1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Twynsta® 80 mg/5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 80 mg telmisartan en 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

Hulpstof(fen) met bekend effect
Elke tablet bevat 337,28 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Blauw-witte ovaalvormige tweelaagse tabletten van ongeveer 16 mm lang met daarin gegraveerd de productcode A3 en het bedrijfslogo op de witte laag.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen:

Bijkomende therapie
Twynsta 80 mg/5 mg is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen van wie de bloeddruk onvoldoende kan worden gereguleerd met Twynsta 40 mg/5 mg.

Vervangingstherapie
Volwassen patiënten die telmisartan en amlodipine krijgen als afzonderlijke tabletten kunnen in plaats daarvan Twynsta-tabletten krijgen met dezelfde componentdoses.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De aanbevolen dosering van dit geneesmiddel is één tablet per dag.

De maximum aanbevolen dosering is één tablet van 80 mg telmisartan/10 mg amlodipine per dag. Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor langdurige behandeling.

Toediening van amlodipine samen met grapefruit/pompelmoes of grapefruit-/pompelmoessap wordt niet aanbevolen, omdat de biologische beschikbaarheid bij sommige patiënten kan toenemen wat kan leiden tot een toename in het bloeddrukverlagende effect (zie rubriek 4.5).

Bijkomende therapie
Twynsta 80 mg/5 mg kan worden toegediend bij patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende kan worden gereguleerd met Twynsta 40 mg/5 mg.

Individuele dosistitratie met de componenten (amlodipine en telmisartan) wordt aanbevolen vóór verandering naar de vaste dosiscombinatie. In klinisch geschikte gevallen kan een directe verandering van monotherapie naar de vaste dosiscombinatietherapie worden overwogen.

Patiënten die met 10 mg amlodipine worden behandeld en dosisbeperkende bijwerkingen zoals oedeem krijgen, kunnen worden overgezet op Twynsta 40 mg/5 mg eenmaal daags, waardoor de dosis amlodipine wordt verlaagd zonder dat de algehele verwachte antihypertensieve respons afneemt.

Vervangingstherapie
Patiënten die telmisartan en amlodipine in aparte tabletten krijgen, kunnen in plaats daarvan Twynsta-tabletten krijgen die dezelfde componentdoses in één eenmaal daagse tablet bevatten.

Ouderen (> 65 jaar)
Aanpassing van de dosering is bij oudere patiënten niet nodig. Er is weinig informatie beschikbaar over gebruik bij zeer oude patiënten.
Bij ouderen worden normale dosisregimes van amlodipine aanbevolen, maar verhogen van de dosis dient met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie
Er is beperkte ervaring beschikbaar bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of hemodialyse. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij gebruik van telmisartan/amlodipine bij dergelijke patiënten omdat amlodipine niet dialyseerbaar is en telmisartan niet uit het bloed wordt verwijderd door hemofiltratie en niet dialyseerbaar is (zie ook rubriek 4.4).
Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Leverinsufficiëntie
Twynsta is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).
Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie dient telmisartan/amlodipine met voorzichtigheid te worden toegediend. Bij telmisartan mag de dosering niet meer dan 40 mg eenmaal daags zijn (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van telmisartan/amlodipine bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
Twynsta kan al dan niet met voedsel worden ingenomen. Het wordt aanbevolen om Twynsta met wat vloeistof in te nemen.
Twynsta moet in de gesloten blisterverpakking bewaard worden vanwege de hygroscopische eigenschap van de tabletten. De tabletten mogen pas kort voor toediening uit de blisterverpakking worden genomen (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor dihydropyridinederivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6)
- Galwegobstructies en ernstige leverinsufficiëntie
- Shock (waaronder cardiogene shock)
- Obstructie van de uitstroom van de linkerventrikel (bv. hoge graad aortastenose)
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct

Het gelijktijdig gebruik van telmisartan/amlodipine met aliskirenbevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (zie rubriek 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschap
Therapie met angiotensine-II-receptorblokkers dient niet te worden gestart tijdens de zwangerschap. Behalve wanneer het voortzetten van de behandeling met angiotensine-II-receptorblokkers als essentieel wordt beschouwd, moeten patiënten die van plan zijn zwanger te worden, worden overgezet op andere antihypertensieve behandelingen die een vastgesteld veiligheidsprofiel hebben voor gebruik tijdens de zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met angiotensine-II-receptorblokkers direct worden gestopt en moet, indien van toepassing, een andere behandeling worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Leverinsufficiëntie
Telmisartan wordt voornamelijk uitgescheiden via de gal. Het is te verwachten dat patiënten met galwegobstructies of leverinsufficiëntie een verminderde klaring hebben.
De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er zijn geen dosisaanbevelingen vastgesteld. Daarom moet amlodipine geïnitieerd worden aan de onderkant van het doseringsbereik en met voorzichtigheid worden toegediend, zowel bij het begin van de behandeling als tijdens het verhogen van de dosis.
Telmisartan/amlodipine dient derhalve bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Renovasculaire hypertensie
Er bestaat een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale renale arteriestenose of stenose van de arterie van één enkele functionerende nier worden behandeld met geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) beïnvloeden.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie
Wanneer telmisartan/amlodipine bij patiënten met een verminderde nierfunctie wordt gebruikt, wordt een periodieke controle van de serumconcentratie kalium en creatinine aanbevolen. Er is geen ervaring met de toediening van telmisartan/amlodipine bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan. Amlodipine is niet dialyseerbaar en telmisartan wordt niet uit het bloed verwijderd door hemofiltratie en is niet dialyseerbaar.

