmisteen käyttöön siirtymistä. Siirtymistä monoterapiasta suoraan yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita kliinisen tilanteen mukaan.

Jos potilas saa hoitona 10 mg amlodipiinia ja hänellä esiintyy jokin annosta rajoittava haittavaikutus, kuten turvotusta, potilas voi siirtyä käyttämään Twynsta 40 mg/5 mg -tabletteja kerran vuorokaudessa, jolloin amlodipiiniannos pienenee, mutta odotettavissa oleva antihypertensiivinen kokonaisvaste ei heikkene.

Korvaavana hoitona

Telmisartaania ja amlodipiinia erillisinä tabletteina käyttävät potilaat voivat ottaa näiden sijaan Twynsta-tabletteja, jotka sisältävät yhtä suuret annokset näitä samoja vaikuttavia aineita, kerran päivässä otettavassa tabletissa.

Iäkkäät (> 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Hyvin iäkkäiden potilaiden hoidosta on olemassa vähän tietoa.

Iäkkäille potilaille suositellaan normaalia amlodipiiniannosta, mutta varovaisuutta on noudatettava annosta suurennettaessa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai hemodialyysihoitoa saavien potilaiden hoidosta on vähän kokemusta. Tämän potilasryhmän telmisartaani/amlodipiini-hoidossa on oltava varovainen, koska amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin avulla, ja telmisartaani ei poistu verestä hemofiltration avulla eikä elimistöstä dialyysin avulla (ks. myös kohta 4.4).

Lievän ja keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä annosta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Twynsta-valmisteen käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Telmisartaani/amlodipiini-valmistetta on annettava varoen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Telmisartaaniannos ei saa ylittää 40 mg:aa kerran päivässä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Twynsta voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Twynsta suositellaan ottamaan nesteen kanssa.

Twynsta säilytetään suljetussa läpipainopakkauksessa tablettien kosteutta sitovan ominaisuuden vuoksi. Tabletit otetaan läpipainopakkauksesta juuri ennen annostelua (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, dihydropyridiini johdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Sappiteitä ahtaavat sairaudet ja vaikea maksan vajaatoiminta
- Sokki (sydänperäinen sokki mukaan lukien)
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtaus (esim. vaikea-asteinen aorttastenoosi)
- Hemodynaamisesti epästabili sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen.

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorien salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Maksan vajaatoiminta

Telmisartaani eliminoituu lähinnä sapen kautta. Sappiteitä aiheuttavia sairauksia tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puhdistuman odotetaan olevan vähentynyt. Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) kohoa potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritelty. Sen vuoksi amlodipiinin aloitusannos on valittava annostusasteikon pienemmästä päästä, ja varovaisuutta on noudatettava sekä hoitoa aloitettaessa että annosta suurennettaessa. Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käytössä tämän potilasryhmän hoitoon on siksi oltava varovainen.

Renovaskulaarinen hypertensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet voivat suurentaa vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä, jos potilaalla on molemmipuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto

Kun munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidetaan telmisartaani/amlodipiini-valmisteella, seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia suositellaan seuraamaan säännöllisesti. Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen antamisesta munuaissiirteen äskettäin saaneille potilaille ei ole kokemusta. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin avulla, ja telmisartaani ei poistu verestä hemofiltration avulla eikä elimistöstä dialyysin avulla.

Potilaat, joiden nestetilavuus on pienentynyt ja/tai joilla on natriumvaje

Oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen, jos potilaan nestetilavuus on pienentynyt ja/tai hänellä on natriumvaje esim. voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena. Tällaiset tilat on hoidettava ennen telmisartaanihoidon aloittamista. Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota telmisartaani/amlodipiini-hoidon yhteydessä, hänet on asetettava selinmakuulle ja tarvittaessa on annettava laskimoon infuusiona fysiologista keittosuolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kunnes verenpaine on tasaantunut.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää stimuloivat tilat

Jos potilaan verisuonitonius ja munuaisten toiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, taustalla oleva munuaissairaus, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien), tähän järjestelmään vaikuttavaan lääkehoitoon on liittynyt akuuttia hypotensiota,

hyperatsotemiaa, oliguriaa tai harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8).

Primaarinen aldosteronismi

Potilaat, joilla on primaarinen aldosteronismi, eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmää estäviin verenpainelääkkeisiin. Tämän vuoksi telmisartaanin käyttöä ei suositella.

Aortta- ja mitraaliläppästenoosi, obstrukttiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden tavoin hoidossa on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstrukttiivinen kardiomyopatia.

Epästabiili angina pectoris, akuutti sydäninfarkti

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käytöstä epästabiilin angina pectoriksen hoitoon ja sydäninfarktin aikana tai kuukauden kuluessa sydäninfarktista ei ole tietoja.

Sydämen vajaatoimintapotilaat

Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III tai IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin ilmenneen keuhkoedeemaa useammin kuin lumelääkeryhmässä (ks. kohta 5.1). Siksi sydämen vajaatoimintapotilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia amlodipiini mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Diabeetikot, joita hoidetaan insuliinilla tai diabeteslääkkeillä

Telmisartaani-hoidon aikana näillä potilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurantaa pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla välttämätöntä tarpeen mukaan.

Hyperkalemia

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttö saattaa aiheuttaa hyperkalemiaa. Hyperkalemia voi johtaa kuolemaan, jos potilas on iäkäs, sairastaa munuaisten vajaatoimintaa, potilaalla on diabetes, häntä hoidetaan samanaikaisesti muilla kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavilla lääkevalmisteilla ja/tai potilaalla on muita samanaikaisia tapahtumia.

Ennen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön harkitsemista on arvioitava hyöty-riskisuhde.

Hyperkalemian tärkeimpiä riskitekijöitä katsotaan olevan:

- diabetes mellitus, munuaisten vajaatoiminta, ikä (yli 70 vuotta)
- käyttö yhdistelmänä yhden tai useamman reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkeaineen ja/tai kaliumlisän kanssa. Hyperkalemiaa mahdollisesti aiheuttavia lääkevalmisteita tai lääkevalmisteiden terapeuttisia luokkia ovat kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit, selektiiviset COX-2-estäjät mukaan lukien), hepariini, immunosuppressiiviset lääkeaineet (siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi.
- muut samanaikaiset tapahtumat, etenkin elimistön kuivumistila, akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi, munuaisten toiminnan heikkeneminen, munuaissairauden äkillinen paheneminen (esim. infektiotaudin seurauksena), solujen hajoaminen (esim. äkillinen raajaiskemialue, rhabdomyolyysi, laaja-alainen trauma).

Tähän ryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille lääkannosta suurennettaessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 337,28 mg sorbitolia per tabletti.

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Twynsta-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Iskeeminen sydänsairaus

Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänlihassairaus tai iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin salpaajilla (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, telmisartaanin käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia tämän yhdistelmävalmisteen kahden vaikuttavan aineosan välillä.

Yhdistelmään liittyvät yhteisvaikutukset

Lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Muut verenpainelääkkeet

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua, jos samanaikaisesti käytetään muita verenpainelääkkeitä.

Verenpainetta mahdollisesti alentavat lääkeaineet

Seuraavien lääkevalmisteiden voidaan odottaa niiden farmakologisten ominaisuuksien perusteella saattavan voimistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös tämän lääkevalmisteen hypotensiivisiä vaikutuksia: esim. baklofeeni, amifostiini, neuroleptit tai masennuslääkkeet. Alkoholi saattaa lisäksi pahentaa ortostaattista hypotensiota.

Kortikosteroidit (systemisesti annettuna)

Verenpainetta alentava vaikutus vähenee.

Telmisartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumlisät

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, kuten telmisartaani, vähentävät diureeteista aiheutuvaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävät diureetit, esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet voivat suurentaa huomattavasti seerumin kaliumpitoisuutta. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista todetun hypokalemian vuoksi, tällaisia lääkeyhdistelmiä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Litium

Angiotensiinikonvertaasin entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) ja litiumin, sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajien, kuten telmisartaanin, samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuuden lisääntymistä. Jos

samanaikainen käyttö osoittautuu tarpeelliseksi, seerumin litiumpitoisuutta suositellaan seuraamaan tarkoin.

Muut verenpainelääkkeet, jotka vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään (RAA)

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit)

Tulehduskipulääkkeet (esim. asetyylisalisyylihappo tulehdusta estävinä annoksina, COX-2-estäjät ja ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat heikentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Osalla potilaista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. potilaat, joilla on elimistön kuivumistila, tai iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt), angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja syklo-oksigenaasia estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen entisestään, myös mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä korjautuva. Sen vuoksi tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäillä potilailla. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seurantaa on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

Ramipriili

Telmisartaanin ja ramipriilin samanaikainen anto johti yhdessä tutkimuksessa ramipriilin ja ramipriilaatin AUC₀₋₂₄- ja C_{max}-arvojen suurenemiseen 2,5-kertaiseksi. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Digoksiini

Kun telmisartaania käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännöspitoisuudessa (20 %).

Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyy hoitoalueella.

Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

CYP3A4-estäjät

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista, minkä seurauksena hypotension riski kasvaa. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

CYP3A4-induktorit

Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

Dantroleeni (infuusio)

Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin,

samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle, ja malignin hypertermian hoitoon.

Greippi ja greippimehu

Greippiä tai greippimehua ei suositella otettavaksi samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, koska biologinen hyötyosuus saattaa suurentua joillain potilailla, mikä voi johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Takrolimuusi

Kun amlodipiinia käytetään samanaikaisesti takrolimuusin kanssa, on olemassa riski, että takrolimuusin pitoisuus veressä kohoaa. Tämän yhteisvaikutuksen farmakologista mekanismia ei kuitenkaan täysin tunneta. Jotta vältetään takrolimuusin toksiset vaikutukset, takrolimuusin pitoisuutta veressä on seurattava potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti amlodipiinia, ja takrolimuusin annosta on muutettava tarpeen mukaan.

Siklosporiini

Siklosporiinilla ja amlodipiinilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia terveillä vapaaehtoisilla eikä muilla ryhmillä lukuun ottamatta munuaissirrepotilaita, joilla havaittiin vaihtelevaa siklosporiinin jäännöspitoisuuksien kasvua (keskimäärin 0–40 %). Siklosporiinipitoisuuksien seurantaa on harkittava amlodipiinia käyttävillä munuaissirrepotilailla ja siklosporiinin annosta on pienennettävä tarpeen mukaan.

mTOR:in (nisäkkään rapamysiinin kohde -proteiini) estäjät

mTOR:in estäjät kuten sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi ovat CYP3A:n substraatteja. Amlodipiini on heikko CYP3A:n estäjä. Samanaikaisesti käytettäessä amlodipiini saattaa lisätä mTOR:in estäjien altistusta.

Simvastatiini

Toistuva 10 mg:n amlodipiiniannoksen samanaikainen anto 80 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa johti 77 %:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Siksi simvastatiinin annos saa olla enintään 20 mg päivässä amlodipiinia käyttävillä potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Telmisartaani/amlodipiini-valmisteella ei ole tehty lisääntymistoksisuutta selvittäviä eläinkokeita.

Telmisartaani

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Telmisartaanilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Amlodipiini

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu.

Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Imetys

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta.

Koska ei ole tietoa telmisartaanin käytöstä imetyksen aikana, telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin perustuvaa tietoa yhdistelmävalmisteesta tai sen sisältämistä yksittäisistä lääkeaineista ei ole saatavilla.

Erillisiä lisääntymistoksisuustutkimuksia telmisartaanin ja amlodipiinin yhdistelmällä ei ole tehty.

Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen.

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Twynsta-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että verenpainetta alentavien lääkkeiden käytön yhteydessä voi toisinaan esiintyä pyörtymistä, uneliaisuutta, heite- tai kiertohuimausta (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla esiintyy tällaisia hättävää vaikutuksia, hänen on vältettävä vaaraa mahdollisesti aiheuttavista toimista, kuten ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat heitehuimaus ja perifeerinen edeema. Vakavia pyörtymisiä voi esiintyä harvoin (harvemmin kuin 1 potilaalla 1 000:sta).

Valmisteen yksittäisen vaikuttavan aineen (telmisartaanin tai amlodipiinin) käytön yhteydessä aiemmin raportoituja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Twynsta-valmisteen käytön yhteydessä, vaikka niitä ei olisikaan havaittu kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen lista

Twynsta-valmisteen turvallisuutta ja siedettävyyttä on arvioitu viidessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yli 3 500 potilaalla, joista yli 2 500 sai telmisartaania yhdistettynä amlodipiiniin.

Haittavaikutukset on luokiteltu alla olevassa taulukossa esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Twynsta	Telmisartaani	Amlodipiini
<i>Infektiot</i>			
Melko harvinaiset		ylähengitystieinfektio, nielutulehdus ja sinuiitti mukaan lukien, virtsatieinfektio, kystiitti mukaan lukien	
Harvinaiset	Kystiitti	sepsis, kuolemaan johtava sepsis mukaan lukien ¹	
<i>Veri ja imukudos</i>			
Melko harvinaiset		anemia	
Harvinaiset		trombosytopenia, eosinofilia	
Hyvin harvinaiset			leukosytopenia, trombosytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>			
Harvinaiset		yliherkkyys, anafylaktinen reaktio	
Hyvin harvinaiset			yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>			
Melko harvinaiset		hyperkalemia	
Harvinaiset		hypoglykemia (diabeetikot), hyponatremia	
Hyvin harvinaiset			hyperglykemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			
Melko harvinaiset			mielialan vaihtelut
Harvinaiset	masennus, ahdistuneisuus, unettomuus		sekavuus
<i>Hermosto</i>			
Yleiset	heitehuimaus		
Melko harvinaiset	uneliaisuus, migreeni, päänsärky, parestesiat		
Harvinaiset	pyörtäminen, perifeerinen neuropatia, hypestesia, makuhäiriöt, vapina		
Hyvin harvinaiset			ekstrapyramidaali-oireyhtymä, hypertonia
<i>Silmät</i>			

Yleiset			näköhäiriöt (mukaan lukien kaksoiskuvat)
Melko harvinaiset			näön heikentyminen
Harvinaiset		näköhäiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin			
Melko harvinaiset	Kiertohuimaus		tinnitus
Sydän			
Melko harvinaiset	bradykardia, sydämentykytys		
Harvinaiset		takykardia	
Hyvin harvinaiset			sydäninfarkti, sydämen rytmihäiriöt, kammiotakykardia, eteisvärinä
Verisuonisto			
Melko harvinaiset	hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastelu		
Hyvin harvinaiset			vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Melko harvinaiset	Yskä	hengenahdistus	hengenahdistus, nuha
Hyvin harvinaiset	interstitiaalinen keuhkosairaus ³		
Ruoansulatuselimistö			
Yleiset			suolentoiminnan muutokset (mukaan lukien ripuli ja ummetus)
Melko harvinaiset	vatsakipu, ripuli, pahoinvointi	ilmavaivat	
Harvinaiset	oksentelu, ienhyperplasia, dyspepsia, suun kuivuminen	epämiellyttävä tunne mahassa	
Hyvin harvinaiset			haimatulehdus, gastriitti
Maksa ja sappi			
Harvinaiset		maksan toiminnan poikkeavuudet, maksasairaus ²	
Hyvin harvinaiset			hepatiitti, ikterus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus (viittaa lähinnä kolestaasiin)
Iho ja ihonalainen kudος			
Melko harvinaiset	Kutina	hyperhidroosi	hiustenlähtö, purppura, ihon värimuutos, hyperhidroosi

Harvinaiset	ekseema, eryteema, ihottuma	angioedeema (kuolemaan johtava angioedeema mukaan lukien), lääkeaineihottuma, toksiset iho-oireet, urtikaria	
Hyvin harvinaiset			angioedeema, erythema multiforme, urtikaria, kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyys
Tuntematon			toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			
Yleiset			nilkkojen turvotus
Melko harvinaiset	nivelsärky, lihaskouristukset (jalkakrampit), lihassärky		
Harvinaiset	selkäkipu, raajakipu (jalkakipu)	jännekipu (jännetulehduksen kaltaiset oireet)	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			
Melko harvinaiset		munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien	virtsaamishäiriöt, tiheävirtsaus
Harvinaiset	nokturia		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			
Melko harvinaiset	Erektiohäiriöt		gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
Yleiset	perifeerinen turvotus		
Melko harvinaiset	voimattomuus, rintakipu, väsymys, turvotus		kipu
Harvinaiset	huonovointisuus	influenssan kaltainen sairaus	
<i>Tutkimukset</i>			
Melko harvinaiset	suurentunut maksaentsyymipitoisuus	suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	painon nousu, painon lasku
Harvinaiset	suurentunut veren virtsahappopitoisuus	suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, pienentynyt hemoglobiinipitoisuus	

¹: tapahtuma voi olla sattumalöydös tai se voi johtua toistaiseksi tuntemattomasta mekanismista.

²: Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa/maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

³: interstitiaalista keuhkosairautta (enimmäkseen interstitiaalista keuhkokuumetta ja eosinofiilista keuhkokuumetta) on raportoitu esiintyneen telmisartaanin markkinoille tulon jälkeen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemataapauksista on ilmoitettu angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V*](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannoksen oireiden ja löydösten odotetaan olevan korostuneiden farmakologisten vaikutusten kaltaisia. Telmisartaaniyliannoksen selkeimpiä ilmenemismuotoja odotetaan olevan hypotensio ja takykardia, myös bradykardiaa, heitehuimausta, suurentuneita seerumin kreatiniinipitoisuuksia ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu.

Amlodipiiniyliannos saattaa aiheuttaa ääreisverisuonten voimakasta laajenemista ja mahdollisesti refleksitakykardiaa. Huomattavaa ja todennäköisesti pitkittyvää systeemistä hypotensiota voi esiintyä, minkä seurauksena voi kehittyä myös sokki, jonka on raportoitu johtaneen kuolemaan.

Amlodipiiniyliannoksen seurauksena on raportoitu harvoin ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa, joka saattaa ilmetä viiveellä (24-48 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen) ja vaatii hengitystukea. Aikaiset elvytystoimet (nesteylikuormitus mukaan lukien) perfuusion ja sydämen minuuttitulavuuden ylläpitämiseksi saattavat olla käynnistäviä tekijöitä.

Hoito

Potilasta on seurattava tarkasti ja hoidon pitää olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito riippuu lääkkeen ottamisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu. Sekä telmisartaanin että amlodipiinin yliannostuksen hoidossa lääkehiilen anto voi olla hyödyllistä.

Seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava tiheästi. Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota, potilas on asetettava makuuasentoon raajat koholle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvaushoitoa. Elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava. Laskimoon annettavasta kalsiumglukonaatista saattaa olla hyötyä kalsiumkanavaa salpaavan vaikutuksen kumoamisessa. Joissakin tapauksissa mahahuuhtelu voi auttaa. Amlodipiinin imeytyminen väheni, kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin aktiivihiiltä kahden tunnin kuluessa 10 mg amlodipiiniannoksen jälkeen. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin avulla, ja telmisartaani ei poistu verestä hemofiltration avulla eikä elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C09DB04.

Twynsta-valmisteeseen on yhdistetty kaksi verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden vaikutustapa täydentää toisiaan essentiaalista hypertensiota sairastavien potilaiden verenpaineen saamiseksi hallintaan: angiotensiini II -reseptorin salpaaja telmisartaani ja dihydropyridiinin ryhmään kuuluva kalsiumkanavan salpaaja amlodipiini.

Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan aineosa yksinään.

Kerran päivässä otettu Twynsta-tabletti alentaa verenpainetta tehokkaasti ja jatkuvasti koko 24 tunnin antovälin ajan.

Telmisartaani

Telmisartaani on suun kautta otettuna aktiivinen ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin (AT₁-reseptorityypin) salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suuren affiniteetin ansiosta angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT₁-reseptorin alatyypissä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista salpaavaa vaikutusta AT₁-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu AT₁-reseptoreihin selektiivisesti. Sitoutuminen on pitkäkestoista. Telmisartaanilla ei ole affiniteettia muihin reseptoreihin, myöskään AT₂-reseptoriin tai muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää aldosteronipitoisuutta plasmassa. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä eikä salpaa ionikanavia. Telmisartaani ei estä angiotensiinikonvertaasientsyymiä (kininaasi II:ta), joka on myös bradykiniiniä hajottava entsyymi. Bradykiniinivälitteisten haittavaikutusten ei siksi odoteta voimistuvan.

Ihmisillä 80 mg:n telmisartaaniannos estää lähes täysin angiotensiini II:n aikaansaaman verenpaineen nousun. Estovaikutus säilyy 24 tunnin ajan ja on mitattavissa vielä 48 tunnin kuluttua.

Verenpainetta alentava vaikutus tulee vähitellen havaittavaksi 3 tunnin kuluessa ensimmäisen telmisartaaniannoksen ottamisen jälkeen. Verenpaineen aleneminen on yleensä suurimmillaan 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja säilyy pitkäkestoisen hoidon aikana.

Verenpainetta alentava vaikutus säilyy 24 tunnin ajan annoksen ottamisen jälkeen, myös seuraavaa annosta edeltävien neljän tunnin aikana, mikä on osoitettu ambulatoisen verenpainemittauksen avulla. Tämä on vahvistettu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %. Systolisen verenpaineen alentajana telmisartaanin annos on suhteessa hoitovasteen pituuteen. Vastaavaa ei ole osoitettu diastolisesta verenpaineesta.

Telmisartaani alentaa hypertensiopotilaiden sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta syketaajuuteen. Sen diureettisten ja natriureettisten vaikutusten merkitystä verenpainetta alentavan vaikutuksen kannalta ei ole vielä selvitetty. Telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin kuuluviin valmisteisiin (mikä on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin).

Telmisartaanihoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen verenpaine palautuu vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle usean päivän mittaisen ajanjakson aikana, mutta verenpaineen äkillisestä pahenemisesta (rebound) ei ole näyttöä.

Kuivan yskän ilmaantuvuus oli merkittävästi vähäisempää telmisartaania saaneilla potilailla angiotensiinikonvertaasin estäjiä saaneisiin verrattuna kliinisissä tutkimuksissa, joissa näitä kahta verenpainelääkettä verrattiin suoraan toisiinsa.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä. ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia. Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset

soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Amlodipiini

Amlodipiini on dihydropyridiinin ryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä (hidas kalsiumkanavan salpaaja tai kalsiumionin salpaaja) ja se estää kalsiumionien transmembraanista sisäänvirtausta sydämen ja verisuonten sileään lihakseen. Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutusmekanismi liittyy suoraan verisuonten sileää lihasta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja alentaa siten myös verenpainetta. Tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä dihydropyridiiniin että muihin kuin dihydropyridiinin sitoutumispaikkoihin. Amlodipiini on suhteellisen verisuoniselektiivinen, ja vaikutus verisuonten sileälihassoluihin on voimakkaampi kuin sydänlihassoluihin.

Kerran päivässä tapahtuva anto alentaa hypertensiopotilaiden verenpainetta kliinisesti merkityksellisesti sekä makuulla että pystyasennossa koko 24 tunnin antovälin ajan. Koska amlodipiinin vaikutus alkaa hitaasti, se ei aiheuta akuuttia hypotensiota.

Kun verenpainepotilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, annettiin amlodipiinia terapeuttisina annoksina, munuaisten verisuonivastus väheni ja glomerulussuodatusnopeus ja munuaisten efektiivinen plasmavirtaus lisääntyivät, mutta tähän ei liittynyt suodatusfraktion tai proteinurian määrän muutoksia.

Amlodipiinilla ei ole todettu olevan haitallisia vaikutuksia aineenvaihduntaan eikä se aiheuta muutoksia plasman lipideihin. Se sopii myös astma-, diabetes- ja kihtipotilaiden hoitoon.

Käyttö sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilaille

NYHA II–IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt hemodynaamiset tutkimukset ja rasitukseen perustuvat kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei amlodipiini aiheuta rasituksen siedolla, vasemman kammion ejektiofraktiolla ja kliinisellä oireistolla mitattavissa olevaa kliinisen tilan heikkenemistä.

Digoksiini-, diureetti- ja ACE:n estäjähoitoa saaneiden NYHA III–IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen suunniteltu lumelääkekontrolloitu tutkimus (PRAISE) osoitti, ettei amlodipiini aiheuttanut kuolleisuusriskin suurenemista eikä kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan sairastuvuuden yhdistetyn riskin suurenemista.

Amlodipiinilla tehdyssä pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa seurantatutkimuksessa (PRAISE-2) NYHA III ja IV luokkien sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei esiintynyt iskeemiseen sydänsairauteen viittaavia kliinisiä oireita eikä objektiivisia löydöksiä, ja jotka saivat ACE:n estäjiä, digitalista ja diureetteja vakiintuneina annoksina, amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen. Amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin tässä samassa potilasjoukossa enemmän keuhkoedeemaa.

Telmisartaani/amlodipiini

8 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa faktoriaalisessa monikeskustutkimuksessa 1 461 lievää tai vaikeaa verenpainetautiä sairastavalla potilaalla (istuen mitattu diastolinen verenpaine keskimäärin vähintään

95 mmHg, mutta enintään 119 mmHg) Twynsta-hoidon jokainen yhdistelmäannos alensi diastolista ja systolista verenpainetta huomattavasti enemmän ja verenpaine saatiin useammin hallintaan verrattuna siihen, että valmisteiden vaikuttavia aineita käytettiin monoterapiana.

Twynsta-valmiste alensi systolista/diastolista verenpainetta suhteessa annokseen koko terapeuttisella annosalueella, jolloin verenpaine aleni seuraavasti: -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) ja -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Potilaiden diastolinen verenpaine aleni alle 90 mmHg:aan seuraavasti: 71,6 % (40 mg/5 mg), 74,8 % (80 mg/5 mg), 82,1 % (40 mg/10 mg) ja 85,3 % (80 mg/10 mg). Arvot on vakioitu lähtötilanteen ja maan mukaan.

Verenpainetta alentava vaikutus oli pääosin havaittavissa 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. 1050 keskivaikeaa tai vaikeaa verenpainetauti (diastolinen verenpaine $\geq$ 100 mmHg) sairastavien potilaiden alaryhmässä 32,7–51,8 % sai riittävän vasteen joko telmisartaani- tai amlodipiinimonoterapiaan. Systolisessa/diastolisessa verenpaineessa havaittu keskimuutos 5 mg amlodipiinia sisältävän yhdistelmähoidon yhteydessä (-22,2/-17,2 mmHg annoksella 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg annoksella 80 mg/5 mg) oli verrattavissa tai suurempi kuin 10 mg:n amlodipiiniannoksen yhteydessä (-21,0/-17,6 mmHg) ja sen yhteydessä turvotusta esiintyi huomattavasti harvemmin (1,4 %:lla annoksella 40 mg/5 mg, 0,5 %:lla annoksella 80 mg/5 mg, 17,6 %:lla annoksella 10 mg amlodipiinia).

562 potilaan alaryhmässä tehty automaattinen ambulatoirinen verenpainemittaus (ABPM) vahvisti hoitopaikassa todetun systolisen ja diastolisen verenpaineen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin antovälin ajan.

Muissa satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa, rinnakkaisryhmillä toteutetuissa monikeskustutkimuksissa yhteensä 1 097 lievää tai vaikeaa verenpainetta sairastavaa potilasta, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 5 mg:lla amlodipiinia, sai Twynsta-valmistetta (40 mg/5 mg tai 80 mg/5 mg) tai amlodipiinia yksinään (5 mg tai 10 mg). 8 viikon hoidon jälkeen kumpikin yhdistelmä oli tilastollisesti merkitsevästi parempi amlodipiinimonoterapian kumpaankin annokseen verrattuna systolisen ja diastolisen verenpaineen alentamisessa (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg vs -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg annoksilla 5 mg ja 10 mg amlodipiinia), ja diastolinen verenpaine saatiin useammin hallintaan kuin monoterapian yhteydessä (56,7 %, 63,8 % annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg vs 42 %, 56,7 % annoksilla 5 mg ja 10 mg amlodipiinia). Turvotusta esiintyi merkittävästi vähemmän annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg verrattuna 10 mg:n amlodipiiniannokseen (4,4 % verrattuna 24,9 %:iin).

Eräässä toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa yhteensä 947 lievää tai vaikeaa verenpainetauti sairastavaa potilasta, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 10 mg:lla amlodipiinia, sai Twynsta-valmistetta (40 mg/10 mg tai 80 mg/10 mg) tai pelkästään amlodipiinia (10 mg). 8 viikon hoidon jälkeen jokainen yhdistelmähoito oli tilastollisesti merkitsevästi parempi amlodipiinimonoterapiaan verrattuna systolisen ja diastolisen verenpaineen alentamisessa (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg annoksilla 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg vs -7,4/-6,5 mmHg annoksella 10 mg amlodipiinia) ja diastolinen verenpaine normalisoitui useammin monoterapiaan verrattuna (63,7 %, 66,5 % annoksilla 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg vs 51,1 % annoksella 10 mg amlodipiinia).

Kahdessa vastaavassa avoimessa pitkäkestoisessa seurantatutkimuksessa seuraavien 6 kuukauden aikana Twynsta-hoidon vaikutus säilyi koko tutkimuksen keston ajan. Lisäksi osoitettiin, ettei verenpaine ollut osalla potilaista riittävästi hallinnassa Twynsta-hoidolla annoksella 40 mg/10 mg, mutta verenpaine aleni edelleen suurentamalla Twynsta-hoidon annokseksi 80 mg/10 mg.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus Twynsta-hoidon yhteydessä oli kliinisen tutkimusohjelman aikana vähäinen, kun vain 12,7 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat perifeerinen edeema ja heitehuimaus, ks. myös kohta 4.8. Raportoidut haittavaikutukset olivat

yhdenmukaisia valmisteen vaikuttavien aineiden telmisartaanin ja amlodipiinin odotettavissa olevan turvallisuusprofiilin kanssa. Uusia tai vaikeampiasteisia haittavaikutuksia ei havaittu. Turvotukseen liittyviä haittavaikutuksia (perifeeristä edeemaa, yleistynyttä edeemaa ja edeemaa) esiintyi yhdenmukaisesti vähemmän Twynsta-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna 10 mg amlodipiinia saaneisiin potilaisiin. Faktoriaalisen koeasetelman mukaisesti toteutetussa tutkimuksessa edeeman esiintyvyys oli 1,3 % Twynsta-annosten 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg yhteydessä, 8,8 % Twynsta-annosten 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg yhteydessä ja 18,4 % 10 mg:n amlodipiiniannosten käytön yhteydessä. Potilailla, joiden verenpaine ei ollut hallinnassa 5 mg:n amlodipiiniannosten käytön yhteydessä, turvotusta esiintyi 4,4 %:lla annoksia 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg saaneista ja 24,9 %:lla 10 mg:n amlodipiiniannoksia saaneista potilaista.

Twynsta-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus oli samankaltainen iästä ja sukupuolesta riippumatta. Vaikutus oli samankaltainen myös diabeetikoilla ja ei-diabeetikoilla.

Twynsta-valmistetta ei ole tutkittu muissa potilasjoukoissa kuin hypertensiopotilailla. Telmisartaania on tutkittu laajassa hoitotulosta selvittävässä tutkimuksessa 25 620 potilaalla, joilla oli suuri kardiovaskulaarinen riski (ONTARGET). Amlodipiinia on tutkittu kroonista stabiilia angina pectorista, vasospastista angina pectorista ja angiografian avulla todettua sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Twynsta-valmisteen käytöstä hypertension hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yhdistelmävalmisteen farmakokinetiikka

Twynsta-valmisteen imeytymisnopeus ja -aste vastaavat erillisinä tabletteina annetun telmisartaanin ja amlodipiinin biologista hyötyosuutta.

Imeytyminen

Telmisartaani imeytyy nopeasti, mutta imeytynyt määrä vaihtelee. Telmisartaanin keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Kun telmisartaani otetaan ruokailun yhteydessä, telmisartaanin plasmapitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan ($AUC_{0-\infty}$) pieneneminen vaihtelee noin 6 %:sta (40 mg:n annos) noin 19 %:iin (160 mg:n annos). Pitoisuus plasmassa on kolmen tunnin kuluttua annon jälkeen samankaltainen riippumatta siitä, onko telmisartaani otettu paastotilassa tai ruokailun yhteydessä.

Suun kautta terapeuttisina annoksina otettu amlodipiini imeytyy hyvin, ja huippupitoisuus saavutetaan veressä 6–12 tunnin kuluessa annoksen ottamisen jälkeen. Absoluuttisen biologisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64–80 %. Ruokailu ei vaikuta amlodipiinin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja alfa-1-happamaan glykoproteiiniin. Vakaan tilan ilmeinen jakautumistilavuus (V_{dss}) on keskimäärin noin 500 l.

Amlodipiinin jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. Hypertensiopotilailla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrassa olevasta amlodipiinista on sitoutunut plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla kantayhdisteen glukuronidiksi. Konjugaatilla ei ole osoitettu olevan farmakologista aktiivisuutta.

Amlodipiini metaboloituu laajasti (noin 90 %) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

Telmisartaani osoittaa kaksivaiheista hajoamiskinetiikkaa, jossa eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on > 20 tuntia. Plasman suurimman pitoisuuden ($C_{\max}$) ja, vähemmässä määrin, AUC:n suureneminen eivät ole suhteessa annokseen. Telmisartaanilla ei ole suositellulla annoksella todettu kliinisesti merkittävää kumuloitumista. Naisilla pitoisuudet plasmassa olivat suurempia kuin miehillä, mutta tämä ei vaikuta oleellisesti tehoon.

Suun kautta otettu (ja laskimoon annettu) telmisartaani erittyy lähes yksinomaan ulosteisiin, lähinnä muuttumattomana yhdisteenä. Alle 1 % annoksesta erittyy kumulatiivisesti virtsan mukana. Plasman kokonaispuhdistuma (Cl_{tot}) on suuri (noin 1 000 ml/min) verrattuna verenvirtaukseen maksassa (noin 1 500 ml/min).

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika, noin 30–50 tuntia, on yhdenmukainen kerran päivässä tapahtuvan annon kanssa. Plasman vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 7–8 päivän keskeytyksettömän annon jälkeen. Alkuperäisestä amlodipiinistä 10 % ja amlodipiinin metaboliiteista 60 % erittyy virtsaan.

Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

Telmisartaanin AUC-arvon vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeutisen tehon heikkenemistä. Annosten ja plasmassa havaittavien pitoisuuksien välillä ei ole lineaarista suhdetta. $C_{\max}$ ja vähäisemmässä määrin AUC suurenevät yli 40 mg:n annoksilla annoksesta riippumattomasti.

Amlodipiinin farmakokinetiikka on lineaarinen.

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Pediatrisista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Sukupuoli

Plasman telmisartaanipitoisuuksissa havaittiin eroja, kun naisilla $C_{\max}$ -arvo oli noin 3 kertaa ja AUC-arvo noin 2 kertaa suurempi kuin miehillä.

Iäkkäät

Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroja nuorten ja iäkkäiden potilaiden välillä. Aika amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa oli samankaltainen iäkkäillä ja nuoremmilla tutkimuspotilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma yleensä vähenee, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen ja eliminaation puoliintumisajan piteneminen.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman telmisartaanipitoisuuden havaittiin kaksinkertaistuneen. Dialyysihoitoa saavilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittiin kuitenkin pienempiä pitoisuuksia plasmassa. Telmisartaani sitoutuu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla lähes täydellisesti plasman proteiineihin eikä sitä voida poistaa dialyysin avulla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaation puoliintumisaika ei muutu. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, että telmisartaanin absoluuttinen hyötyosuus suureni lähes 100 %:iin. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla telmisartaanin eliminaation puoliintumisaika ei muutu. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on vähentynyt, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen noin 40–60 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska telmisartaanin ja amlodipiinin ei-kliiniset toksisuusprofiilit eivät ole päällekkäisiä, toksisuuden ei odoteta lisääntyvän yhdistelmäkäytössä. Tämä on varmistettu subkroonisessa (13 viikkoa kestäneessä) toksisuustutkimuksessa rotilla, joissa tutkittiin telmisartaani- ja amlodipiiniannoksia 3,2/0,8, 10/2,5 ja 40/10 mg/kg.

Tämän yhdistelmävalmisteen vaikuttavien aineosien käytettävissä olevat prekliiniset tiedot esitetään seuraavassa.

Telmisartaani

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa annokset, jotka saavat normotensiivisillä eläimillä aikaan kliinisiin hoitoannoksiin verrattavissa olevan altistuksen, aiheuttivat veren punasoluparametrien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä, munuaisten hemodynamiikan muutoksia (veren ureatyppi- ja kreatiniinipitoisuuksien suurenemista) sekä suurentuneita seerumin kaliumpitoisuuksia. Koirilla havaittiin munuaistiehyiden laajenemista ja atrofiaa. Rotilla ja koirilla havaittiin myös mahalaukun limakalvovaurioita (eroosiota, haavaumia tai tulehduksia). Nämä farmakologisesti välittyvät haittavaikutukset, jotka olivat tiedossa jo sekä angiotensiinikonvertaasin estäjillä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajilla tehtyjen prekliinisten tutkimusten perusteella, estyivät suun kautta annetulla fysiologisella keittosuolalisällä.

Kummassakin lajissa havaittiin plasman reniiniaktiivisuuden ja munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofian/hyperplasian lisääntymistä. Näillä muutoksilla, jotka ovat myös angiotensiinikonvertaasin estäjien ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien luokkavaikutus, ei näytä olevan kliinistä merkitystä.

Selvää näyttöä teratogeenisesta vaikutuksesta ei havaittu, kuitenkin telmisartaanin toksisilla annostasoilla havaittiin vaikutusta poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen, kuten alentunutta syntymäpainoa ja viivästynyttä silmien avautumista.

In vitro -tutkimuksista ei tullut esiin näyttöä mutageenisuudesta tai oleellisesta klastogeenisesta aktiivisuudesta. Rotilla ja hiirillä ei todettu karsinogeenisuutta.

Amlodipiini

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Suun kautta amlodipiinimaleaattia saaneiden rottien (urokset 64 päivää ja naaraat 14 päivää ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8 kertaa* ihmiselle suositeltu enimmäisannos 10 mg/vrk elimistön pinta-alan [mg/m²] perusteella).

Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan annoksina, jotka olivat verrattavissa ihmisten annokseen (mg/kg), todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeneesi, mutageneesi

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kolloidinen vedetön piidioksidi
Briljanttisininen FCF (E133)
Musta rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Magnesiumstearaatti
Maissitärkkelys
Meglumiini
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K25
Esigelatinoitu tärkkelys (valmistettu maissitärkkelyksestä)
Natriumhydroksidi
Sorbitoli (E 420)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus (PA/Al/PVC/Al) kartonkikotelossa, joka sisältää 14, 28, 56, 98 tablettia, tai perforoitu alumiini/alumiinikerta-annosläpipainopakkaus (PA/Al/PVC/Al), joka sisältää 30 x 1, 90 x 1 tablettia, ja monipakkaus, joka sisältää 360 (4 pakkausta, joissa 90 x 1) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Telmisartaania säilytetään suljetussa läpipainopakkauksessa tablettien kosteutta sitovan ominaisuuden vuoksi. Tabletit otetaan läpipainopakkauksesta juuri ennen annostelua.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/648/015 (14 tablettia)
EU/1/10/648/016 (28 tablettia)

EU/1/10/648/017 (30 x 1 tablettia)
EU/1/10/648/018 (56 tablettia)
EU/1/10/648/019 (90 x 1 tablettia)
EU/1/10/648/020 (98 tablettia)
EU/1/10/648/021 (360 (4 x 90 x 1) tablettia)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. lokakuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. elokuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<https://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 80 mg/10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 337,28 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Sinivalkoiset soikeat kaksikerrostabletit, joiden pituus on noin 16 mm ja joiden valkoiseen kerrokseen on kaiverrettu valmistekoodi A4 ja yrityksen logo.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoitoon aikuisille.

Lisälääkkeenä

Twynsta 80 mg/10 mg on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan Twynsta 40 mg/10 mg -valmisteella tai Twynsta 80 mg/5 mg -valmisteella.

Korvaava hoito

Telmisartaania ja amlodipiinia erillisinä tabletteina käyttävät aikuiset potilaat voivat käyttää näiden valmisteiden sijaan Twynsta-tabletteja, jotka sisältävät yhtä suuret annokset näitä samoja vaikuttavia aineita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tämän lääkevalmisteen suositeltu annos on yksi tabletti vuorokaudessa.

Suurin suositeltu annos on yksi tabletti, jossa on 80 mg telmisartaania/10 mg amlodipiinia, vuorokaudessa. Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon.

Greippiä tai greippimehua ei suositella otettavaksi samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, koska amlodipiinin biologinen hyötyosuus saattaa suurentua joillain potilailla, mikä johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen (ks. kohta 4.5).

Lisälääkityksenä

Twynsta 80 mg/10 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan Twynsta 40 mg/10 mg -valmisteella tai Twynsta 80 mg/5 mg -valmisteella.

Annoksen yksilöllistä titraamista valmisteen vaikuttavilla aineilla (eli amlodipiinilla ja telmisartaanilla erikseen) suositellaan ennen yhdistelmävalmisteen käyttöön siirtymistä. Siirtymistä monoterapiasta suoraan yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita kliinisen tilanteen mukaan.

Jos potilas saa hoitona 10 mg amlodipiinia ja hänellä esiintyy jokin annosta rajoittava haittavaikutus, kuten turvotusta, potilas voi siirtyä käyttämään Twynsta 40 mg/5 mg -tabletteja kerran vuorokaudessa, jolloin amlodipiiniannos pienenee, mutta odotettavissa oleva antihypertensiivinen kokonaisvaste ei heikkene.

Korvaavana hoitona

Telmisartaania ja amlodipiinia erillisinä tabletteina käyttävät potilaat voivat ottaa näiden sijaan Twynsta-tabletteja, jotka sisältävät yhtä suuret annokset näitä samoja vaikuttavia aineita, kerran päivässä otettavassa tabletissa.

Iäkkäät (> 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Hyvin iäkkäiden potilaiden hoidosta on olemassa vähän tietoa.

Iäkkäille potilaille suositellaan normaalia amlodipiiniannosta, mutta varovaisuutta on noudatettava annosta suurennettaessa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai hemodialyysihoitoa saavien potilaiden hoidosta on vähän kokemusta. Tämän potilasryhmän telmisartaani/amlodipiini-hoidossa on oltava varovainen, koska amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin avulla, ja telmisartaani ei poistu verestä hemofiltration avulla eikä elimistöstä dialyysin avulla (ks. myös kohta 4.4).

Lievän ja keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä annosta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Twynsta-valmisteen käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Telmisartaani/amlodipiini-valmistetta on annettava varoen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Telmisartaaniannos ei saa ylittää 40 mg:aa kerran päivässä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Twynsta voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Twynsta suositellaan ottamaan nesteen kanssa.

Twynsta säilytetään suljetussa läpipainopakkauksessa tablettien kosteutta sitovan ominaisuuden vuoksi. Tabletit otetaan läpipainopakkauksesta juuri ennen annostelua (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, dihydropyridiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Sappiteitä ahtaavat sairaudet ja vaikea maksan vajaatoiminta
- Sokki (sydänperäinen sokki mukaan lukien)
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtaus (esim. vaikea-asteinen aorttastenoosi)
- Hemodynaamisesti epästabiili sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen.

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorien salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Maksan vajaatoiminta

Telmisartaani eliminoituu lähinnä sapen kautta. Sappiteitä aiheuttavia sairauksia tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puhdistuman odotetaan olevan vähentynyt. Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) kohoaa potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritelty. Sen vuoksi amlodipiinin aloitusannos on valittava annostusasteikon pienemmästä päästä, ja varovaisuutta on noudatettava sekä hoitoa aloitettaessa että annosta suurennettaessa. Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käytössä tämän potilasryhmän hoitoon on siksi oltava varovainen.

Renovaskulaarinen hypertensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet voivat suurentaa vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä, jos potilaalla on molemmipuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto

Kun munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidetaan telmisartaani/amlodipiini-valmisteella, seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia suositellaan seuraamaan säännöllisesti. Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen antamisesta munuaissiirteen äskettäin saaneille potilaille ei ole kokemusta. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin avulla, ja telmisartaani ei poistu verestä hemofiltration avulla eikä elimistöstä dialyysin avulla.

Potilaat, joiden nestetilavuus on pienentynyt ja/tai joilla on natriumvaje

Oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen, jos potilaan nestetilavuus on pienentynyt ja/tai hänellä on natriumvaje esim. voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena. Tällaiset tilat on hoidettava ennen telmisartaanihoidon aloittamista. Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota telmisartaani/amlodipiini-hoidon yhteydessä, hänet on asetettava selinmakuulle ja tarvittaessa on annettava laskimoon infuusiona fysiologista keittosuolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kunnes verenpaine on tasaantunut.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää stimuloivat tilat

Jos potilaan verisuonitonius ja munuaisten toiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, taustalla oleva munuaissairaus, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien), tähän järjestelmään vaikuttavaan lääkehoitoon on liittynyt akuuttia hypotensiota,

hyperatsotemiaa, oliguriaa tai harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8).

Primaarinen aldosteronismi

Potilaat, joilla on primaarinen aldosteronismi, eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmää estäviin verenpainelääkkeisiin. Tämän vuoksi telmisartaanin käyttöä ei suositella.

Aortta- ja mitraaliläppästenoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden tavoin hoidossa on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtaus tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Epästabiili angina pectoris, akuutti sydäninfarkti

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käytöstä epästabiilin angina pectoriksen hoitoon ja sydäninfarktin aikana tai kuukauden kuluessa sydäninfarktista ei ole tietoja.

Sydämen vajaatoimintapotilaat

Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III tai IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin ilmenneen keuhkoedeemaa useammin kuin lumelääkeryhmässä (ks. kohta 5.1). Siksi sydämen vajaatoimintapotilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia amlodipiini mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Diabeetikot, joita hoidetaan insuliinilla tai diabeteslääkkeillä

Telmisartaani-hoidon aikana näillä potilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurantaa pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla välttämätöntä tarpeen mukaan.

Hyperkalemia

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttö saattaa aiheuttaa hyperkalemiaa. Hyperkalemia voi johtaa kuolemaan, jos potilas on iäkäs, sairastaa munuaisten vajaatoimintaa, potilaalla on diabetes, häntä hoidetaan samanaikaisesti muilla kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavilla lääkevalmisteilla ja/tai potilaalla on muita samanaikaisia tapahtumia.

Ennen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön harkitsemista on arvioitava hyöty-riskisuhde.

Hyperkalemian tärkeimpiä riskitekijöitä katsotaan olevan:

- diabetes mellitus, munuaisten vajaatoiminta, ikä (yli 70 vuotta)
- käyttö yhdistelmänä yhden tai useamman reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkeaineen ja/tai kaliumlisän kanssa. Hyperkalemiaa mahdollisesti aiheuttavia lääkevalmisteita tai lääkevalmisteiden terapeuttisia luokkia ovat kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit, selektiiviset COX-2-estäjät mukaan lukien), hepariini, immunosuppressiiviset lääkeaineet (siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi.
- muut samanaikaiset tapahtumat, etenkin elimistön kuivumistila, akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi, munuaisten toiminnan heikkeneminen, munuaissairauden äkillinen paheneminen (esim. infektiotaudin seurauksena), solujen hajoaminen (esim. äkillinen raajaiskemialue, rhabdomyolyysi, laaja-alainen trauma).

Tähän ryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille lääkannosta suurennettaessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 337,28 mg sorbitolia per tabletti.

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Twynsta-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Iskeeminen sydänsairaus

Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänlihassairaus tai iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin salpaajilla (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, telmisartaanin käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia tämän yhdistelmävalmisteen kahden vaikuttavan aineosan välillä.

Yhdistelmään liittyvät yhteisvaikutukset

Lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Muut verenpainelääkkeet

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua, jos samanaikaisesti käytetään muita verenpainelääkkeitä.

Verenpainetta mahdollisesti alentavat lääkeaineet

Seuraavien lääkevalmisteiden voidaan odottaa niiden farmakologisten ominaisuuksien perusteella saattavan voimistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös tämän lääkevalmisteen hypotensiivisiä vaikutuksia: esim. baklofeeni, amifostiini, neuroleptit tai masennuslääkkeet. Alkoholi saattaa lisäksi pahentaa ortostaattista hypotensiota.

Kortikosteroidit (systemisesti annettuna)

Verenpainetta alentava vaikutus vähenee.

Telmisartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumlisät

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, kuten telmisartaani, vähentävät diureeteista aiheutuvaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävät diureetit, esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet voivat suurentaa huomattavasti seerumin kaliumpitoisuutta. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista todetun hypokalemian vuoksi, tällaisia lääkeyhdistelmiä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Litium

Angiotensiinikonvertaasin entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) ja litiumin, sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajien, kuten telmisartaanin, samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuuden lisääntymistä. Jos

samanaikainen käyttö osoittautuu tarpeelliseksi, seerumin litiumpitoisuutta suositellaan seuraamaan tarkoin.

Muut verenpainelääkkeet, jotka vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään (RAA)

Kliinissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit)

Tulehduskipulääkkeet (esim. asetyylisalisyylihappo tulehdusta estävinä annoksina, COX-2-estäjät ja ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat heikentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Osalla potilaista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. potilaat, joilla on elimistön kuivumistila, tai iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt), angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja syklo-oksigenaasia estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen entisestään, myös mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä korjautuva. Sen vuoksi tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäillä potilailla. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seurantaa on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

Ramipriili

Telmisartaanin ja ramipriilin samanaikainen anto johti yhdessä tutkimuksessa ramipriilin ja ramipriilaatin AUC₀₋₂₄- ja C_{max}-arvojen suurenemiseen 2,5-kertaiseksi. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Digoksiini

Kun telmisartaania käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännöspitoisuudessa (20 %).

Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyy hoitoalueella.

Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

CYP3A4-estäjät

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista, minkä seurauksena hypotension riski kasvaa. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

CYP3A4-induktorit

Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

Dantroleeni (infuusio)

Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin,

samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle, ja malignin hypertermian hoitoon.

Greippi ja greippimehu

Greippiä tai greippimehua ei suositella otettavaksi samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, koska biologinen hyötyosuus saattaa suurentua joillain potilailla, mikä voi johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Takrolimuusi

Kun amlodipiinia käytetään samanaikaisesti takrolimuusin kanssa, on olemassa riski, että takrolimuusin pitoisuus veressä kohoaa. Tämän yhteisvaikutuksen farmakologista mekanismia ei kuitenkaan täysin tunneta. Jotta vältetään takrolimuusin toksiset vaikutukset, takrolimuusin pitoisuutta veressä on seurattava potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti amlodipiinia, ja takrolimuusin annosta on muutettava tarpeen mukaan.

Siklosporiini

Siklosporiinilla ja amlodipiinilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia terveillä vapaaehtoisilla eikä muilla ryhmillä lukuun ottamatta munuaissirrepotilaita, joilla havaittiin vaihtelevaa siklosporiinin jäännöspitoisuuksien kasvua (keskimäärin 0–40 %). Siklosporiinipitoisuuksien seurantaa on harkittava amlodipiinia käyttävillä munuaissirrepotilailla ja siklosporiinin annosta on pienennettävä tarpeen mukaan.

mTOR:in (nisäkkään rapamysiinin kohde -proteiini) estäjät

mTOR:in estäjät kuten sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi ovat CYP3A:n substraatteja. Amlodipiini on heikko CYP3A:n estäjä. Samanaikaisesti käytettäessä amlodipiini saattaa lisätä mTOR:in estäjien altistusta.

Simvastatiini

Toistuva 10 mg:n amlodipiiniannoksen samanaikainen anto 80 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa johti 77 %:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Siksi simvastatiinin annos saa olla enintään 20 mg päivässä amlodipiinia käyttävillä potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Telmisartaani/amlodipiini-valmistella ei ole tehty lisääntymistoksisuutta selvittäviä eläinkokeita.

Telmisartaani

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Telmisartaanilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Amlodipiini

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu.

Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Imetys

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta.

Koska ei ole tietoa telmisartaanin käytöstä imetyksen aikana, telmisartaani/amlodipiini-valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin perustuvaa tietoa yhdistelmävalmisteesta tai sen sisältämistä yksittäisistä lääkeaineista ei ole saatavilla.

Erillisiä lisääntymistoksisuustutkimuksia telmisartaanin ja amlodipiinin yhdistelmällä ei ole tehty.

Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen.

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Twynsta-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että verenpainetta alentavien lääkkeiden käytön yhteydessä voi toisinaan esiintyä pyörtymistä, uneliaisuutta, heite- tai kiertohuimausta (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia, hänen on vältettävä vaaraa mahdollisesti aiheuttavia toimia, kuten ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat heitehuimaus ja perifeerinen edeema. Vakavia pyörtymisiä voi esiintyä harvoin (harvemmin kuin 1 potilaalla 1 000:sta).

Valmisteen yksittäisen vaikuttavan aineen (telmisartaanin tai amlodipiinin) käytön yhteydessä aiemmin raportoituja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Twynsta-valmisteen käytön yhteydessä, vaikka niitä ei olisikaan havaittu kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen lista

Twynsta-valmisteen turvallisuutta ja siedettävyyttä on arvioitu viidessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yli 3 500 potilaalla, joista yli 2 500 sai telmisartaania yhdistettynä amlodipiiniin.