Patiënten met volume- en/of natriumdepletie
Symptomatische hypotensie, met name na de eerste dosis, kan voorkomen bij patiënten die een volume- en/of natriumdepletie hebben door bv. therapie met een sterk werkzaam diureticum, een zoutarm dieet, diarree of braken. Dergelijke aandoeningen dienen vóór toediening van telmisartan gecorrigeerd te worden. Als bij gebruik van telmisartan/amlodipine hypotensie optreedt, dient de patiënt in rugligging te worden gelegd en, indien nodig, via intraveneuze infusie een normale zoutoplossing toegediend te krijgen. De behandeling kan worden voortgezet zodra de bloeddruk is gestabiliseerd.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)
Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5 en 5.1).
Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.
ACE-remmers en angiotensine-II-receptorblokkers dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt door patiënten met diabetische nefropathie.

Overige aandoeningen met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem
Bij patiënten van wie de vaattonus en nierfunctie voornamelijk afhankelijk zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of onderliggende nierziekte, waaronder stenose van de nierarterie), is behandeling met geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden geassocieerd met acute hypotensie, hyperazotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen (zie rubriek 4.8).

Primair aldosteronisme
Patiënten met primair aldosteronisme zullen doorgaans niet reageren op antihypertensiva die hun werking uitoefenen door remming van het renine-angiotensinesysteem. Derhalve wordt het gebruik van telmisartan niet aanbevolen.

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofe cardiomyopathie
Zoals bij andere vasodilatatoren is voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisklepstenose, of obstructieve hypertrofe cardiomyopathie.

Instabiele angina pectoris, acuut myocardinfarct
Er zijn geen gegevens ter onderbouwing van het gebruik van telmisartan/amlodipine bij instabiele angina pectoris en tijdens of binnen één maand na een myocardinfarct.

Patiënten met hartfalen
In een placebogecontroleerd langetermijnonderzoek naar amlodipine bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV) was de gemelde incidentie van longoedeem hoger in de groep die werd behandeld met amlodipine dan in de placebogroep (zie rubriek 5.1). Daarom moeten patiënten met hartfalen met voorzichtigheid worden behandeld.
Calciumkanaalblokkers, inclusief amlodipine, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, vanwege een verhoogd risico op toekomstige cardiovasculaire voorvallen en sterfte.

Diabetische patiënten behandeld met insuline of antidiabetica
Bij deze patiënten kan hypoglykemie voorkomen tijdens de behandeling met telmisartan. Daarom moet worden overwogen om bij deze patiënten de bloedglucose goed in de gaten te houden; indien geïndiceerd, kan een aanpassing van de dosering van insuline of antidiabetica noodzakelijk zijn.

Hyperkaliëmie
Het gebruik van geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, kan hyperkaliëmie veroorzaken. Hyperkaliëmie kan fataal zijn bij ouderen, bij patiënten met nierinsufficiëntie, bij diabetici, bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met andere geneesmiddelen die de kaliumconcentratie kunnen verhogen en/of bij patiënten met bijkomende aandoeningen.

Voordat het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden wordt overwogen, moet een risico-batenanalyse worden uitgevoerd.
De belangrijkste risicofactoren voor hyperkaliëmie waarmee rekening gehouden moet worden, zijn:

- Diabetes mellitus, nierinsufficiëntie, leeftijd (> 70 jaar)
- Combinatie met één of meer andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden en/of kaliumsupplementen. Geneesmiddelen of therapeutische groepen van geneesmiddelen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken, zijn zoutvervangers die kalium bevatten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's, inclusief selectieve COX-2-remmers), heparine, immunosuppressiva (ciclosporine of tacrolimus) en trimethoprim.
- Bijkomende aandoeningen, met name dehydratatie, acute decompensatio cordis, metabole acidose, verslechtering van de nierfunctie, plotselinge verslechtering van de toestand van de nieren (bv. infectieuze aandoeningen), celafbraak (bv. acute ledemaatischemie, rabdomyolyse, uitgebreid letsel).

Serumkalium dient nauwlettend te worden gecontroleerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.5).

Oudere patiënten
Bij oudere patiënten is voorzichtigheid geboden bij het verhogen van de dosis amlodipine (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Sorbitol
Dit geneesmiddel bevat 337,28 mg sorbitol per tablet.
Sorbitol is een bron van fructose. Twynsta wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met erfelijke fructose-intolerantie.

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Ischemische hartaandoening
Zoals geldt voor alle antihypertensiva, kan een overmatige afname van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiomyopathie of ischemische cardiovasculaire aandoeningen resulteren in een myocardinfarct of beroerte.

Intestinaal angio-oedeem
Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorblokkers (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorblokkers. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van telmisartan worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij klinische onderzoeken zijn geen interacties tussen de twee componenten van deze vaste dosiscombinaties waargenomen.