Haittavaikutukset on luokiteltu alla olevassa taulukossa esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Twynsta	Telmisartaani	Amlodipiini
<i>Infektiot</i>			
Melko harvinaiset		ylähengitystieinfektio, nielutulehdus ja sinuiitti mukaan lukien, virtsatieinfektio, kystiitti mukaan lukien	
Harvinaiset	Kystiitti	sepsis, kuolemaan johtava sepsis mukaan lukien ¹	
<i>Veri ja imukudos</i>			
Melko harvinaiset		anemia	
Harvinaiset		trombosytopenia, eosinofilia	
Hyvin harvinaiset			leukosytopenia, trombosytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>			
Harvinaiset		yliherkkyys, anafylaktinen reaktio	
Hyvin harvinaiset			yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>			
Melko harvinaiset		hyperkalemia	
Harvinaiset		hypoglykemia (diabeetikot), hyponatremia	
Hyvin harvinaiset			hyperglykemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			
Melko harvinaiset			mielialan vaihtelut
Harvinaiset	masennus, ahdistuneisuus, unettomuus		sekavuus
<i>Hermosto</i>			
Yleiset	heitehuimaus		
Melko harvinaiset	uneliaisuus, migreeni, päänsärky, parestesiat		
Harvinaiset	pyörtymien, perifeerinen neuropatia, hypestesia, makuhäiriöt, vapina		
Hyvin harvinaiset			ekstrapyramidaali-oireyhtymä, hypertonia
<i>Silmät</i>			

Yleiset			näköhäiriöt (mukaan lukien kaksoiskuvat)
Melko harvinaiset			näön heikentyminen
Harvinaiset		näköhäiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin			
Melko harvinaiset	Kiertohuimaus		tinnitus
Sydän			
Melko harvinaiset	bradykardia, sydämentykytys		
Harvinaiset		takykardia	
Hyvin harvinaiset			sydäninfarkti, sydämen rytmihäiriöt, kammiotakykardia, eteisvärinä
Verisuonisto			
Melko harvinaiset	hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastelu		
Hyvin harvinaiset			vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Melko harvinaiset	Yskä	hengenahdistus	hengenahdistus, nuha
Hyvin harvinaiset	interstitiaalinen keuhkosairaus ³		
Ruoansulatuselimistö			
Yleiset			suolentoiminnan muutokset (mukaan lukien ripuli ja ummetus)
Melko harvinaiset	vatsakipu, ripuli, pahoinvointi	ilmavaivat	
Harvinaiset	oksentelu, ienhyperplasia, dyspepsia, suun kuivuminen	epämiellyttävä tunne mahassa	
Hyvin harvinaiset			haimatulehdus, gastriitti
Maksa ja sappi			
Harvinaiset		maksan toiminnan poikkeavuudet, maksasairaus ²	
Hyvin harvinaiset			hepatiitti, ikterus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus (viittaa lähinnä kolestaasiin)
Iho ja ihonalainen kudος			
Melko harvinaiset	Kutina	hyperhidroosi	hiustenlähtö, purppura, ihon värimuutos, hyperhidroosi

Harvinaiset	ekseema, eryteema, ihottuma	angioedeema (kuolemaan johtava angioedeema mukaan lukien), lääkeaineihottuma, toksiset iho-oireet, urtikaria	
Hyvin harvinaiset			angioedeema, erythema multiforme, urtikaria, kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyys
Tuntematon			toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			
Yleiset			nilkkojen turvotus
Melko harvinaiset	nivelsärky, lihaskouristukset (jalkakrampit), lihassärky		
Harvinaiset	selkäkipu, raajakipu (jalkakipu)	jännekipu (jännetulehduksen kaltaiset oireet)	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			
Melko harvinaiset		munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien	virtsaamishäiriöt, tiheävirtsaus
Harvinaiset	nokturia		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			
Melko harvinaiset	Erektiohäiriöt		gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
Yleiset	perifeerinen turvotus		
Melko harvinaiset	voimattomuus, rintakipu, väsymys, turvotus		kipu
Harvinaiset	huonovointisuus	influenssan kaltainen sairaus	
<i>Tutkimukset</i>			
Melko harvinaiset	suurentunut maksaentsyymipitoisuus	suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	painon nousu, painon lasku
Harvinaiset	suurentunut veren virtsahappopitoisuus	suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, pienentynyt hemoglobiinipitoisuus	

¹: tapahtuma voi olla sattumalöydös tai se voi johtua toistaiseksi tuntemattomasta mekanismista.

²: Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa/maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

³: interstitiaalista keuhkosairautta (enimmäkseen interstitiaalista keuhkokuumetta ja eosinofiilista keuhkokuumetta) on raportoitu esiintyneen telmisartaanin markkinoille tulon jälkeen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemataapauksista on ilmoitettu angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystienhuollon ammatillaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V*](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannoksen oireiden ja löydösten odotetaan olevan korostuneiden farmakologisten vaikutusten kaltaisia. Telmisartaaniyliannoksen selkeimpiä ilmenemismuotoja odotetaan olevan hypotensio ja takykardia, myös bradykardiaa, heitehuimausta, suurentuneita seerumin kreatiniinipitoisuuksia ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu.

Amlodipiiniyliannos saattaa aiheuttaa ääreisverisuonten voimakasta laajenemista ja mahdollisesti refleksitakykardiaa. Huomattavaa ja todennäköisesti pitkittyvää systeemistä hypotensiota voi esiintyä, minkä seurauksena voi kehittyä myös sokki, jonka on raportoitu johtaneen kuolemaan.

Amlodipiiniyliannoksen seurauksena on raportoitu harvoin ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa, joka saattaa ilmetä viiveellä (24-48 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen) ja vaatia hengitystukea. Aikaiset elvytystoimet (nesteylikuormitus mukaan lukien) perfuusion ja sydämen minuuttitilavuuden ylläpitämiseksi saattavat olla käynnistäviä tekijöitä.

Hoito

Potilasta on seurattava tarkasti ja hoidon pitää olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito riippuu lääkkeen ottamisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu. Sekä telmisartaanin että amlodipiinin yliannostuksen hoidossa lääkehiilen anto voi olla hyödyllistä.

Seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava tiheästi. Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota, potilas on asetettava makuuasentoon raajat koholle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvaushoitoa. Elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava. Laskimoon annettavasta kalsiumglukonaatista saattaa olla hyötyä kalsiumkanavaa salpaavan vaikutuksen kumoamisessa. Joissakin tapauksissa mahahuuhtelu voi auttaa. Amlodipiinin imeytyminen väheni, kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin aktiivihiiltä kahden tunnin kuluessa 10 mg amlodipiiniannoksen jälkeen. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin avulla, ja telmisartaani ei poistu verestä hemofiltration avulla eikä elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C09DB04.

Twynsta-valmisteeseen on yhdistetty kaksi verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden vaikutustapa täydentää toisiaan essentiaalista hypertensiota sairastavien potilaiden verenpaineen saamiseksi hallintaan: angiotensiini II -reseptorin salpaaja telmisartaani ja dihydropyridiiniin ryhmään kuuluva kalsiumkanavan salpaaja amlodipiini.

Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan aineosa yksinään.

Kerran päivässä otettu Twynsta-tabletti alentaa verenpainetta tehokkaasti ja jatkuvasti koko 24 tunnin antovälin ajan.

Telmisartaani

Telmisartaani on suun kautta otettuna aktiivinen ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin (AT₁-reseptorityypin) salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suuren affiniteetin ansiosta angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT₁-reseptorin alatyypissä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista salpaavaa vaikutusta AT₁-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu AT₁-reseptoreihin selektiivisesti. Sitoutuminen on pitkäkestoista. Telmisartaanilla ei ole affiniteettia muihin reseptoreihin, myöskään AT₂-reseptoriin tai muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää aldosteronipitoisuutta plasmassa. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä eikä salpaa ionikanavia. Telmisartaani ei estä angiotensiinikonvertaasientsyymiä (kininaasi II:ta), joka on myös bradykiniiniä hajottava entsyymi. Bradykiniinivälitteisten haittavaikutusten ei siksi odoteta voimistuvan.

Ihmisillä 80 mg:n telmisartaaniannos estää lähes täysin angiotensiini II:n aikaansaaman verenpaineen nousun. Estovaikutus säilyy 24 tunnin ajan ja on mitattavissa vielä 48 tunnin kuluttua.

Verenpainetta alentava vaikutus tulee vähitellen havaittavaksi 3 tunnin kuluessa ensimmäisen telmisartaaniannoksen ottamisen jälkeen. Verenpaineen aleneminen on yleensä suurimmillaan 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja säilyy pitkäkestoisen hoidon aikana.

Verenpainetta alentava vaikutus säilyy 24 tunnin ajan annoksen ottamisen jälkeen, myös seuraavaa annosta edeltävien neljän tunnin aikana, mikä on osoitettu ambulatoisen verenpainemittauksen avulla. Tämä on vahvistettu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %. Systolisen verenpaineen alentajana telmisartaanin annos on suhteessa hoitovasteen pituuteen. Vastaavaa ei ole osoitettu diastolisesta verenpaineesta.

Telmisartaani alentaa hypertensiopotilaiden sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta syketaajuuteen. Sen diureettisten ja natriureettisten vaikutusten merkitystä verenpainetta alentavan vaikutuksen kannalta ei ole vielä selvitetty. Telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin kuuluviin valmisteisiin (mikä on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin).

Telmisartaanihoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen verenpaine palautuu vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle usean päivän mittaisen ajanjakson aikana, mutta verenpaineen äkillisestä pahenemisesta (rebound) ei ole näyttöä.

Kuivan yskän ilmaantuvuus oli merkittävästi vähäisempää telmisartaania saaneilla potilailla angiotensiinikonvertaasin estäjiä saaneisiin verrattuna kliinisissä tutkimuksissa, joissa näitä kahta verenpainelääkettä verrattiin suoraan toisiinsa.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä. ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia. Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset

soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Amlodipiini

Amlodipiini on dihydropyridiinin ryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä (hidas kalsiumkanavan salpaaja tai kalsiumionin salpaaja) ja se estää kalsiumionien transmembraanista sisäänvirtausta sydämen ja verisuonten sileään lihakseen. Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutusmekanismi liittyy suoraan verisuonten sileää lihasta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja alentaa siten myös verenpainetta. Tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä dihydropyridiinin että muihin kuin dihydropyridiinin sitoutumispaikkoihin. Amlodipiini on suhteellisen verisuoniselektiivinen, ja vaikutus verisuonten sileälihassoluihin on voimakkaampi kuin sydänlihassoluihin.

Kerran päivässä tapahtuva anto alentaa hypertensiopotilaiden verenpainetta kliinisesti merkityksellisesti sekä makuulla että pystyasennossa koko 24 tunnin antovälin ajan. Koska amlodipiinin vaikutus alkaa hitaasti, se ei aiheuta akuuttia hypotensiota.

Kun verenpainepotilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, annettiin amlodipiinia terapeuttisina annoksina, munuaisten verisuonivastus väheni ja glomerulussuodatusnopeus ja munuaisten efektiivinen plasmavirtaus lisääntyivät, mutta tähän ei liittynyt suodatusfraktion tai proteinurian määrän muutoksia.

Amlodipiinilla ei ole todettu olevan haitallisia vaikutuksia aineenvaihduntaan eikä se aiheuta muutoksia plasman lipideihin. Se sopii myös astma-, diabetes- ja kihtipotilaiden hoitoon.

Käyttö sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilaille

NYHA II–IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt hemodynaamiset tutkimukset ja rasitukseen perustuvat kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei amlodipiini aiheuta rasituksen siedolla, vasemman kammion ejektiofraktiolla ja kliinisellä oireistolla mitattavissa olevaa kliinisen tilan heikkenemistä.

Digoksiini-, diureetti- ja ACE:n estäjähoitoa saaneiden NYHA III–IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen suunniteltu lumelääkekontrolloitu tutkimus (PRAISE) osoitti, ettei amlodipiini aiheuttanut kuolleisuusriskin suurenemista eikä kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan sairastuvuuden yhdistetyn riskin suurenemista.

Amlodipiinilla tehdyssä pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa seurantatutkimuksessa (PRAISE-2) NYHA III ja IV luokkien sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei esiintynyt iskeemiseen sydänsairauteen viittaavia kliinisiä oireita eikä objektiivisia löydöksiä, ja jotka saivat ACE:n estäjiä, digitalista ja diureetteja vakiintuneina annoksina, amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen. Amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin tässä samassa potilasjoukossa enemmän keuhkoedeemaa.

Telmisartaani/amlodipiini

8 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa faktoriaalisessa monikeskustutkimuksessa 1 461 lievää tai vaikeaa verenpainetautia sairastavalla potilaalla (istuen mitattu diastolinen verenpaine keskimäärin vähintään

95 mmHg, mutta enintään 119 mmHg) Twynsta-hoidon jokainen yhdistelmäannos alensi diastolista ja systolista verenpainetta huomattavasti enemmän ja verenpaine saatiin useammin hallintaan verrattuna siihen, että valmisteiden vaikuttavia aineita käytettiin monoterapiana.

Twynsta-valmiste alensi systolista/diastolista verenpainetta suhteessa annokseen koko terapeuttisella annosalueella, jolloin verenpaine aleni seuraavasti: -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) ja -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Potilaiden diastolinen verenpaine aleni alle 90 mmHg:aan seuraavasti: 71,6 % (40 mg/5 mg), 74,8 % (80 mg/5 mg), 82,1 % (40 mg/10 mg) ja 85,3 % (80 mg/10 mg). Arvot on vakioitu lähtötilanteen ja maan mukaan.

Verenpainetta alentava vaikutus oli pääosin havaittavissa 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. 1050 keskivaikeaa tai vaikeaa verenpainetauti (diastolinen verenpaine $\geq$ 100 mmHg) sairastavien potilaiden alaryhmässä 32,7–51,8 % sai riittävän vasteen joko telmisartaani- tai amlodipiinimonoterapiaan. Systolisessa/diastolisessa verenpaineessa havaittu keskimuutos 5 mg amlodipiinia sisältävän yhdistelmähoidon yhteydessä (-22,2/-17,2 mmHg annoksella 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg annoksella 80 mg/5 mg) oli verrattavissa tai suurempi kuin 10 mg:n amlodipiiniannoksen yhteydessä (-21,0/-17,6 mmHg) ja sen yhteydessä turvotusta esiintyi huomattavasti harvemmin (1,4 %:lla annoksella 40 mg/5 mg, 0,5 %:lla annoksella 80 mg/5 mg, 17,6 %:lla annoksella 10 mg amlodipiinia).

562 potilaan alaryhmässä tehty automaattinen ambulatoirinen verenpainemittaus (ABPM) vahvisti hoitopaikassa todetun systolisen ja diastolisen verenpaineen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin antovälin ajan.

Muissa satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa, rinnakkaisryhmillä toteutetuissa monikeskustutkimuksissa yhteensä 1 097 lievää tai vaikeaa verenpainetta sairastavaa potilasta, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 5 mg:lla amlodipiinia, sai Twynsta-valmistetta (40 mg/5 mg tai 80 mg/5 mg) tai amlodipiinia yksinään (5 mg tai 10 mg). 8 viikon hoidon jälkeen kumpikin yhdistelmä oli tilastollisesti merkitsevästi parempi amlodipiinimonoterapian kumpaankin annokseen verrattuna systolisen ja diastolisen verenpaineen alentamisessa (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg vs -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg annoksilla 5 mg ja 10 mg amlodipiinia), ja diastolinen verenpaine saatiin useammin hallintaan kuin monoterapian yhteydessä (56,7 %, 63,8 % annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg vs 42 %, 56,7 % annoksilla 5 mg ja 10 mg amlodipiinia). Turvotusta esiintyi merkittävästi vähemmän annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg verrattuna 10 mg:n amlodipiiniannokseen (4,4 % verrattuna 24,9 %:iin).

Eräässä toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa yhteensä 947 lievää tai vaikeaa verenpainetauti sairastavaa potilasta, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 10 mg:lla amlodipiinia, sai Twynsta-valmistetta (40 mg/10 mg tai 80 mg/10 mg) tai pelkästään amlodipiinia (10 mg). 8 viikon hoidon jälkeen jokainen yhdistelmähoito oli tilastollisesti merkitsevästi parempi amlodipiinimonoterapiaan verrattuna systolisen ja diastolisen verenpaineen alentamisessa (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg annoksilla 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg vs -7,4/-6,5 mmHg annoksella 10 mg amlodipiinia) ja diastolinen verenpaine normalisoitui useammin monoterapiaan verrattuna (63,7 %, 66,5 % annoksilla 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg vs 51,1 % annoksella 10 mg amlodipiinia).

Kahdessa vastaavassa avoimessa pitkäkestoisessa seurantatutkimuksessa seuraavien 6 kuukauden aikana Twynsta-hoidon vaikutus säilyi koko tutkimuksen keston ajan. Lisäksi osoitettiin, ettei verenpaine ollut osalla potilaista riittävästi hallinnassa Twynsta-hoidolla annoksella 40 mg/10 mg, mutta verenpaine aleni edelleen suurentamalla Twynsta-hoidon annokseksi 80 mg/10 mg.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus Twynsta-hoidon yhteydessä oli kliinisen tutkimusohjelman aikana vähäinen, kun vain 12,7 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat perifeerinen edeema ja heitehuimaus, ks. myös kohta 4.8. Raportoidut haittavaikutukset olivat

yhdenmukaisia valmisteen vaikuttavien aineiden telmisartaanin ja amlodipiinin odotettavissa olevan turvallisuusprofiilin kanssa. Uusia tai vaikeampiasteisia haittavaikutuksia ei havaittu. Turvotukseen liittyviä haittavaikutuksia (perifeeristä edeemaa, yleistynyttä edeemaa ja edeemaa) esiintyi yhdenmukaisesti vähemmän Twynsta-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna 10 mg amlodipiinia saaneisiin potilaisiin. Faktoriaalisen koeasetelman mukaisesti toteutetussa tutkimuksessa edeeman esiintyvyys oli 1,3 % Twynsta-annosten 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg yhteydessä, 8,8 % Twynsta-annosten 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg yhteydessä ja 18,4 % 10 mg:n amlodipiiniannosten käytön yhteydessä. Potilailla, joiden verenpaine ei ollut hallinnassa 5 mg:n amlodipiiniannosten käytön yhteydessä, turvotusta esiintyi 4,4 %:lla annoksia 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg saaneista ja 24,9 %:lla 10 mg:n amlodipiiniannoksia saaneista potilaista.

Twynsta-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus oli samankaltainen iästä ja sukupuolesta riippumatta. Vaikutus oli samankaltainen myös diabeetikoilla ja ei-diabeetikoilla.

Twynsta-valmistetta ei ole tutkittu muissa potilasjoukoissa kuin hypertensiopotilailla. Telmisartaania on tutkittu laajassa hoitotulosta selvittävässä tutkimuksessa 25 620 potilaalla, joilla oli suuri kardiovaskulaarinen riski (ONTARGET). Amlodipiinia on tutkittu kroonista stabiilia angina pectorista, vasospastista angina pectorista ja angiografian avulla todettua sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Twynsta-valmisteen käytöstä hypertension hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yhdistelmävalmisteen farmakokinetiikka

Twynsta-valmisteen imeytymisnopeus ja -aste vastaavat erillisinä tabletteina annetun telmisartaanin ja amlodipiinin biologista hyötyosuutta.

Imeytyminen

Telmisartaani imeytyy nopeasti, mutta imeytynyt määrä vaihtelee. Telmisartaanin keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Kun telmisartaani otetaan ruokailun yhteydessä, telmisartaanin plasmapitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan ($AUC_{0-\infty}$) pieneneminen vaihtelee noin 6 %:sta (40 mg:n annos) noin 19 %:iin (160 mg:n annos). Pitoisuus plasmassa on kolmen tunnin kuluttua annon jälkeen samankaltainen riippumatta siitä, onko telmisartaani otettu paastotilassa tai ruokailun yhteydessä.

Suun kautta terapeuttisina annoksina otettu amlodipiini imeytyy hyvin, ja huippupitoisuus saavutetaan veressä 6–12 tunnin kuluessa annoksen ottamisen jälkeen. Absoluuttisen biologisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64–80 %. Ruokailu ei vaikuta amlodipiinin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja alfa-1-happamaan glykoproteiiniin. Vakaan tilan ilmeinen jakautumistilavuus (V_{dss}) on keskimäärin noin 500 l.

Amlodipiinin jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. Hypertensiopotilailla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista on sitoutunut plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla kantayhdisteen glukuronidiksi. Konjugaatilla ei ole osoitettu olevan farmakologista aktiivisuutta.

Amlodipiini metaboloituu laajasti (noin 90 %) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

Telmisartaani osoittaa kaksivaiheista hajoamiskinetiikkaa, jossa eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on > 20 tuntia. Plasman suurimman pitoisuuden ($C_{\max}$) ja, vähemmässä määrin, AUC:n suureneminen eivät ole suhteessa annokseen. Telmisartaanilla ei ole suositellulla annoksella todettu kliinisesti merkittävää kumuloitumista. Naisilla pitoisuudet plasmassa olivat suurempia kuin miehillä, mutta tämä ei vaikuta oleellisesti tehoon.

Suun kautta otettu (ja laskimoon annettu) telmisartaani erittyy lähes yksinomaan ulosteisiin, lähinnä muuttumattomana yhdisteenä. Alle 1 % annoksesta erittyy kumulatiivisesti virtsan mukana. Plasman kokonaispuhdistuma (Cl_{tot}) on suuri (noin 1 000 ml/min) verrattuna verenvirtaukseen maksassa (noin 1 500 ml/min).

Amlodipiini eliminoiduu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika, noin 30–50 tuntia, on yhdenmukainen kerran päivässä tapahtuvan annon kanssa. Plasman vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 7–8 päivän keskeytyksettömän annon jälkeen. Alkuperäisestä amlodipiinistä 10 % ja amlodipiinin metaboliiteista 60 % erittyy virtsaan.

Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

Telmisartaanin AUC-arvon vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttisen tehon heikkenemistä. Annosten ja plasmassa havaittavien pitoisuuksien välillä ei ole lineaarista suhdetta. $C_{\max}$ ja vähäisemmässä määrin AUC suurenevat yli 40 mg:n annoksilla annoksesta riippumattomasti.

Amlodipiinin farmakokinetiikka on lineaarinen.

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Pediatrisista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Sukupuoli

Plasman telmisartaanipitoisuuksissa havaittiin eroja, kun naisilla $C_{\max}$ -arvo oli noin 3 kertaa ja AUC-arvo noin 2 kertaa suurempi kuin miehillä.

Iäkkäät

Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroja nuorten ja iäkkäiden potilaiden välillä. Aika amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa oli samankaltainen iäkkäillä ja nuoremmilla tutkimuspotilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma yleensä vähenee, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen ja eliminaation puoliintumisajan piteneminen.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman telmisartaanipitoisuuden havaittiin kaksinkertaistuneen. Dialyysihoitoa saavilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittiin kuitenkin pienempiä pitoisuuksia plasmassa. Telmisartaani sitoutuu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla lähes täydellisesti plasman proteiineihin eikä sitä voida poistaa dialyysin avulla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaation puoliintumisaika ei muutu. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, että telmisartaanin absoluuttinen hyötyosuus suureni lähes 100 %:iin. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla telmisartaanin eliminaation puoliintumisaika ei muutu. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on vähentynyt, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen noin 40–60 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska telmisartaanin ja amlodipiinin ei-kliiniset toksisuusprofiilit eivät ole päällekkäisiä, toksisuuden ei odoteta lisääntyvän yhdistelmäkäytössä. Tämä on varmistettu subkroonisessa (13 viikkoa kestäneessä) toksisuustutkimuksessa rotilla, joissa tutkittiin telmisartaani- ja amlodipiiniannoksia 3,2/0,8, 10/2,5 ja 40/10 mg/kg.

Tämän yhdistelmävalmisteen vaikuttavien aineosien käytettävissä olevat prekliiniset tiedot esitetään seuraavassa.

Telmisartaani

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa annokset, jotka saavat normotensiivisillä eläimillä aikaan kliinisiin hoitoannoksiin verrattavissa olevan altistuksen, aiheuttivat veren punasoluparametrien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä, munuaisten hemodynamiikan muutoksia (veren ureatyyppi- ja kreatiniinipitoisuuksien suurenemista) sekä suurentuneita seerumin kaliumpitoisuuksia. Koirilla havaittiin munuaistiehyiden laajenemista ja atrofiaa. Rotilla ja koirilla havaittiin myös mahalaukun limakalvovaurioita (eroosiota, haavaumia tai tulehduksia). Nämä farmakologisesti välittyvät haittavaikutukset, jotka olivat tiedossa jo sekä angiotensiinikonvertaasin estäjillä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajilla tehtyjen prekliinisten tutkimusten perusteella, estyivät suun kautta annetulla fysiologisella keittosuolalisällä.

Kummassakin lajissa havaittiin plasman reniiniaktiivisuuden ja munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofian/hyperplasian lisääntymistä. Näillä muutoksilla, jotka ovat myös angiotensiinikonvertaasin estäjien ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien luokkavaikutus, ei näytä olevan kliinistä merkitystä.

Selvää näyttöä teratogeenisesta vaikutuksesta ei havaittu, kuitenkin telmisartaanin toksisilla annostasoilla havaittiin vaikutusta poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen, kuten alentunutta syntymäpainoa ja viivästynyttä silmien avautumista.

In vitro -tutkimuksista ei tullut esiin näyttöä mutageenisuudesta tai oleellisesta klastogeenisesta aktiivisuudesta. Rotilla ja hiirillä ei todettu karsinogeenisuutta.

Amlodipiini

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Suun kautta amlodipiinimaleaattia saaneiden rottien (urokset 64 päivää ja naaraat 14 päivää ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8 kertaa* ihmiselle suositeltu enimmäisannos 10 mg/vrk elimistön pinta-alan [mg/m²] perusteella).

Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan annoksina, jotka olivat verrattavissa ihmisten annokseen (mg/kg), todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeneesi, mutageneesi

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kolloidinen vedetön piidioksidi
Briljanttisininen FCF (E133)
Musta rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Magnesiumstearaatti
Maissitärkkelys
Meglumiini
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K25
Esigelatinoitu tärkkelys (valmistettu maissitärkkelyksestä)
Natriumhydroksidi
Sorbitoli (E 420)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus (PA/Al/PVC/Al) kartonkikotelossa, joka sisältää 14, 28, 56, 98 tablettia, tai perforoitu alumiini/alumiinikerta-annosläpipainopakkaus (PA/Al/PVC/Al), joka sisältää 30 x 1, 90 x 1 tablettia, ja monipakkaus, joka sisältää 360 (4 pakkausta, joissa 90 x 1) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Telmisartaania säilytetään suljetussa läpipainopakkauksessa tablettien kosteutta sitovan ominaisuuden vuoksi. Tabletit otetaan läpipainopakkauksesta juuri ennen annostelua.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. lokakuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. elokuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51–61
59320 Ennigerloh
Saksa

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Ranska

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Ei sovelleta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO - 40 mg/5 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Twynsta 40 mg/5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

360 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN (4 PAKKAUSTA, JOISSA KUSSAKIN 90 X 1 TABLETTIA) ULOMMAINEN ETIKETTI – SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT – 40 mg/5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 40 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 360 (4 pakkausta, joissa kussakin 90 x 1) tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/648/007 (360 (4 pakkausta, joissa kussakin 90 x 1) tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Twynsta 40 mg/5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

360 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN (4 PAKKAUSTA, JOISSA KUSSAKIN 90 X 1 TABLETTIA) KESKIMMÄINEN KARTONKIKOTELO – ILMAN BLUE BOX -TEKSTEJÄ – 40 mg/5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 40 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 tablettia
Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/648/007 (360 (4 pakkausta, joissa kussakin 90 x 1) tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Twynsta 40 mg/5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

7 tabletin läpipainopakkaus - 40 mg/5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 40 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

10 tabletin kerta-annosläpipainopakkaus - 40 mg/5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 40 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO - 40 mg/10 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Twynsta 40 mg/10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

360 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN (4 PAKKAUSTA, JOISSA KUSSAKIN 90 X 1 TABLETTIA) ULOMMAINEN ETIKETTI – SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT – 40 mg/10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 40 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 360 (4 pakkausta, joissa kussakin 90 x 1) tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/648/014 (360 (4 pakkausta, joissa kussakin 90 x 1) tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Twynsta 40 mg/10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

360 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN (4 PAKKAUSTA, JOISSA KUSSAKIN 90 X 1 TABLETTIA) KESKIMMÄINEN KARTONKIKOTELO – ILMAN BLUE BOX -TEKSTEJÄ – 40 mg/10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 40 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 tablettia
Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/648/014 (360 (4 pakkausta, joissa kussakin 90 x 1) tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Twynsta 40 mg/10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

7 tabletin läpipainopakkaus - 40 mg/10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 40 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

10 tabletin kerta-annosläpipainopakkaus - 40 mg/10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 40 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO - 80 mg/5 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Twynsta 80 mg/5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

360 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN (4 PAKKAUSTA, JOISSA KUSSAKIN 90 X 1 TABLETTIA) ULOMMAINEN ETIKETTI – SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT – 80 mg/5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 80 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 360 (4 pakkausta, joissa kussakin 90 x 1) tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakkausta, joissa kussakin 90 x 1) tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Twynsta 80 mg/5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

360 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN (4 PAKKAUSTA, JOISSA KUSSAKIN 90 X 1 TABLETTIA) KESKIMMÄINEN KARTONKIKOTELO – ILMAN BLUE BOX -TEKSTEJÄ – 80 mg/5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 80 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 tablettia
Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakkausta, joissa kussakin 90 x 1) tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Twynsta 80 mg/5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

7 tabletin läpipainopakkaus - 80 mg/5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 80 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

10 tabletin kerta-annosläpipainopakkaus - 80 mg/5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 80 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO - 80 mg/10 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Twynsta 80 mg/10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

360 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN (4 PAKKAUSTA, JOISSA KUSSAKIN 90 X 1 TABLETTIA) ULOMMAINEN ETIKETTI – SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT – 80 mg/10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 80 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 360 (4 pakkausta, joissa kussakin 90 x 1) tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakkausta, joissa kussakin 90 x 1) tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Twynsta 80 mg/10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

360 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN (4 PAKKAUSTA, JOISSA KUSSAKIN 90 X 1 TABLETTIA) KESKIMMÄINEN KARTONKIKOTELO – ILMAN BLUE BOX -TEKSTEJÄ – 80 mg/10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 80 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 tablettia
Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakkausta, joissa kussakin 90 x 1) tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Twynsta 80 mg/10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

7 tabletin läpipainopakkaus - 80 mg/10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 80 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

10 tabletin kerta-annosläpipainopakkaus - 80 mg/10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Twynsta 80 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Twynsta 40 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Twynsta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Twynsta-valmistetta
3. Miten Twynsta-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Twynsta-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Twynsta on ja mihin sitä käytetään

Twynsta-valmiste sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, telmisartaania ja amlodipiiniä. Nämä molemmat lääkeaineet auttavat saamaan korkean verenpaineen hallintaan:

- Telmisartaani kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Angiotensiini II on elimistössä muodostuva aine, joka aiheuttaa verisuonten supistumista, minkä seurauksena verenpaine nousee. Telmisartaani vaikuttaa estämällä angiotensiini II:n vaikutuksia.
- Amlodipiini kuuluu kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttuun lääkeaineryhmään. Amlodipiini estää kalsiumia siirtymästä verisuonten seinämään, jolloin verisuonet eivät voi supistua.

Tämä tarkoittaa, että kumpikin näistä vaikuttavista aineista estää verisuonten supistumista. Tämän seurauksena verisuonten supistumistila vähenee ja verenpaine alenee.

Twynsta-valmistetta käytetään korkean verenpaineen hoitoon

- aikuispotilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä amlodipiinihoidolla
- aikuispotilaille, jotka saavat jo ennestään telmisartaania ja amlodipiiniä erillisinä tabletteina ja jotka haluavat mieluummin ottaa samat lääkeannokset yhtenä tablettina hoidon helpottamiseksi.

Jos korkeaa verenpainetta ei hoideta, se voi vaurioittaa monien elinten verisuonia, mistä aiheutuu potilaalle vakavien seuraamusten, kuten sydänkohtauksen, sydämen tai munuaisten vajaatoiminnan, aivohalvauksen tai sokeutumisen, vaara. Korkea verenpaine ei tavallisesti aiheuta oireita ennen vaurioiden syntymistä. Tämän vuoksi on tärkeää mitata verenpaine säännöllisesti ja tarkistaa, onko se pysynyt normaalin rajoissa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Twynsta-valmistetta

Älä ota Twynsta-valmistetta

- jos olet allerginen telmisartaanille tai amlodipiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen toisille dihydropyridiiniinien ryhmään (yksi kalsiumkanavan salpaajien tyyppi) kuuluville lääkkeille
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta (Twynsta-valmisteen käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana – ks. kohta ”Raskaus”)

- jos sinulla on vaikeita maksan toimintahäiriöitä tai sappiteiden ahtautumista (ongelmia sapen virtauksessa maksasta ja sappirakosta)
- jos sinulla on sydämen ulosvirtauskanavan ahtauma (aorttaläpän ahtauma) tai sydänperäinen sokki (tila, jossa sydän ei kykene pumppaamaan riittävästi verta elimistöön)
- jos sinulla on sydäninfarktin jälkeen ilmaantunut sydämen vajaatoiminta
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Twynsta-valmisteen ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Twynsta-valmistetta, jos sinulla on tai on joskus ollut jokin seuraavista tiloista tai sairauksista:

- munuaissairaus tai munuaisensiirto
- toisen tai kummankin munuaisen verisuonten ahtauma (munuaisvaltimon ahtauma)
- maksasairaus
- sydänvaivoja
- kohonnut aldosteronipitoisuus (mikä aiheuttaa nesteen ja suolan kertymistä elimistöön ja siihen liittyvää veren eri kivennäisaineiden epätasapainoa)
- matala verenpaine (hypotensio), jota esiintyy todennäköisesti silloin, jos elimistösi on kuivunut (liikaa nestettä on poistunut elimistöstä) tai sinulla on suolan puutos nesteenpoistolääkityksen (diureettihoidon), vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena
- kohonnut veren kaliumpitoisuus
- diabetes
- aortan ahtauma (aorttastenoosi)
- sydämeen liittyvää rintakipua myös levossa tai vähäisen rasituksen yhteydessä (epästabiili angina pectoris)
- sydänkohtaus neljän edeltävän viikon aikana.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Twynsta-valmistetta:

- jos käytät mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esim. enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne.), erityisesti jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni
 Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti. Katso myös kohta ”Älä ota Twynsta-valmistetta”.
- jos olet iäkäs, ja jos lääkannostasi on suurennettava.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia Twynsta-valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta Twynsta-valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.

Jos joudut leikkaukseen tai sinut nukutetaan, kerro lääkärille, että käytät Twynsta-valmistetta.

Lapset ja nuoret

Twynsta-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Twynsta

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin. Joissakin tapauksissa sinun saattaa olla syytä lopettaa jonkin lääkkeen käyttö. Tämä koskee erityisesti seuraavassa lueteltujen lääkkeiden käyttöä:

- litiumia sisältävät lääkkeet tietänyttypin masennuksen hoitoon
- veren kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurettavat lääkkeet, kuten kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit (tietänyttypiset nesteenpoistolääkkeet)

- angiotensiini II -reseptorin salpaajat
- ACE:n estäjät tai aliskireeni (katso myös tiedot kohdista ”Älä ota Twynsta-valmistetta” ja ”Varoitukset ja varotoimet”)
- ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (eli NSAID-lääkkeet, kuten asetyylisalisyylihappo tai ibuprofeeni), hepariini, immunosuppressiiviset lääkkeet (esim. siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi-antibiootti
- rifampisiini, erytromysiini, klaritromysiini (antibiootteja)
- mäkikuisma
- dantroleeni (infuusio vakavien kehon lämpötilapoikkeavuuksien hoitoon)
- elimistön immuunivastetta muuntavat lääkkeet (esim. sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi)
- HIV-infektion/AIDSin hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ritonaviiri) tai sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ketokonatsoli)
- diltiatseemi (sydänlääke)
- simvastatiini (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon käytettävä lääke)
- digoksiini.

Twynsta-valmisteen vaikutus voi muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden tavoin heikentyä, jos käytät tulehduskipulääkkeitä (ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä eli NSAID-lääkkeitä, kuten asetyylisalisyylihappoa tai ibuprofeenia) tai kortikosteroideja.

Twynsta saattaa voimistaa verenpainelääkkeiden tai verenpainetta mahdollisesti alentavien lääkkeiden (esim. baklofeenin, amifostiinin, neuroleptien tai masennuslääkkeiden) verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Twynsta ruuan ja juoman kanssa

Alkoholi saattaa alentaa verenpainetta. Seisomaan nousemisen yhteydessä saattaa esiintyä huimausta.

Greippiä ja greippimehua ei saa nauttia Twynsta-hoidon aikana. Greippi ja greippimehu saattavat nostaa joillain potilailla vaikuttavan aineen, amlodipiinin, pitoisuuksia veressä ja siten Twynsta-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus saattaa voimistua.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkäriille, jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Twynsta-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Twynsta-valmisteen sijasta. Twynsta-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Pieniä määriä amlodipiinia on havaittu erittyvän äidinmaitoon.

Kerro lääkäriille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Twynsta-valmisteen käyttöä ei suositella imettävälle äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti, jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt keskosena.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Osalla potilaista saattaa esiintyä haittavaikutuksena esim. pyörtymistä, uneliaisuutta, heitehuimausta tai kiertohuimausta (vertigo) korkean verenpaineen hoidon aikana. Jos sinulla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia, älä aja autoa tai käytä koneita.