Interacties in verband met de combinatie
Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

In overweging nemen bij gelijktijdig gebruik
Andere antihypertensiva
Het bloeddrukverlagende effect van telmisartan/amlodipine kan worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva.

Geneesmiddelen met bloeddrukverlagend potentieel
Op basis van hun farmacologische eigenschappen is te verwachten dat de volgende geneesmiddelen de hypotensieve effecten van alle antihypertensiva inclusief dit geneesmiddel kunnen potentiëren, bv. baclofen, amifostine, neuroleptica of antidepressiva. Verder kan orthostatische hypotensie worden verergerd door alcohol.

Corticosteroïden (systemische route)
Afname van het antihypertensieve effect.

Interacties in verband met telmisartan
Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen
Kaliumsparende diuretica of kaliumsupplementen
Angiotensine-II-receptorblokkers, zoals telmisartan, verminderen diureticageïnduceerd kaliumverlies. Kaliumsparende diuretica, zoals spironolacton, eplerenon, triamtereen of amiloride, kaliumsupplementen, of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen leiden tot een significante verhoging van het serumkalium. Indien gelijktijdig gebruik geïndiceerd is vanwege aangetoonde hypokaliëmie, is voorzichtigheid geboden en moet het serumkalium frequent worden gecontroleerd.

Lithium
Er is melding gemaakt van een reversibele stijging van de serumlithiumconcentratie en -toxiciteit tijdens gelijktijdig gebruik van lithium en angiotensine-converterend-enzymremmers (ACE-remmers), en angiotensine-II-receptorblokkers, waaronder telmisartan. Als gebruik van de combinatie nodig blijkt, wordt aanbevolen de serumlithiumconcentratie nauwlettend te controleren.

Andere antihypertensiva die werken op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)
De gegevens uit klinische onderzoeken laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen, zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen), in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.1).

Pas op bij gelijktijdig gebruik
Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen
NSAID's (te weten: acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire dosisregimes, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kunnen het antihypertensieve effect van angiotensine-II-receptorblokkers verminderen.
Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie), kan

het gelijktijdig toedienen van angiotensine-II-receptorblokkers en geneesmiddelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, wat meestal omkeerbaar is. Daarom dient de combinatie voorzichtig te worden toegepast, met name bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het monitoren van de nierfunctie na aanvang van de gelijktijdige therapie, en vervolgens periodiek, dient overwogen te worden.

Ramipril
Bij één onderzoek leidde gelijktijdige toediening van telmisartan en ramipril tot een toename van maximaal 2,5 maal de AUC_{0-24} en C_{max} van ramipril en ramiprilat. De klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend.

In overweging nemen bij gelijktijdig gebruik
Digoxine
Wanneer telmisartan gelijktijdig werd toegediend met digoxine, werd een mediane toename van de piekplasmaconcentratie (49%) en dalconcentratie (20%) van digoxine waargenomen. Bij het initiëren, het aanpassen en het stoppen van telmisartan dient de digoxinespiegel gecontroleerd te worden, om de spiegel binnen het therapeutisch bereik te houden.

Interacties in verband met amlodipine
Pas op bij gelijktijdig gebruik
CYP3A4-remmers
Gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden, zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen met als gevolg een verhoogd risico op hypotensie. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

CYP3A4-inducerende stoffen
Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en moet een dosisaanpassing worden overwogen zowel tijdens als na gelijktijdig gebruik van medicatie, in het bijzonder met krachtige CYP3A4-inductoren (bv. rifampicine, *hypericum perforatum*).

Dantroleen (infusie)
Bij dieren worden letaal *ventrikelfibrilleren* en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Vanwege het risico op hyperkaliëmie wordt aanbevolen om gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers, zoals amlodipine, te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Grapefruit/pompelmoes en grapefruit-/pompelmoessap
Toediening van amlodipine samen met grapefruit/pompelmoes of grapefruitsap/pompelmoessap wordt niet aanbevolen, omdat bij sommige patiënten de biologische beschikbaarheid hierdoor kan toenemen, hetgeen versterkte bloeddrukverlagende effecten tot gevolg kan hebben.

In overweging nemen bij gelijktijdig gebruik
Tacrolimus
Bij gelijktijdige toediening met amlodipine is er een risico op een toename van bloedwaarden van tacrolimus. De farmacokinetische werking van deze interactie is echter niet helemaal duidelijk. Om toxiciteit van tacrolimus te voorkomen, dienen bij toediening van amlodipine bij patiënten die behandeld worden met tacrolimus de bloedwaarden van tacrolimus gecontroleerd te worden. Indien nodig dient de dosis van tacrolimus te worden aangepast.

Ciclosporine
Er is geen onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met ciclosporine en amlodipine bij gezonde vrijwilligers of andere populaties, met uitzondering van patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan. Bij deze groep is een toename in de variabiliteit van de dalconcentratie van ciclosporine waargenomen (gemiddeld 0%-40%). Controleren van de ciclosporinewaarden bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan en die amlodipine krijgen, moet overwogen worden en, indien nodig, dient de dosis van ciclosporine te worden aangepast.

Remmers van 'mammalian target of rapamycin' (mTOR)
mTOR-remmers, zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus, zijn CYP3A-substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A-remmer. Bij gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers kan amlodipine de blootstelling aan mTOR-remmers verhogen.