Twynsta sisältää sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 168,64 mg sorbitolia per tabletti.

Twynsta sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Twynsta-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on yksi tabletti vuorokaudessa. Pyri ottamaan tabletti joka päivä samaan aikaan vuorokaudesta.

Poista Twynsta-tabletti läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen tabletin ottamista.

Voit ottaa Twynsta-tabletit ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit niellään veden tai muun alkoholittoman juoman kanssa.

Jos maksasi ei toimi normaalisti, tavanomainen annos saa olla enintään yksi 40 mg:n / 5 mg:n tabletti tai yksi 40 mg:n / 10 mg:n tabletti vuorokaudessa.

Jos otat enemmän Twynsta-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin, apteekkiin tai lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikalle. Verenpaineesi saattaa olla matala ja sydämensykkeesi nopea. Hidasta sydämensyketä, heitehuimausta, munuaisten toiminnan heikkenemistä (munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien), huomattavan matalaa verenpainetta, joka saattaa olla pitkäkestoista, mukaan lukien sokki ja kuolema, on myös raportoitu.

Keuhkoihin voi kertyä ylimääräistä nestettä (keuhkopöhö), joka aiheuttaa hengenahdistusta. Tämä vaikutus voi ilmaantua jopa 24-48 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen.

Jos unohdat ottaa Twynsta-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka hoitoa sen jälkeen tavanomaiseen tapaan. Jos et jonakin päivänä ota tablettia, ota seuraavana päivänä normaali annos. **Älä** ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Twynsta-valmisteen oton

On tärkeää, että otat Twynsta-valmistetta joka päivä, kunnes lääkäri antaa toisenlaiset ohjeet. Jos Twynsta-valmisteen vaikutus on mielestäsi liian voimakas tai liian heikko, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa

Sinun pitää ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

Sepsis (kutsutaan usein ”verenmyrkytykseksi”, on koko elimistön vakava infektio, johon liittyy korkea kuume ja olo, että on vakavasti sairas), ihon tai limakalvon nopea turpoaminen (angioedeema); nämä haittavaikutukset ovat harvinaisia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta), mutta ne ovat erittäin vakavia. Potilaiden pitää lopettaa lääkkeen käyttö ja ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä. Jos

näitä haittavaikutuksia ei hoideta, ne voivat olla kuolemaan johtavia. Sepsiksen lisääntyntä esiintymistiheyttä on havaittu vain telmisartaanilla, sitä ei voida kuitenkaan sulkea pois Twynsta-valmisteelta.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Huimaus, nilkkojen turvotus (edeema).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Uneliaisuus, migreeni, päänsärky, käsien tai jalkaterien kihelmöinti tai puutuminen, pyörimisen tunne (vertigo), hidas sydämensyke, sydämentykytys (tietoisuus sydämensykkeestä), matala verenpaine (hypotensio), heitehuimaus seisomaan noustaessa (ortostaattinen hypotensio), punastelu, yskä, mahakipu, ripuli, pahoinvointi, kutina, nivelkipu, lihaskouristukset, lihaskipu, erektiokyvyttömyys, heikkous, rintakipu, väsymys, turvotus (edeema), kohonnut maksaentsyymipitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

Virtsatieinfektio, alakuloisuus (masennus), ahdistuneisuuden tunne, unettomuus, pyörtäminen, hermovaurio käsissä tai jaloissa, heikentynyt tuntoherkkyys, makuaistin poikkeavuudet, vapina, oksentelu, ikenien suureneminen, epämiellyttävä tunne vatsassa, suun kuivuminen, ekseema (ihosairaus), ihon punoitus, ihottuma, selkäkipu, jalkakipu, pakottava virtsaamistarve öisin, huonovointisuus, kohonnut veren virtsahappopitoisuus.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta)

Etenevä keuhkokudoksen arpeutuminen (interstitiaalinen keuhkosairaus [pääasiassa interstitiaalinen keuhkokuume ja eosinofiilinen keuhkokuume])

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt telmisartaanin tai amlodipiinin käytön yhteydessä ja niitä saattaa esiintyä myös Twynsta-valmisteen käytön yhteydessä:

Telmisartaani

Telmisartaania yksinään käyttäneillä potilailla on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Virtsatieinfektiot, ylähengitysteiden infektiot (esim. kurkkukipu, sivuontelotulehdus, nuhakuume), veren punasolujen puutos (anemia), korkea kaliumpitoisuus, hengenahdistus, vatsan turvotus, lisääntynyt hikoilu, munuaisvaurio, äkillinen munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

Tiettyjen veren valkosolujen määrän lisääntyminen (eosinofilia), vähäinen verihiutalemäärä (trombosytopenia), allerginen reaktio (esim. ihottuma, kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kasvojen turpoaminen tai matala verenpaine), matalat veren sokeripitoisuudet (diabeetikot), näön hämärtyminen, nopea sydämensyke, mahavaivat, poikkeava maksan toiminta, nokkosihottuma (urtikaria), lääkeaineihottuma, jännetulehdus, flunssan kaltainen sairaus (esimerkiksi lihassärky, yleinen huonovointisuus), vähentynyt hemoglobiini (veren valkuaisaine), suurentuneet veren kreatiniini- tai kreatiniinifosfokinaasipitoisuudet, matala natriumpitoisuus.

Myyntiluvan saamisen jälkeen epänormaalia maksan toimintaa ja maksan toimintahäiriötä esiintyi useimmissa tapauksissa telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat tulevat kokemaan todennäköisemmin tätä haittavaikutusta.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Suoliston angioedeema: samankaltaisten valmisteiden käytön jälkeen on saatu ilmoituksia suoliston turvotuksesta, joka aiheuttaa oireita, kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia.

Amlodipiini

Amlodipiinia yksinään käyttäneillä potilailla on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Suolentoiminnan muutokset, ripuli, ummetus, näköhäiriöt, kaksoiskuvat, nilkkojen turvotus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Mielialan vaihtelut, näön hämärtyminen, korvien soiminen, hengenahdistus, aivastelu/nenän vuotaminen, hiustenlähtö, epätavallinen mustelmien muodostuminen ja verenvuoto (veren punasoluvaurio), ihon värinmuutos, lisääntynyt hikoilu, virtsaamisvaikeudet, tihentynyt virtsaamistarve etenkin öisin, miesten rintojen suureneminen, kipu, painon nousu, painon lasku.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

Sekavuus.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta)

Valkosolumäärän pieneneminen (leukopenia), vähäinen verihiutalemäärä (trombosytopenia), allergiset reaktiot (esim. ihottuma, kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kasvojen turpoaminen tai matala verenpaine), liiallinen verensokerimäärä, hallitsematonta nykimistä tai nytkähteleviä liikkeitä, sydänkohtaus, epäsäännöllinen sydämensyke, verisuonitulehdus, haimatulehdus, mahalaukun limakalvon tulehdus (gastriitti), maksatulehdus, ihon värin muuttuminen keltaiseksi (ikterus), suurentunut maksaentsyymipitoisuus, johon liittyy keltaisuutta, ihon ja limakalvojen nopea turpoaminen (angioedeema), vaikeat ihoreaktiot, nokkosihottuma (urtikaria), vaikeat allergiset reaktiot, joihin liittyy rakkuloita iholla ja limakalvoilla (kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä), lisääntynyt ihon herkkyys auringonvalolle, lisääntynyt lihasjänteys.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Vaikeat allergiset reaktiot, joihin liittyy rakkuloita iholla ja limakalvoilla (toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Twynsta-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle. Poista Twynsta-tabletti läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen tabletin ottamista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Twynsta sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat telmisartaani ja amlodipiini. Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).
- Muut aineet ovat kolloidinen vedetön piidioksidi, briljanttisininen FCF (E133), musta rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, meglumiini, mikrokiteinen selluloosa, povidoni K25, maissitärkkelyksestä valmistettu esigelatinoitu tärkkelys, natriumhydroksidi (ks. kohta 2), sorbitoli (E420) (ks. kohta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Twynsta 40 mg/5 mg -tabletit ovat sinivalkoisia soikeita kaksikerrostabletteja, joiden pituus on noin 14 mm ja joiden valkoiseen kerrokseen on kaiverrettu valmistekoodi A1 ja yrityksen logo.

Twynsta-tabletteja on saatavana koteloissa, joissa on 14, 28, 56, 98 tablettia alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa tai 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tablettia perforoiduissa alumiini/alumiinikerta-annosläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Saksa

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Twynsta 40 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Twynsta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Twynsta-valmistetta
3. Miten Twynsta-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Twynsta-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Twynsta on ja mihin sitä käytetään

Twynsta-valmiste sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, telmisartaania ja amlodipiiniä. Nämä molemmat lääkeaineet auttavat saamaan korkean verenpaineen hallintaan:

- Telmisartaani kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Angiotensiini II on elimistössä muodostuva aine, joka aiheuttaa verisuonten supistumista, minkä seurauksena verenpaine nousee. Telmisartaani vaikuttaa estämällä angiotensiini II:n vaikutuksia.
- Amlodipiini kuuluu kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttuun lääkeaineryhmään. Amlodipiini estää kalsiumia siirtymästä verisuonten seinämään, jolloin verisuonet eivät voi supistua.

Tämä tarkoittaa, että kumpikin näistä vaikuttavista aineista estää verisuonten supistumista. Tämän seurauksena verisuonten supistumistila vähenee ja verenpaine alenee.

Twynsta-valmistetta käytetään korkean verenpaineen hoitoon

- aikuispotilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä amlodipiinihoidolla
- aikuispotilaille, jotka saavat jo ennestään telmisartaania ja amlodipiiniä erillisinä tabletteina ja jotka haluavat mieluummin ottaa samat lääkeannokset yhtenä tablettina hoidon helpottamiseksi.

Jos korkea verenpainetta ei hoideta, se voi vaurioittaa monien elinten verisuonia, mistä aiheutuu potilaalle vakavien seuraamusten, kuten sydänkohtauksen, sydämen tai munuaisten vajaatoiminnan, aivohalvauksen tai sokeutumisen, vaara. Korkea verenpaine ei tavallisesti aiheuta oireita ennen vaurioiden syntymistä. Tämän vuoksi on tärkeää mitata verenpaine säännöllisesti ja tarkistaa, onko se pysynyt normaalin rajoissa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Twynsta-valmistetta

Älä ota Twynsta-valmistetta

- jos olet allerginen telmisartaanille tai amlodipiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen toisille dihydropyridiiniinien ryhmään (yksi kalsiumkanavan salpaajien tyyppi) kuuluville lääkkeille
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta (Twynsta-valmisteen käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana – ks. kohta ”Raskaus”)

- jos sinulla on vaikeita maksan toimintahäiriöitä tai sappiteiden ahtautumista (ongelmia sapen virtauksessa maksasta ja sappirakosta)
- jos sinulla on sydämen ulosvirtauskanavan ahtauma (aorttaläpän ahtauma) tai sydänperäinen sokki (tila, jossa sydän ei kykene pumppaamaan riittävästi verta elimistöön)
- jos sinulla on sydäninfarktin jälkeen ilmaantunut sydämen vajaatoiminta
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Twynsta-valmisteen ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Twynsta-valmistetta, jos sinulla on tai on joskus ollut jokin seuraavista tiloista tai sairauksista:

- munuaissairaus tai munuaisensiirto
- toisen tai kummankin munuaisen verisuonten ahtauma (munuaisvaltimon ahtauma)
- maksasairaus
- sydänvaivoja
- kohonnut aldosteronipitoisuus (mikä aiheuttaa nesteen ja suolan kertymistä elimistöön ja siihen liittyvää veren eri kivennäisaineiden epätasapainoa)
- matala verenpaine (hypotensio), jota esiintyy todennäköisesti silloin, jos elimistösi on kuivunut (liikaa nestettä on poistunut elimistöstä) tai sinulla on suolan puutos nesteenpoistolääkityksen (diureettihoidon), vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena
- kohonnut veren kaliumpitoisuus
- diabetes
- aortan ahtauma (aorttastenoosi)
- sydämeen liittyvää rintakipua myös levossa tai vähäisen rasituksen yhteydessä (epästabiili angina pectoris)
- sydänkohtaus neljän edeltävän viikon aikana.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Twynsta-valmistetta:

- jos käytät mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esim. enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne.), erityisesti jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni
 Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti. Katso myös kohta ”Älä ota Twynsta-valmistetta”.
- jos olet iäkäs, ja jos lääkannostasi on suurennettava.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia Twynsta-valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta Twynsta-valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.

Jos joudut leikkaukseen tai sinut nukutetaan, kerro lääkärille, että käytät Twynsta-valmistetta.

Lapset ja nuoret

Twynsta-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Twynsta

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin. Joissakin tapauksissa sinun saattaa olla syytä lopettaa jonkin lääkkeen käyttö. Tämä koskee erityisesti seuraavassa lueteltujen lääkkeiden käyttöä:

- litiumia sisältävät lääkkeet tietätyntyyppisen masennuksen hoitoon
- veren kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurettavat lääkkeet, kuten kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit (tietätyntyyppiset nesteenpoistolääkkeet)

- angiotensiini II -reseptorin salpaajat
- ACE:n estäjät tai aliskireeni (katso myös tiedot kohdista ”Älä ota Twynsta-valmistetta” ja ”Varoitukset ja varotoimet”)
- ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (eli NSAID-lääkkeet, kuten asetyylisalisyylihappo tai ibuprofeeni), hepariini, immunosuppressiiviset lääkkeet (esim. siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi-antibiootti
- rifampisiini, erytromysiini, klaritromysiini (antibiootteja)
- mäkikuisma
- dantroleeni (infuusio vakavien kehon lämpötilapoikkeavuuksien hoitoon)
- elimistön immuunivastetta muuntavat lääkkeet (esim. sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi)
- HIV-infektion/AIDSin hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ritonaviiri) tai sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ketokonatsoli)
- diltiatseemi (sydänlääke)
- simvastatiini (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon käytettävä lääke)
- digoksiini.

Twynsta-valmisteen vaikutus voi muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden tavoin heikentyä, jos käytät tulehduskipulääkkeitä (ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä eli NSAID-lääkkeitä, kuten asetyylisalisyylihappoa tai ibuprofeenia) tai kortikosteroideja.

Twynsta saattaa voimistaa verenpainelääkkeiden tai verenpainetta mahdollisesti alentavien lääkkeiden (esim. baklofeenin, amifostiinin, neuroleptien tai masennuslääkkeiden) verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Twynsta ruuan ja juoman kanssa

Alkoholi saattaa alentaa verenpainetta. Seisomaan nousemisen yhteydessä saattaa esiintyä huimausta.

Greippiä ja greippimehua ei saa nauttia Twynsta-hoidon aikana. Greippi ja greippimehu saattavat nostaa joillain potilailla vaikuttavan aineen, amlodipiinin, pitoisuuksia veressä ja siten Twynsta-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus saattaa voimistua.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkäriille, jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Twynsta-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Twynsta-valmisteen sijasta. Twynsta-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Pieniä määriä amlodipiinia on havaittu erittyvän äidinmaitoon.

Kerro lääkäriille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Twynsta-valmisteen käyttöä ei suositella imettävälle äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti, jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt keskosena.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Osalla potilaista saattaa esiintyä haittavaikutuksena esim. pyörtymistä, uneliaisuutta, heitehuimausta tai kiertohuimausta (vertigo) korkean verenpaineen hoidon aikana. Jos sinulla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia, älä aja autoa tai käytä koneita.

Twynsta sisältää sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 168,64 mg sorbitolia per tabletti.

Twynsta sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Twynsta-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on yksi tabletti vuorokaudessa. Pyri ottamaan tabletti joka päivä samaan aikaan vuorokaudesta.

Poista Twynsta-tabletti läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen tabletin ottamista.

Voit ottaa Twynsta-tabletit ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit niellään veden tai muun alkoholittoman juoman kanssa.

Jos maksasi ei toimi normaalisti, tavanomainen annos saa olla enintään yksi 40 mg:n / 5 mg:n tabletti tai yksi 40 mg:n / 10 mg:n tabletti vuorokaudessa.

Jos otat enemmän Twynsta-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin, apteekkiin tai lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikalle. Verenpaineesi saattaa olla matala ja sydämensykkeesi nopea. Hidasta sydämensykeä, heitehuimausta, munuaisten toiminnan heikkenemistä (munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien), huomattavan matalaa verenpainetta, joka saattaa olla pitkäkestoista, mukaan lukien sokki ja kuolema, on myös raportoitu.

Keuhkoihin voi kertyä ylimääräistä nestettä (keuhkopöhö), joka aiheuttaa hengenahdistusta. Tämä vaikutus voi ilmaantua jopa 24-48 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen.