Simvastatine
Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine resulteerde in een toename van 77% aan de blootstelling van simvastatine, vergeleken met het gebruik van alleen simvastatine. De dagelijkse dosis simvastatine moet daarom worden beperkt tot 20 mg bij patiënten die amlodipine gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van telmisartan/amlodipine bij zwangere vrouwen. Er is geen dieronderzoek naar reproductietoxiciteit met telmisartan/amlodipine uitgevoerd.

Telmisartan
Angiotensine-II-receptorblokkers worden niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine-II-receptorblokkers is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Uit dieronderzoek met telmisartan is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Epidemiologisch bewijs met betrekking tot het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is niet sluitend, maar een kleine toename van het risico kan niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico van angiotensine-II-receptorblokkers, kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze groep van geneesmiddelen. Behalve wanneer het voortzetten van de behandeling met angiotensine-II-receptorblokkers als essentieel wordt beschouwd, moeten patiënten die van plan zijn zwanger te worden, worden overgezet op andere antihypertensieve behandelingen die een vastgesteld veiligheidsprofiel hebben voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met angiotensine-II-receptorblokkers direct worden gestopt en moet, indien van toepassing, een andere behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan een behandeling met angiotensine-II-receptorblokkers tijdens het tweede en derde trimester bij de mens leidt tot foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3).
Als blootstelling aan angiotensine-II-receptorblokkers vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echografie van de nierfunctie en schedel aanbevolen.
Baby's van wie de moeder angiotensine-II-receptorblokkers heeft gebruikt, dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Amlodipine
De veiligheid van amlodipine bij humane zwangerschap is niet vastgesteld.
In dieronderzoek werd bij hoge doses reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding
Amlodipine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het percentage van de maternale dosis dat wordt ontvangen door de zuigeling werd geschat met een interkwartielbereik van 3-7%, met een maximum van 15%. Het is niet bekend welk effect amlodipine op zuigelingen heeft.
Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van telmisartan tijdens borstvoeding, wordt telmisartan/amlodipine niet aanbevolen en verdienen andere behandelingen waarvan de veiligheidsprofielen bij borstvoeding beter zijn vastgesteld de voorkeur, met name wanneer borstvoeding wordt gegeven aan pasgeboren of te vroeg geboren zuigelingen.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar uit gecontroleerde klinische onderzoeken met de vaste dosiscombinatie of de afzonderlijke componenten.
Afzonderlijke onderzoeken naar reproductiviteitstoxiciteit zijn niet uitgevoerd met de combinatie van telmisartan en amlodipine.

In preklinische onderzoeken werden geen effecten waargenomen van telmisartan op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Twynsta heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of bij het bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat syncope, slaperigheid, duizeligheid of vertigo af en toe kunnen voorkomen bij gebruik van antihypertensiva (zie rubriek 4.8). Als patiënten deze bijwerkingen ervaren, dienen ze potentieel gevaarlijke taken, zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van machines, te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid en perifeer oedeem. Ernstige syncope komt zelden voor (bij minder dan 1 op de 1000 patiënten).

Bijwerkingen die eerder zijn gemeld bij een van de afzonderlijke componenten (telmisartan of amlodipine) kunnen eveneens potentiële bijwerkingen zijn bij Twynsta, ook als ze niet zijn waargenomen bij klinische onderzoeken of tijdens de postmarketingperiode.

Bijwerkingen in tabelvorm
De veiligheid en verdraagbaarheid van Twynsta zijn beoordeeld bij vijf gecontroleerde klinische onderzoeken met meer dan 3500 patiënten, waarvan er meer dan 2500 telmisartan in combinatie met amlodipine kregen.

De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling:
zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/ orgaanklasse	**Twynsta**	**Telmisartan**	**Amlodipine**
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Soms		bovensteluchtweginfectie, waaronder faryngitis en sinusitis, urineweginfectie, waaronder cystitis	
Zelden	cystitis	sepsis, inclusief met fatale afloop[1]	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Soms		anemie	
Zelden		trombocytopenie, eosinofilie	
Zeer zelden			leukocytopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen			
Zelden		overgevoeligheid, anafylactische reactie	
Zeer zelden			overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Soms		hyperkaliëmie	
Zelden		hypoglykemie (bij diabetespatiënten), hyponatriëmie	
Zeer zelden			hyperglykemie
Psychische stoornissen			
Soms			stemmingsverandering
Zelden	depressie, angst, insomnie		verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen			

Vaak	duizeligheid		
Soms	somnolentie, migraine, hoofdpijn, paresthesie		
Zelden	syncope, perifere neuropathie, hypo-esthesie, dysgeusie, tremor		
Zeer zelden			extrapiramidaal syndroom, hypertonie
Oogaandoeningen			
Vaak			visuele stoornis (waaronder diplopie)
Soms			gezichtsvermogen afgenomen
Zelden		visuele stoornis	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			
Soms	vertigo		tinnitus
Hartaandoeningen			
Soms	bradycardie, hartkloppingen		
Zelden		tachycardie	
Zeer zelden			myocardinfarct, aritmie, ventriculaire tachycardie, atriale fibrillatie
Bloedvataandoeningen			
Soms	hypotensie, orthostatische hypotensie, overmatig blozen		
Zeer zelden			vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Soms	hoesten	dyspneu	dyspneu, rhinitis
Zeer zelden	interstitiële longziekte[3]		
Maagdarmstelselaandoeningen			
Vaak			verandering in stoelgang (waaronder diarree en constipatie)