Jos unohdat ottaa Twynsta-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka hoitoa sen jälkeen tavanomaiseen tapaan. Jos et jonakin päivänä ota tablettia, ota seuraavana päivänä normaali annos. **Älä** ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Twynsta-valmisteen oton

On tärkeää, että otat Twynsta-valmistetta joka päivä, kunnes lääkäri antaa toisenlaiset ohjeet. Jos Twynsta-valmisteen vaikutus on mielestäsi liian voimakas tai liian heikko, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa

Sinun pitää ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

Sepsis (kutsutaan usein ”verenmyrkytykseksi”, on koko elimistön vakava infektio, johon liittyy korkea kuume ja olo, että on vakavasti sairas), ihon tai limakalvon nopea turpoaminen (angioedeema); nämä haittavaikutukset ovat harvinaisia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta), mutta ne ovat erittäin vakavia. Potilaiden pitää lopettaa lääkkeen käyttö ja ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä. Jos

näitä haittavaikutuksia ei hoideta, ne voivat olla kuolemaan johtavia. Sepsiksen lisääntyntä esiintymistiheyttä on havaittu vain telmisartaanilla, sitä ei voida kuitenkaan sulkea pois Twynsta-valmisteelta.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Huimaus, nilkkojen turvotus (edeema).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Uneliaisuus, migreeni, päänsärky, käsien tai jalkaterien kihelmöinti tai puutuminen, pyörimisen tunne (vertigo), hidas sydämensyke, sydämentykytys (tietoisuus sydämensykkeestä), matala verenpaine (hypotensio), heitehuimaus seisomaan noustaessa (ortostaattinen hypotensio), punastelu, yskä, mahakipu, ripuli, pahoinvointi, kutina, nivelkipu, lihaskouristukset, lihaskipu, erektiokyvyttömyys, heikkous, rintakipu, väsymys, turvotus (edeema), kohonnut maksaentsyymipitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

Virtsatieinfektio, alakuloisuus (masennus), ahdistuneisuuden tunne, unettomuus, pyörtyminen, hermovaurio käsissä tai jaloissa, heikentynyt tuntoherkkyys, makuaistin poikkeavuudet, vapina, oksentelu, ikenien suureneminen, epämiellyttävä tunne vatsassa, suun kuivuminen, ekseema (ihosairaus), ihon punoitus, ihottuma, selkäkipu, jalkakipu, pakottava virtsaamistarve öisin, huonovointisuus, kohonnut veren virtsahappopitoisuus.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta)

Etenevä keuhkokudoksen arpeutuminen (interstitiaalinen keuhkosairaus [pääasiassa interstitiaalinen keuhkokuume ja eosinofiilinen keuhkokuume])

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt telmisartaanin tai amlodipiinin käytön yhteydessä ja niitä saattaa esiintyä myös Twynsta-valmisteen käytön yhteydessä:

Telmisartaani

Telmisartaania yksinään käyttäneillä potilailla on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Virtsatieinfektiot, ylähengitysteiden infektiot (esim. kurkkukipu, sivuontelotulehdus, nuhakuume), veren punasolujen puutos (anemia), korkea kaliumpitoisuus, hengenahdistus, vatsan turvotus, lisääntynyt hikoilu, munuaisvaurio, äkillinen munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

Tiettyjen veren valkosolujen määrän lisääntyminen (eosinofilia), vähäinen verihiutalemäärä (trombosytopenia), allerginen reaktio (esim. ihottuma, kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kasvojen turpoaminen tai matala verenpaine), matalat veren sokeripitoisuudet (diabeetikot), näön hämärtyminen, nopea sydämensyke, mahavaivat, poikkeava maksan toiminta, nokkosihottuma (urtikaria), lääkeaineihottuma, jännetulehdus, flunssan kaltainen sairaus (esimerkiksi lihassärky, yleinen huonovointisuus), vähentynyt hemoglobiini (veren valkuaisaine), suurentuneet veren kreatiniini- tai kreatiniinifosfokinaasipitoisuudet, matala natriumpitoisuus.

Myyntiluvan saamisen jälkeen epänormaalia maksan toimintaa ja maksan toimintahäiriötä esiintyi useimmissa tapauksissa telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat tulevat kokemaan todennäköisemmin tätä haittavaikutusta.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Suoliston angioedeema: samankaltaisten valmisteiden käytön jälkeen on saatu ilmoituksia suoliston turvotuksesta, joka aiheuttaa oireita, kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia.

Amlodipiini

Amlodipiinia yksinään käyttäneillä potilailla on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Suolentoiminnan muutokset, ripuli, ummetus, näköhäiriöt, kaksoiskuvat, nilkkojen turvotus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Mielialan vaihtelut, näön hämärtyminen, korvien soiminen, hengenahdistus, aivastelu/nenän vuotaminen, hiustenlähtö, epätavallinen mustelmien muodostuminen ja verenvuoto (veren punasoluvaurio), ihon värinmuutos, lisääntynyt hikoilu, virtsaamisvaikeudet, tihtynyt virtsaamistarve etenkin öisin, miesten rintojen suureneminen, kipu, painon nousu, painon lasku.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

Sekavuus.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta)

Valkosolumäärän pieneneminen (leukopenia), vähäinen verihiutalemäärä (trombosytopenia), allergiset reaktiot (esim. ihottuma, kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kasvojen turpoaminen tai matala verenpaine), liiallinen verensokerimäärä, hallitsematonta nykimistä tai nytkähteleviä liikkeitä, sydänkohtaus, epäsäännöllinen sydämensyke, verisuonitulehdus, haimatulehdus, mahalaukun limakalvon tulehdus (gastriitti), maksatulehdus, ihon värin muuttuminen keltaiseksi (ikterus), suurentunut maksaentsyymipitoisuus, johon liittyy keltaisuutta, ihon ja limakalvojen nopea turpoaminen (angioedeema), vaikeat ihoreaktiot, nokkosihottuma (urtikaria), vaikeat allergiset reaktiot, joihin liittyy rakkuloita iholla ja limakalvoilla (kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä), lisääntynyt ihon herkkyys auringonvalolle, lisääntynyt lihasjänteys.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Vaikeat allergiset reaktiot, joihin liittyy rakkuloita iholla ja limakalvoilla (toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Twynsta-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle. Poista Twynsta-tabletti läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen tabletin ottamista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Twynsta sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat telmisartaani ja amlodipiini. Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).
- Muut aineet ovat kolloidinen vedetön piidioksidi, briljanttisininen FCF (E133), musta rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, meglumiini, mikrokiteinen selluloosa, povidoni K25, maissitärkkelyksestä valmistettu esigelatinoitu tärkkelys, natriumhydroksidi (ks. kohta 2), sorbitoli (E420) (ks. kohta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Twynsta 40 mg/10 mg -tabletit ovat sinivalkoisia soikeita kaksikerrostabletteja, joiden pituus on noin 14 mm ja joiden valkoiseen kerrokseen on kaiverrettu valmistekoodi A2 ja yrityksen logo.

Twynsta-tabletteja on saatavana koteloissa, joissa on 14, 28, 56, 98 tablettia alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa tai 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tablettia perforoiduissa alumiini/alumiinikerta-annosläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Saksa

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Twynsta 80 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Twynsta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Twynsta-valmistetta
3. Miten Twynsta-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Twynsta-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Twynsta on ja mihin sitä käytetään

Twynsta-valmiste sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, telmisartaania ja amlodipiiniä. Nämä molemmat lääkeaineet auttavat saamaan korkean verenpaineen hallintaan:

- Telmisartaani kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Angiotensiini II on elimistössä muodostuva aine, joka aiheuttaa verisuonten supistumista, minkä seurauksena verenpaine nousee. Telmisartaani vaikuttaa estämällä angiotensiini II:n vaikutuksia.
- Amlodipiini kuuluu kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttuun lääkeaineryhmään. Amlodipiini estää kalsiumia siirtymästä verisuonten seinämään, jolloin verisuonet eivät voi supistua.

Tämä tarkoittaa, että kumpikin näistä vaikuttavista aineista estää verisuonten supistumista. Tämän seurauksena verisuonten supistumistila vähenee ja verenpaine alenee.

Twynsta-valmistetta käytetään korkean verenpaineen hoitoon

- aikuispotilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä amlodipiinihoidolla
- aikuispotilaille, jotka saavat jo ennestään telmisartaania ja amlodipiiniä erillisinä tabletteina ja jotka haluavat mieluummin ottaa samat lääkeannokset yhtenä tablettina hoidon helpottamiseksi.

Jos korkeaa verenpainetta ei hoideta, se voi vaurioittaa monien elinten verisuonia, mistä aiheutuu potilaalle vakavien seuraamusten, kuten sydänkohtauksen, sydämen tai munuaisten vajaatoiminnan, aivohalvauksen tai sokeutumisen, vaara. Korkea verenpaine ei tavallisesti aiheuta oireita ennen vaurioiden syntymistä. Tämän vuoksi on tärkeää mitata verenpaine säännöllisesti ja tarkistaa, onko se pysynyt normaalin rajoissa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Twynsta-valmistetta

Älä ota Twynsta-valmistetta

- jos olet allerginen telmisartaanille tai amlodipiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen toisille dihydropyridiiniinien ryhmään (yksi kalsiumkanavan salpaajien tyyppi) kuuluville lääkkeille
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta (Twynsta-valmisteen käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana – ks. kohta ”Raskaus”)

- jos sinulla on vaikeita maksan toimintahäiriöitä tai sappiteiden ahtautumista (ongelmia sapen virtauksessa maksasta ja sappirakosta)
- jos sinulla on sydämen ulosvirtauskanavan ahtauma (aorttaläpän ahtauma) tai sydänperäinen sokki (tila, jossa sydän ei kykene pumppaamaan riittävästi verta elimistöön)
- jos sinulla on sydäninfarktin jälkeen ilmaantunut sydämen vajaatoiminta
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Twynsta-valmisteen ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Twynsta-valmistetta, jos sinulla on tai on joskus ollut jokin seuraavista tiloista tai sairauksista:

- munuaissairaus tai munuaisensiirto
- toisen tai kummankin munuaisen verisuonten ahtauma (munuaisvaltimon ahtauma)
- maksasairaus
- sydänvaivoja
- kohonnut aldosteronipitoisuus (mikä aiheuttaa nesteen ja suolan kertymistä elimistöön ja siihen liittyvää veren eri kivennäisaineiden epätasapainoa)
- matala verenpaine (hypotensio), jota esiintyy todennäköisesti silloin, jos elimistösi on kuivunut (liikaa nestettä on poistunut elimistöstä) tai sinulla on suolan puutos nesteenpoistolääkityksen (diureettihoidon), vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena
- kohonnut veren kaliumpitoisuus
- diabetes
- aortan ahtauma (aorttastenoosi)
- sydämeen liittyvää rintakipua myös levossa tai vähäisen rasituksen yhteydessä (epästabiili angina pectoris)
- sydänkohtaus neljän edeltävän viikon aikana.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Twynsta-valmistetta:

- jos käytät mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esim. enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne.), erityisesti jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni
 Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti. Katso myös kohta ”Älä ota Twynsta-valmistetta”.
- jos olet iäkäs, ja jos lääkeannostasi on suurennettava.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia Twynsta-valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta Twynsta-valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.

Jos joudut leikkaukseen tai sinut nukutetaan, kerro lääkärille, että käytät Twynsta-valmistetta.

Lapset ja nuoret

Twynsta-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Twynsta

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin. Joissakin tapauksissa sinun saattaa olla syytä lopettaa jonkin lääkkeen käyttö. Tämä koskee erityisesti seuraavassa lueteltujen lääkkeiden käyttöä:

- litiumia sisältävät lääkkeet tietätyntyyppisen masennuksen hoitoon
- veren kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurettavat lääkkeet, kuten kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit (tietätyntyyppiset nesteenpoistolääkkeet)

- angiotensiini II -reseptorin salpaajat
- ACE:n estäjät tai aliskireeni (katso myös tiedot kohdista ”Älä ota Twynsta-valmistetta” ja ”Varoitukset ja varotoimet”)
- ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (eli NSAID-lääkkeet, kuten asetyylisalisyylihappo tai ibuprofeeni), hepariini, immunosuppressiiviset lääkkeet (esim. siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi-antibiootti
- rifampisiini, erytromysiini, klaritromysiini (antibiootteja)
- mäkikuisma
- dantroleeni (infuusio vakavien kehon lämpötilapoikkeavuuksien hoitoon)
- elimistön immuunivastetta muuntavat lääkkeet (esim. sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi)
- HIV-infektion/AIDSin hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ritonaviiri) tai sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ketokonatsoli)
- diltiatseemi (sydänlääke)
- simvastatiini (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon käytettävä lääke)
- digoksiini.

Twynsta-valmisteen vaikutus voi muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden tavoin heikentyä, jos käytät tulehduskipulääkkeitä (ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä eli NSAID-lääkkeitä, kuten asetyylisalisyylihappoa tai ibuprofeenia) tai kortikosteroideja.

Twynsta saattaa voimistaa verenpainelääkkeiden tai verenpainetta mahdollisesti alentavien lääkkeiden (esim. baklofeenin, amifostiinin, neuroleptien tai masennuslääkkeiden) verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Twynsta ruuan ja juoman kanssa

Alkoholi saattaa alentaa verenpainetta. Seisomaan nousemisen yhteydessä saattaa esiintyä huimausta.

Greippiä ja greippimehua ei saa nauttia Twynsta-hoidon aikana. Greippi ja greippimehu saattavat nostaa joillain potilailla vaikuttavan aineen, amlodipiinin, pitoisuuksia veressä ja siten Twynsta-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus saattaa voimistua.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Twynsta-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Twynsta-valmisteen sijasta. Twynsta-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Pieniä määriä amlodipiinia on havaittu erittyvän äidinmaitoon.

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Twynsta-valmisteen käyttöä ei suositella imettävälle äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti, jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt keskosena.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Osalla potilaista saattaa esiintyä haittavaikutuksena esim. pyörtymistä, uneliaisuutta, heitehuimausta tai kiertohuimausta (vertigo) korkean verenpaineen hoidon aikana. Jos sinulla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia, älä aja autoa tai käytä koneita.

Twynsta sisältää sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 337,28 mg sorbitolia per tabletti.

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi tai jos sinulla on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei pysty hajottamaan fruktoosia, kerro asiasta lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä.

Twynsta sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Twynsta-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi tabletti vuorokaudessa. Pyri ottamaan tabletti joka päivä samaan aikaan vuorokaudesta.

Poista Twynsta-tabletti läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen tabletin ottamista.

Voit ottaa Twynsta-tabletit ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit niellään veden tai muun alkoholittoman juoman kanssa.

Jos maksasi ei toimi normaalisti, tavanomainen annos saa olla enintään yksi 40 mg:n / 5 mg:n tabletti tai yksi 40 mg:n / 10 mg:n tabletti vuorokaudessa.

Jos otat enemmän Twynsta-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin, apteekkiin tai lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikalle. Verenpaineesi saattaa olla matala ja sydämensykkösi nopea. Hidasta sydämensykkettä, heitehuimausta, munuaisten toiminnan heikkenemistä (munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien), huomattavan matalaa verenpainetta, joka saattaa olla pitkäkestoista, mukaan lukien sokki ja kuolema, on myös raportoitu.

Keuhkoihin voi kertyä ylimääräistä nestettä (keuhkopöhö), joka aiheuttaa hengenahdistusta. Tämä vaikutus voi ilmentyä jopa 24-48 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen.

Jos unohdat ottaa Twynsta-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka hoitoa sen jälkeen tavanomaiseen tapaan. Jos et jonakin päivänä ota tablettia, ota seuraavana päivänä normaali annos. **Älä** ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Twynsta-valmisteen oton

On tärkeää, että otat Twynsta-valmistetta joka päivä, kunnes lääkäri antaa toisenlaiset ohjeet. Jos Twynsta-valmisteen vaikutus on mielestäsi liian voimakas tai liian heikko, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa

Sinun pitää ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

Sepsis (kutsutaan usein ”verenmyrkytykseksi”, on koko elimistön vakava infektio, johon liittyy korkea kuume ja olo, että on vakavasti sairas), ihon tai limakalvon nopea turpoaminen (angioedeema); nämä haittavaikutukset ovat harvinaisia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta), mutta ne ovat erittäin vakavia. Potilaiden pitää lopettaa lääkkeen käyttö ja ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä. Jos näitä haittavaikutuksia ei hoideta, ne voivat olla kuolemaan johtavia. Sepsiksen lisääntyneen esiintymistiheyttä on havaittu vain telmisartaanilla, sitä ei voida kuitenkaan sulkea pois Twynsta-valmisteelta.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Huimaus, nilkkojen turvotus (edeema).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Uneliaisuus, migreeni, päänsärky, käsien tai jalkaterien kihelmöinti tai puutuminen, pyörimisen tunne (vertigo), hidas sydämensyke, sydämentykytys (tietoisuus sydämensykkeestä), matala verenpaine (hypotensio), heitehuimaus seisomaan noustaessa (ortostaattinen hypotensio), punastelu, yskä, mahakipu, ripuli, pahoinvointi, kutina, nivelkipu, lihaskouristukset, lihaskipu, erektiokyvyttömyys, heikkous, rintakipu, väsymys, turvotus (edeema), kohonnut maksaentsyymipitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

Virtsatieinfektio, alakuloisuus (masennus), ahdistuneisuuden tunne, unettomuus, pyörtyminen, hermovaurio käsissä tai jaloissa, heikentynyt tuntoherkkyys, makuuain poikkeavuudet, vapina, oksentelu, ikenien suureneminen, epämiellyttävä tunne vatsassa, suun kuivuminen, ekseema (ihosairaus), ihon punoitus, ihottuma, selkäkipu, jalkakipu, pakottava virtsaamistarve öisin, huonovointisuus, kohonnut veren virtsahappopitoisuus.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta)

Etenevä keuhkokudoksen arpeutuminen (interstitiaalinen keuhkosairaus [pääasiassa interstitiaalinen keuhkokuume ja eosinofiilinen keuhkokuume])

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt telmisartaanin tai amlodipiinin käytön yhteydessä ja niitä saattaa esiintyä myös Twynsta-valmisteen käytön yhteydessä:

Telmisartaani

Telmisartaania yksinään käyttäneillä potilailla on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Virtsatieinfektiot, ylähengitysteiden infektiot (esim. kurkkukipu, sivuontelotulehdus, nuhakuume), veren punasolujen puutos (anemia), korkea kaliumpitoisuus, hengenahdistus, vatsan turvotus, lisääntynyt hikoilu, munuaisvaurio, äkillinen munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

Tiettyjen veren valkosolujen määrän lisääntyminen (eosinofilia), vähäinen verihiutale määrä (trombosytopenia), allerginen reaktio (esim. ihottuma, kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kasvojen turpoaminen tai matala verenpaine), matalat veren sokeripitoisuudet (diabeetikot), näön hämärtyminen, nopea sydämensyke, mahavaivat, poikkeava maksan toiminta, nokkosihottuma (urtikaria), lääkeaineihottuma, jännetulehdus, flunssan kaltainen sairaus (esimerkiksi lihassärky, yleinen huonovointisuus), vähentynyt hemoglobiini (veren valkuaisaine), suurentuneet veren kreatiniini- tai kreatiniinifosfokinaasipitoisuudet, matala natriumpitoisuus.

Myyntiluvan saamisen jälkeen epänormaalia maksan toimintaa ja maksan toimintahäiriötä esiintyi useimmissa tapauksissa telmisartaania käyttäneillä japanilaisilla potilailla. Japanilaista alkuperää olevat potilaat tulevat kokemaan todennäköisemmin tätä haittavaikutusta.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Suoliston angioedeema: samankaltaisten valmisteiden käytön jälkeen on saatu ilmoituksia suoliston turvotuksesta, joka aiheuttaa oireita, kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia.