Soms	buikpijn, diarree, misselijk	flatulentie	
Zelden	overgeven, gingivale hypertrofie, dyspepsie, droge mond	maagklachten	
Zeer zelden			pancreatitis, gastritis
Lever- en galaandoeningen			
Zelden		leverfunctie afwijkend, leveraandoening[2]	
Zeer zelden			hepatitis, geelzucht, verhoogde concentratie leverenzymen (meestal overeenkomend met cholestase)
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Soms	pruritus	hyperhidrose	alopecia, purpura, huidverkleuring, hyperhidrose
Zelden	eczeem, erytheem, huiduitslag	angio-oedeem (inclusief met fatale afloop), geneesmiddeleneruptie toxische huideruptie, urticaria	
Zeer zelden			angio-oedeem, erythema multiforme, urticaria, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom, fotosensitiviteit
Niet bekend			toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Vaak			enkelzwelling
Soms	artralgie, spierspasmen (krampen in benen), myalgie		
Zelden	rugpijn, pijn in extremiteit (beenpijn)	peespijn (tendinitisachtige symptomen)	
Nier- en urinewegaandoeningen			
Soms		nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen	mictiestoornis, pollakisurie
Zelden	nycturie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			
Soms	erectiele disfunctie		gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vaak	perifeer oedeem		
Soms	asthenie, pijn op de borst, vermoeidheid, oedeem		pijn
Zelden	malaise	influenza-achtig ziektebeeld	
Onderzoeken			
Soms	verhoogde concentratie leverenzymen	verhoogde bloedconcentratie creatinine	gewichtstoename, gewichtsafname
Zelden	verhoogde concentratie urinezuur in het bloed	verhoogde bloedconcentratie creatinefosfokinase, verlaagde concentratie hemoglobine	

[1]: Dit kan berusten op toeval of gerelateerd zijn aan een tot nu toe onbekend mechanisme
[2]: De meeste gevallen van leverfunctie afwijkend/leveraandoening tijdens postmarketinggebruik met telmisartan traden op bij patiënten van Japanse afkomst. Patiënten van Japanse afkomst hebben meer kans deze bijwerkingen te ervaren.
[3]: Er zijn gevallen van interstitiële longziekte (voornamelijk interstitiële pneumonie en eosinofiele pneumonie) gemeld tijdens postmarketinggebruik van telmisartan.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Intestinaal angio-oedeem
Er zijn gevallen van intestinaal angio-oedeem gemeld na het gebruik van angiotensine II-receptorblokkers (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
Naar verwachting zijn de tekenen en symptomen van overdosering in lijn met versterkte farmacologische effecten. De meest opvallende manifestaties van een overdosering van telmisartan zijn naar verwachting hypotensie en tachycardie; er is ook melding gemaakt van bradycardie, duizeligheid, verhoogd serumcreatinine en acuut nierfalen.
Overdosering van amlodipine kan excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflextachycardie tot gevolg hebben. Er is melding gemaakt van uitgesproken en waarschijnlijk langdurige systemische hypotensie tot aan en inclusief shock met fatale afloop.
In zeldzame gevallen is niet-cardiogeen longoedeem gemeld als gevolg van overdosering van amlodipine. Dit kan zich vertraagd manifesteren (24-48 uur na inname) en ademhalingsondersteuning noodzakelijk maken. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochtophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden kunnen precipiterende factoren zijn.

Behandeling
De patiënt dient nauwlettend te worden gecontroleerd en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. De behandeling is afhankelijk van de tijd die sinds ingestie verlopen is en de ernst van de symptomen. Denkbare maatregelen zijn onder andere het laten braken en/of maagspoelen. Actieve koolstof kan zinvol zijn bij de behandeling van overdosering van zowel telmisartan als amlodipine.
Serumelektrolyten en -creatinine dienen frequent te worden gecontroleerd. Als hypotensie optreedt, dient de patiënt in rugligging te worden geplaatst met verhoging van de extremiteiten en dienen snel zout- en volumesuppletie te worden toegediend. Er dient ondersteunende behandeling te worden ingesteld.
Intraveneus toegediend calciumgluconaat kan helpen bij het omkeren van de effecten van calciumkanaalblokkade.
Maagspoeling kan in sommige gevallen helpen. Bij gezonde vrijwilligers bleek actieve kool tot 2 uur na toediening van 10 mg amlodipine de absorptiesnelheid van amlodipine te verlagen. Amlodipine is niet dialyseerbaar en telmisartan wordt niet uit het bloed verwijderd door hemofiltratie en is niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen die werken op het renine-angiotensinesysteem, angiotensine-II-receptorblokkers (ARB's) en calciumkanaalremmers, ATC-code: C09DB04.

Bij Twynsta worden twee antihypertensieve verbindingen met complementaire mechanismen gecombineerd om de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie te reguleren: een angiotensine-II-receptblokker, telmisartan, en een calciumkanaalblokker van het dihydropyridine-type, amlodipine.
De combinatie van deze stoffen heeft een cumulatief antihypertensief effect, waardoor de bloeddruk sterker wordt verlaagd dan met elke component afzonderlijk.
Twynsta eenmaal daags zorgt voor een effectieve en consistente afname van de bloeddruk in het 24-uurs therapeutische doseringsbereik.

Telmisartan
Telmisartan is een oraal werkzame en specifieke angiotensine-II-receptorblokker (type AT_1). Telmisartan verdringt angiotensine II met een zeer hoge affiniteit van zijn bindingsplaats op het AT_1-receptorsubtype, dat verantwoordelijk is voor de bekende effecten van angiotensine II. Telmisartan vertoont geen partieel agonisme op de AT_1-receptor. Telmisartan bindt selectief aan de AT_1-receptor. De binding is langdurig. Telmisartan laat geen affiniteit zien voor andere receptoren, inclusief AT_2 en andere minder gekarakteriseerde AT-receptoren. De functionele rol van deze receptoren is niet bekend, noch het effect van hun eventuele overstimulatie door angiotensine II, waarvan de spiegels verhoogd worden door telmisartan. Plasma-aldosteronspiegels worden verlaagd door telmisartan. Telmisartan remt het humane plasmarenine niet en blokkeert geen ionkanalen. Telmisartan heeft geen remmend effect op het angiotensine-converterend-enzym (kininase II), het enzym dat ook bradykinine afbreekt. Er is dan ook geen toename van door bradykinine gemedieerde bijwerkingen te verwachten.

Bij de mens remt een dosis van 80 mg telmisartan de door angiotensine II teweeggebrachte bloeddrukstijging bijna volledig. Het remmende effect wordt gedurende 24 uur behouden en is nog steeds meetbaar na maximaal 48 uur.

Na de eerste dosis telmisartan wordt het antihypertensieve effect geleidelijk zichtbaar binnen 3 uur. De maximale verlaging van de bloeddruk wordt in het algemeen 4 tot 8 weken na het begin van de behandeling bereikt en deze blijft tijdens langdurige therapie behouden.

Het antihypertensieve effect houdt gedurende 24 uur constant aan, inclusief de laatste 4 uur vóór de volgende dosis. Dit is aangetoond met ambulante bloeddrukmetingen. Dit wordt bevestigd door de ratio's tussen dal- en piekconcentraties die in placebogecontroleerde klinische onderzoeken na een dosis van 40 mg en 80 mg telmisartan consistent boven de 80% waren. Er bestaat een duidelijke trend van een relatie tussen de dosering en de hersteltijd tot de uitgangswaarde van de systolische bloeddruk. Wat dit betreft zijn gegevens m.b.t. de diastolische bloeddruk inconsistent.

Bij patiënten met hypertensie reduceert telmisartan zowel de systolische als de diastolische bloeddruk zonder de polsfrequentie te beïnvloeden. De mate waarin het diuretische en natriuretische effect van het geneesmiddel bijdragen aan de hypotensieve activiteit van het geneesmiddel moet nog worden vastgesteld. De antihypertensieve werkzaamheid van telmisartan is vergelijkbaar met die van stoffen die representatief zijn voor andere groepen van antihypertensiva (dit is aangetoond in klinische onderzoeken waarin telmisartan werd vergeleken met amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochloorthiazide en lisinopril).

Na abrupt afbreken van de behandeling met telmisartan keert de bloeddruk gedurende een periode van een paar dagen geleidelijk terug naar de waarden van voor de behandeling, zonder dat er aanwijzingen zijn voor rebound-hypertensie.

Tijdens klinische onderzoeken waarbij de twee antihypertensieve behandelingen direct werden vergeleken was de incidentie van een droge hoest significant lager bij patiënten die met telmisartan werden behandeld dan bij diegenen die ACE-remmers kregen.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) en VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine-II-receptorblokker onderzocht.
ONTARGET was een onderzoek bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een onderzoek bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.
In deze onderzoeken werd geen significant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine-II-receptorblokkers.
ACE-remmers en angiotensine-II-receptorblokkers dienen daarom niet gelijktijdig te worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) was een onderzoek dat was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine-II-receptorblokker te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. Het onderzoek werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Amlodipine
Amlodipine is een calciumion-influxremmer uit de dihydropyridinegroep (langzame kanaalblokker of calciumionantagonist) en remt de transmembrane influx van calciumionen in gladde spiercellen van hart- en vaatweefsel. Het antihypertensieve effect van amlodipine berust op een direct ontspannend effect op vasculair glad spierweefsel, wat leidt tot afname van de perifere vaatweerstand en de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridine als non-dihydropyridine bindingsplaatsen bindt. Amlodipine is relatief vaatselectief en heeft een groter effect op gladde vaatspiercellen dan op hartspiercellen.

Bij patiënten met hypertensie, zorgt eenmaal daagse dosering voor een klinisch significante afname van de bloeddruk in zowel liggende als staande

houding gedurende het 24-uursinterval. Vanwege de langzaam intredende werking is acute hypotensie niet kenmerkend voor toediening van amlodipine.
Bij hypertensieve patiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een afname van de renale vaatweerstand en een toename van de glomerulaire filtratiesnelheid en de effectieve renale plasmastroming, zonder verandering van filtratiefractie of proteïnurie.