Amlodipiini

Amlodipiinia yksinään käyttäneillä potilailla on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Suolentoiminnan muutokset, ripuli, ummetus, näköhäiriöt, kaksoiskuvat, nilkkojen turvotus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Mielialan vaihtelut, näön hämärtyminen, korvien soiminen, hengenahdistus, aivastelu/nenän vuotaminen, hiustenlähtö, epätavallinen mustelmien muodostuminen ja verenvuoto (veren punasoluvaurio), ihon värinmuutos, lisääntynyt hikoilu, virtsaamisvaikeudet, tihentynyt virtsaamistarve etenkin öisin, miesten rintojen suureneminen, kipu, painon nousu, painon lasku.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

Sekavuus.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta)

Valkosolumäärän pieneneminen (leukopenia), vähäinen verihiutalemäärä (trombosytopenia), allergiset reaktiot (esim. ihottuma, kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kasvojen turpoaminen tai matala verenpaine), liiallinen verensokerimäärä, hallitsematonta nykimistä tai nytkähteleviä liikkeitä, sydänkohtaus, epäsäännöllinen sydämensyke, verisuonitulehdus, haimatulehdus, mahalaukun limakalvon tulehdus (gastriitti), maksatulehdus, ihon värin muuttuminen keltaiseksi (ikterus), suurentunut maksaentsyymipitoisuus, johon liittyy keltaisuutta, ihon ja limakalvojen nopea turpoaminen (angioedeema), vaikeat ihoreaktiot, nokkosihottuma (urtikaria), vaikeat allergiset reaktiot, joihin liittyy rakkuloita iholla ja limakalvoilla (kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä), lisääntynyt ihon herkkyys auringonvalolle, lisääntynyt lihasjänteys.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Vaikeat allergiset reaktiot, joihin liittyy rakkuloita iholla ja limakalvoilla (toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Twynsta-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle. Poista Twynsta-tabletti läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen tabletin ottamista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Twynsta sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat telmisartaani ja amlodipiini. Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).
- Muut aineet ovat kolloidinen vedetön piidioksidi, briljanttisininen FCF (E133), musta rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, meglumiini, mikrokiteinen selluloosa, povidoni K25, maissitärkkelyksestä valmistettu esigelatinoitu tärkkelys, natriumhydroksidi (ks. kohta 2), sorbitoli (E420) (ks. kohta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Twynsta 80 mg/5 mg -tabletit ovat sinivalkoisia soikeita kaksikerrostabletteja, joiden pituus on noin 16 mm ja joiden valkoiseen kerrokseen on kaiverrettu valmistekoodi A3 ja yrityksen logo.

Twynsta-tabletteja on saatavana koteloissa, joissa on 14, 28, 56, 98 tablettia alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa tai 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tablettia perforoiduissa alumiini/alumiinikerta-annosläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Saksa

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Twynsta 80 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Twynsta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Twynsta-valmistetta
3. Miten Twynsta-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Twynsta-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Twynsta on ja mihin sitä käytetään

Twynsta-valmiste sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, telmisartaania ja amlodipiiniä. Nämä molemmat lääkeaineet auttavat saamaan korkean verenpaineen hallintaan:

- Telmisartaani kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Angiotensiini II on elimistössä muodostuva aine, joka aiheuttaa verisuonten supistumista, minkä seurauksena verenpaine nousee. Telmisartaani vaikuttaa estämällä angiotensiini II:n vaikutuksia.
- Amlodipiini kuuluu kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttuun lääkeaineryhmään. Amlodipiini estää kalsiumia siirtymästä verisuonten seinämään, jolloin verisuonet eivät voi supistua.

Tämä tarkoittaa, että kumpikin näistä vaikuttavista aineista estää verisuonten supistumista. Tämän seurauksena verisuonten supistumistila vähenee ja verenpaine alenee.

Twynsta-valmistetta käytetään korkean verenpaineen hoitoon

- aikuispotilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä amlodipiinihoidolla
- aikuispotilaille, jotka saavat jo ennestään telmisartaania ja amlodipiiniä erillisinä tabletteina ja jotka haluavat mieluummin ottaa samat lääkeannokset yhtenä tablettina hoidon helpottamiseksi.

Jos korkea verenpainetta ei hoideta, se voi vaurioittaa monien elinten verisuonia, mistä aiheutuu potilaalle vakavien seuraamusten, kuten sydänkohtauksen, sydämen tai munuaisten vajaatoiminnan, aivohalvauksen tai sokeutumisen, vaara. Korkea verenpaine ei tavallisesti aiheuta oireita ennen vaurioiden syntymistä. Tämän vuoksi on tärkeää mitata verenpaine säännöllisesti ja tarkistaa, onko se pysynyt normaalin rajoissa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Twynsta-valmistetta

Älä ota Twynsta-valmistetta

- jos olet allerginen telmisartaanille tai amlodipiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen toisille dihydropyridiiniinien ryhmään (yksi kalsiumkanavan salpaajien tyyppi) kuuluville lääkkeille
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta (Twynsta-valmisteen käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana – ks. kohta ”Raskaus”)

- jos sinulla on vaikeita maksan toimintahäiriöitä tai sappiteiden ahtautumista (ongelmia sapen virtauksessa maksasta ja sappirakosta)
- jos sinulla on sydämen ulosvirtauskanavan ahtauma (aorttaläpän ahtauma) tai sydänperäinen sokki (tila, jossa sydän ei kykene pumppaamaan riittävästi verta elimistöön)
- jos sinulla on sydäninfarktin jälkeen ilmaantunut sydämen vajaatoiminta
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Twynsta-valmisteen ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Twynsta-valmistetta, jos sinulla on tai on joskus ollut jokin seuraavista tiloista tai sairauksista:

- munuaissairaus tai munuaisensiirto
- toisen tai kummankin munuaisen verisuonten ahtauma (munuaisvaltimon ahtauma)
- maksasairaus
- sydänvaivoja
- kohonnut aldosteronipitoisuus (mikä aiheuttaa nesteen ja suolan kertymistä elimistöön ja siihen liittyvää veren eri kivennäisaineiden epätasapainoa)
- matala verenpaine (hypotensio), jota esiintyy todennäköisesti silloin, jos elimistösi on kuivunut (liikaa nestettä on poistunut elimistöstä) tai sinulla on suolan puutos nesteenpoistolääkityksen (diureettihoidon), vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena
- kohonnut veren kaliumpitoisuus
- diabetes
- aortan ahtauma (aorttastenoosi)
- sydämeen liittyvää rintakipua myös levossa tai vähäisen rasituksen yhteydessä (epästabiili angina pectoris)
- sydänkohtaus neljän edeltävän viikon aikana.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Twynsta-valmistetta:

- jos käytät mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esim. enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne.), erityisesti jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni
 Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti. Katso myös kohta ”Älä ota Twynsta-valmistetta”.
- jos olet iäkäs, ja jos lääkeannostasi on suurennettava.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia Twynsta-valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta Twynsta-valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.

Jos joudut leikkaukseen tai sinut nukutetaan, kerro lääkärille, että käytät Twynsta-valmistetta.

Lapset ja nuoret

Twynsta-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Twynsta

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin. Joissakin tapauksissa sinun saattaa olla syytä lopettaa jonkin lääkkeen käyttö. Tämä koskee erityisesti seuraavassa lueteltujen lääkkeiden käyttöä:

- litiumia sisältävät lääkkeet tietätyntyyppisen masennuksen hoitoon
- veren kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurettavat lääkkeet, kuten kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit (tietätyntyyppiset nesteenpoistolääkkeet)

- angiotensiini II -reseptorin salpaajat
- ACE:n estäjät tai aliskireeni (katso myös tiedot kohdista ”Älä ota Twynsta-valmistetta” ja ”Varoitukset ja varotoimet”)
- ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (eli NSAID-lääkkeet, kuten asetyylisalisyylihappo tai ibuprofeeni), hepariini, immunosuppressiiviset lääkkeet (esim. siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi-antibiootti
- rifampisiini, erytromysiini, klaritromysiini (antibiootteja)
- mäkikuisma
- dantroleeni (infuusio vakavien kehon lämpötilapoikkeavuuksien hoitoon)
- elimistön immuunivastetta muuntavat lääkkeet (esim. sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi)
- HIV-infektion/AIDSin hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ritonaviiri) tai sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ketokonatsoli)
- diltiatseemi (sydänlääke)
- simvastatiini (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon käytettävä lääke)
- digoksiini.

Twynsta-valmisteen vaikutus voi muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden tavoin heikentyä, jos käytät tulehduskipulääkkeitä (ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä eli NSAID-lääkkeitä, kuten asetyylisalisyylihappoa tai ibuprofeenia) tai kortikosteroideja.

Twynsta saattaa voimistaa verenpainelääkkeiden tai verenpainetta mahdollisesti alentavien lääkkeiden (esim. baklofeenin, amifostiinin, neuroleptien tai masennuslääkkeiden) verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Twynsta ruuan ja juoman kanssa

Alkoholi saattaa alentaa verenpainetta. Seisomaan nousemisen yhteydessä saattaa esiintyä huimausta.

Greippiä ja greippimehua ei saa nauttia Twynsta-hoidon aikana. Greippi ja greippimehu saattavat nostaa joillain potilailla vaikuttavan aineen, amlodipiinin, pitoisuuksia veressä ja siten Twynsta-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus saattaa voimistua.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkäriille, jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Twynsta-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Twynsta-valmisteen sijasta. Twynsta-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Pieniä määriä amlodipiinia on havaittu erittyvän äidinmaitoon.

Kerro lääkäriille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Twynsta-valmisteen käyttöä ei suositella imettävälle äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti, jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt keskosena.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Osalla potilaista saattaa esiintyä haittavaikutuksena esim. pyörtymistä, uneliaisuutta, heitehuimausta tai kiertohuimausta (vertigo) korkean verenpaineen hoidon aikana. Jos sinulla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia, älä aja autoa tai käytä koneita.

Twynsta sisältää sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 337,28 mg sorbitolia per tabletti.

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi tai jos sinulla on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei pysty hajottamaan fruktoosia, kerro asiasta lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä.

Twynsta sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Twynsta-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi tabletti vuorokaudessa. Pyri ottamaan tabletti joka päivä samaan aikaan vuorokaudesta.

Poista Twynsta-tabletti läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen tabletin ottamista.

Voit ottaa Twynsta-tabletit ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit niellään veden tai muun alkoholittoman juoman kanssa.

Jos maksasi ei toimi normaalisti, tavanomainen annos saa olla enintään yksi 40 mg:n / 5 mg:n tabletti tai yksi 40 mg:n / 10 mg:n tabletti vuorokaudessa.

Jos otat enemmän Twynsta-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin, apteekkiin tai lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikalle. Verenpaineesi saattaa olla matala ja sydämensykkösi nopea. Hidasta sydämensykkettä, heitehuimausta, munuaisten toiminnan heikkenemistä (munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien), huomattavan matalaa verenpainetta, joka saattaa olla pitkäkestoista, mukaan lukien sokki ja kuolema, on myös raportoitu.

Keuhkoihin voi kertyä ylimääräistä nestettä (keuhkopöhö), joka aiheuttaa hengenahdistusta. Tämä vaikutus voi ilmentyä jopa 24-48 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen.

Jos unohdat ottaa Twynsta-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka hoitoa sen jälkeen tavanomaiseen tapaan. Jos et jonakin päivänä ota tablettia, ota seuraavana päivänä normaali annos. **Älä** ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Twynsta-valmisteen oton

On tärkeää, että otat Twynsta-valmistetta joka päivä, kunnes lääkäri antaa toisenlaiset ohjeet. Jos Twynsta-valmisteen vaikutus on mielestäsi liian voimakas tai liian heikko, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa

Sinun pitää ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

Sepsis (kutsutaan usein ”verenmyrkytykseksi”, on koko elimistön vakava infektio, johon liittyy korkea kuume ja olo, että on vakavasti sairas), ihon tai limakalvon nopea turpoaminen (angioedeema); nämä haittavaikutukset ovat harvinaisia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta), mutta ne ovat erittäin vakavia. Potilaiden pitää lopettaa lääkkeen käyttö ja ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä. Jos näitä haittavaikutuksia ei hoideta, ne voivat olla kuolemaan johtavia. Sepsiksen lisääntyneen esiintymistiheyttä on havaittu vain telmisartaanilla, sitä ei voida kuitenkaan sulkea pois Twynsta-valmisteelta.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Huimaus, nilkkojen turvotus (edeema).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Uneliaisuus, migreeni, päänsärky, käsien tai jalkaterien kihelmöinti tai puutuminen, pyörimisen tunne (vertigo), hidas sydämensyke, sydämentykytys (tietoisuus sydämensykkeestä), matala verenpaine (hypotensio), heitehuimaus seisomaan noustaessa (ortostaattinen hypotensio), punastelu, yskä, mahakipu, ripuli, pahoinvointi, kutina, nivelkipu, lihaskouristukset, lihaskipu, erektiokyvyttömyys, heikkous, rintakipu, väsymys, turvotus (edeema), kohonnut maksaentsyymipitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

Virtsatieinfektio, alakuloisuus (masennus), ahdistuneisuuden tunne, unettomuus, pyörtyminen, hermovaurio käsissä tai jaloissa, heikentynyt tuntoherkkyys, makuuain poikkeavuudet, vapina, oksentelu, ikenien suureneminen, epämiellyttävä tunne vatsassa, suun kuivuminen, ekseema (ihosairaus), ihon punoitus, ihottuma, selkäkipu, jalkakipu, pakottava virtsaamistarve öisin, huonovointisuus, kohonnut veren virtsahappopitoisuus.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta)

Etenevä keuhkokudoksen arpeutuminen (interstitiaalinen keuhkosairaus [pääasiassa interstitiaalinen keuhkokuume ja eosinofiilinen keuhkokuume])

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt telmisartaanin tai amlodipiinin käytön yhteydessä ja niitä saattaa esiintyä myös Twynsta-valmisteen käytön yhteydessä:

Telmisartaani

Telmisartaania yksinään käyttäneillä potilailla on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Virtsatieinfektiot, ylähengitysteiden infektiot (esim. kurkkukipu, sivuontelotulehdus, nuhakuume), veren punasolujen puutos (anemia), korkea kaliumpitoisuus, hengenahdistus, vatsan turvotus, lisääntynyt hikoilu, munuaisvaurio, äkillinen munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

Tiettyjen veren valkosolujen määrän lisääntyminen (eosinofilia), vähäinen verihiutale määrä (trombosytopenia), allerginen reaktio (esim. ihottuma, kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kasvojen turpoaminen tai matala verenpaine), matalat veren sokeripitoisuudet (diabeetikot), näön hämärtyminen, nopea sydämensyke, mahavaivat, poikkeava maksan toiminta, nokkosihottuma (urtikaria), lääkeaineihottuma, jännetulehdus, flunssan kaltainen sairaus (esimerkiksi lihassärky, yleinen huonovointisuus), vähentynyt hemoglobiini (veren valkuaisaine), suurentuneet veren kreatiniini- tai kreatiniinifosfokinaasipitoisuudet, matala natriumpitoisuus.

Myyntiluvan saamisen jälkeen epänormaalia maksan toimintaa ja maksan toimintahäiriötä esiintyi useimmissa tapauksissa telmisartaania käyttäneillä japanilaisilla potilailla. Japanilaista alkuperää olevat potilaat tulevat kokemaan todennäköisemmin tätä haittavaikutusta.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Suoliston angioedeema: samankaltaisten valmisteiden käytön jälkeen on saatu ilmoituksia suoliston turvotuksesta, joka aiheuttaa oireita, kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia.

Amlodipiini

Amlodipiinia yksinään käyttäneillä potilailla on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Suolentoiminnan muutokset, ripuli, ummetus, näköhäiriöt, kaksoiskuvat, nilkkojen turvotus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Mielialan vaihtelut, näön hämärtäminen, korvien soiminen, hengenahdistus, aivastelu/nenän vuotaminen, hiustenlähtö, epätavallinen mustelmien muodostuminen ja verenvuoto (veren punasoluvaurio), ihon värinmuutos, lisääntynyt hikoilu, virtsaamisvaikeudet, tihentynyt virtsaamistarve etenkin öisin, miesten rintojen suureneminen, kipu, painon nousu, painon lasku.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

Sekavuus.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta)

Valkosolumäärän pieneneminen (leukopenia), vähäinen verihiutalemäärä (trombosytopenia), allergiset reaktiot (esim. ihottuma, kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kasvojen turpoaminen tai matala verenpaine), liiallinen verensokerimäärä, hallitsematonta nykimistä tai nytkähteleviä liikkeitä, sydänkohtaus, epäsäännöllinen sydämensyke, verisuonitulehdus, haimatulehdus, mahalaukun limakalvon tulehdus (gastriitti), maksatulehdus, ihon värin muuttuminen keltaiseksi (ikterus), suurentunut maksaentsyymipitoisuus, johon liittyy keltaisuutta, ihon ja limakalvojen nopea turpoaminen (angioedeema), vaikeat ihoreaktiot, nokkosihottuma (urtikaria), vaikeat allergiset reaktiot, joihin liittyy rakkuloita iholla ja limakalvoilla (kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä), lisääntynyt ihon herkkyys auringonvalolle, lisääntynyt lihasjänteys.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Vaikeat allergiset reaktiot, joihin liittyy rakkuloita iholla ja limakalvoilla (toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Twynsta-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle. Poista Twynsta-tabletti läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen tabletin ottamista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Twynsta sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat telmisartaani ja amlodipiini. Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).
- Muut aineet ovat kolloidinen vedetön piidioksidi, briljanttisininen FCF (E133), musta rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, meglumiini, mikrokiteinen selluloosa, povidoni K25, maissitärkkelyksestä valmistettu esigelatinoitu tärkkelys, natriumhydroksidi (ks. kohta 2), sorbitoli (E420) (ks. kohta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Twynsta 80 mg/10 mg -tabletit ovat sinivalkoisia soikeita kaksikerrostabletteja, joiden pituus on noin 16 mm ja joiden valkoiseen kerrokseen on kaiverrettu valmistekoodi A4 ja yrityksen logo.

Twynsta-tabletteja on saatavana koteloissa, joissa on 14, 28, 56, 98 tablettia alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa tai 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tablettia perforoiduissa alumiini/alumiinikerta-annosläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Saksa

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>