Amlodipine is niet geassocieerd met negatieve metabole effecten of veranderingen in plasmalipiden en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, diabetes en jicht.

Gebruik bij patiënten met hartfalen
Uit hemodynamische onderzoeken en op inspanning gebaseerde gecontroleerde klinische onderzoeken onder patiënten met NYHA klasse II-IV hartfalen is gebleken dat amlodipine niet leidde tot klinische verslechtering zoals gemeten via inspanningstolerantie, linkerventrikelejectiefractie en klinische symptomen.

Uit een placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE) dat was opgezet om patiënten met NYHA klasse III-IV hartfalen - die digoxine, diuretica en ACE-remmers kregen - te evalueren, is gebleken dat amlodipine niet leidde tot een verhoging van het risico op mortaliteit of gecombineerde mortaliteit en morbiditeit bij hartfalen.

Bij een langdurig placebogecontroleerd vervolgonderzoek (PRAISE-2) naar amlodipine bij patiënten met NYHA III en IV hartfalen zonder klinische symptomen of objectieve bevindingen die wezen op onderliggende ischemische ziekte had amlodipine geen effect op de totale cardiovasculaire mortaliteit. Deze patiënten werden behandeld met stabiele doses ACE-remmers, digitalis en diuretica. Bij deze zelfde populatie werd amlodipine geassocieerd met meer meldingen van longoedeem.

Telmisartan/Amlodipine
Bij een 8 weken durend multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd factorieel onderzoek met parallelgroep onder 1461 patiënten met lichte tot ernstige hypertensie (gemiddelde diastolische bloeddruk in zittende houding ≥ 95 en ≤ 119 mmHg), resulteerde behandeling met elke combinatiedosis Twynsta in significant grotere diastolische en systolische bloeddrukafnames en hogere regulatiepercentages in vergelijking met de respectievelijke monotherapiecomponenten.

Twynsta zorgde voor dosisgerelateerde afnames van de systolische/diastolische bloeddruk in het therapeutische dosisbereik van –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) en –26,4/–20,1 mmHg (80 mg/10 mg). De afname van de diastolische bloeddruk < 90 mmHg werd respectievelijk bereikt bij 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% van de patiënten. Waarden zijn aangepast voor baseline en land.

Het merendeel van het antihypertensieve effect werd binnen 2 weken na aanvang van de therapie bereikt.
Bij een subset van 1050 patiënten met matige tot ernstige hypertensie (diastolische bloeddruk ≥ 100 mmHg) reageerde 32,7-51,8% voldoende op monotherapie met ofwel telmisartan ofwel amlodipine. De waargenomen gemiddelde veranderingen in systolische/diastolische bloeddruk bij een combinatietherapie met amlodipine 5 mg (–22,2/–17,2 mmHg bij 40 mg/5 mg; –22,5/–19,1 mmHg bij 80 mg/5 mg) waren vergelijkbaar met of groter dan die werden waargenomen bij amlodipine 10 mg (–21,0/–17,6 mmHg) en gingen gepaard met significant lagere oedeempercentages (1,4% bij 40 mg/5 mg; 0,5% bij 80 mg/5 mg; 17,6% bij amlodipine 10 mg).

Automatische ambulante bloeddrukcontrole (ABPM) bij een subset van 562 patiënten bevestigde consequent de resultaten die waren waargenomen bij klinische systolische en diastolische bloeddrukafnames gedurende de gehele 24-uursdoseringsperiode.

Bij een ander multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met werkzaam controlemiddel en parallelgroep kregen in totaal 1097 patiënten met lichte tot ernstige hypertensie die met amlodipine 5 mg onvoldoende onder controle waren Twynsta (40 mg/5 mg of 80 mg/5 mg) of alleen amlodipine (5 mg of 10 mg). Na 8 weken behandeling was elk van de combinaties statistisch significant superieur aan beide doses amlodipinemonotherapie voor wat betreft het verlagen van de systolische en diastolische bloeddruk (–13,6/–9,4 mmHg, –15,0/–10,6 mmHg bij 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg *versus* –6,2/–5,7 mmHg, –11,1/–8,0 mmHg bij amlodipine 5 mg en 10 mg en in vergelijking met de respectievelijke monotherapieën werden hogere regulatiepercentages van de diastolische bloeddruk bereikt (56,7%, 63,8% bij 40 mg/5 mg en 80 mg/5 mg *versus* 42%, 56,7% bij amlodipine 5 mg en 10 mg). De oedeempercentages waren significant lager bij 40 mg/5 mg en 80 mg/5 mg dan bij amlodipine 10 mg (respectievelijk 4,4% *versus* 24,9%).

Bij een ander multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met werkzaam controlemiddel en parallelgroep kregen in totaal 947 patiënten met lichte tot ernstige hypertensie die met amlodipine 10 mg onvoldoende onder controle waren Twynsta (40 mg/10 mg of 80 mg/10 mg) of alleen amlodipine (10 mg). Na 8 weken behandeling was elk van de combinatiebehandelingen statistisch significant superieur aan amlodipinemonotherapie voor wat betreft het verlagen van de diastolische en systolische bloeddruk (–11,1/–9,2 mmHg, –11,3/ –9,3 mmHg bij 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg *versus* –7,4/–6,5 mmHg bij amlodipine 10 mg) en in vergelijking met monotherapie werden hogere normalisatiepercentages voor de diastolische bloeddruk bereikt (63,7%, 66,5% bij 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg *versus* 51,1% bij amlodipine 10 mg).

Bij twee corresponderende *open-label* langetermijnvervolgonderzoeken die gedurende nog eens 6 maanden werden uitgevoerd, bleef het effect van Twynsta gehandhaafd gedurende de onderzoeksperiode. Verder werd aangetoond dat sommige patiënten die onvoldoende onder controle waren met Twynsta 40 mg/10 mg een extra bloeddrukdaling ondervonden door optitratie naar Twynsta 80 mg/10 mg.

De totale incidentie van bijwerkingen bij gebruik van Twynsta in het klinische onderzoeksprogramma was laag. Slechts 12,7% van de behandelde patiënten ondervond bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen waren perifeer oedeem en duizeligheid; zie tevens rubriek 4.8. De gemelde bijwerkingen kwamen overeen met wat werd verwacht op basis van de veiligheidsprofielen van de componenten telmisartan en amlodipine. Er werden geen nieuwe of ernstigere bijwerkingen waargenomen. De oedeemgerelateerde bijwerkingen (perifeer oedeem, gegeneraliseerd oedeem en oedeem) kwamen consistent minder voor bij patiënten die Twynsta kregen dan bij patiënten die amlodipine 10 mg kregen. In het onderzoek met factoriële opzet waren de oedeempercentages 1,3% bij Twynsta 40 mg/5 mg en 80 mg/5 mg, 8,8% bij Twynsta 40 mg/10 mg en 80 mg/10 mg en 18,4% bij amlodipine 10 mg. Bij patiënten die niet onder controle waren met amlodipine 5 mg waren de oedeempercentages 4,4% bij 40 mg/5 mg en 80 mg/5 mg en 24,9% bij amlodipine 10 mg.

Het antihypertensieve effect van Twynsta was vergelijkbaar ongeacht leeftijd en geslacht, en was vergelijkbaar bij patiënten met en zonder diabetes.

Twynsta is niet onderzocht bij een andere patiëntenpopulatie dan die met hypertensie. Telmisartan is onderzocht bij een groot uitkomstonderzoek onder 25.620 patiënten met een hoog cardiovasculair risico (ONTARGET). Amlodipine is onderzocht bij patiënten met chronische stabiele angina, vasospastische angina en angiografisch vastgestelde kransslagaderziekte.

Pediatrische patiënten
Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Twynsta in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek van de vaste dosiscombinatie
De snelheid en mate van absorptie van Twynsta zijn gelijk aan de biologische beschikbaarheid van telmisartan en amlodipine bij toediening als afzonderlijke tabletten.

Absorptie
Telmisartan wordt snel geabsorbeerd, maar de geabsorbeerde hoeveelheid varieert. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van telmisartan is ongeveer 50%. Wanneer telmisartan met voedsel wordt ingenomen, varieert de afname van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve ($AUC_{0-\infty}$) van telmisartan van ongeveer 6% (dosis van 40 mg) tot ongeveer 19% (dosis van 160 mg). Drie uur na toediening zijn de plasmaconcentraties vergelijkbaar, of telmisartan nu op de nuchtere maag of met voedsel wordt ingenomen.

Na orale toediening van therapeutische doses wordt amlodipine goed geabsorbeerd, met maximale bloedwaardes tussen 6-12 uur na de dosis. De absolute biologische beschikbaarheid is geschat op tussen de 64 en 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het eten van voedsel.

Distributie
Telmisartan is grotendeels gebonden aan plasma-eiwitten (> 99,5%), voornamelijk aan albumine en alfa-1-zuur-glycoproteïne. Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume tijdens *steady-state* (V_{dss}) is ongeveer 500 l.

Het distributievolume van amlodipine is ongeveer 21 l/kg. Uit *in-vitro*-onderzoeken blijkt dat bij hypertensieve patiënten ongeveer 97,5% van de circulerende amlodipine aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie
Telmisartan wordt gemetaboliseerd door conjugatie tot de glucuronide van de oorspronkelijke verbinding. Er is geen farmacologische activiteit van het conjugaat aangetoond.

Amlodipine wordt door de lever uitgebreid (voor ongeveer 90%) tot inactieve metabolieten gemetaboliseerd.

Eliminatie
Telmisartan wordt gekarakteriseerd door een bi-exponentiële eliminatiefarmacokinetiek met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van > 20 uur. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en, in mindere mate, de oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve (AUC) nemen disproportioneel toe met de dosis. Er zijn geen aanwijzingen voor klinisch relevante accumulatie van telmisartan wanneer dit volgens de aanbevolen dosis wordt ingenomen. De plasmaconcentraties waren bij vrouwen hoger dan bij mannen. Dit heeft geen relevante invloed op de werkzaamheid.

Na orale (en intraveneuze) toediening wordt telmisartan bijna uitsluitend uitgescheiden via de feces, voornamelijk als onveranderde verbinding. De cumulatieve hoeveelheid die via de urine wordt uitgescheiden, is < 1% van de dosis. De totale plasmaklaring (Cl_{tot}) is hoog (ongeveer 1000 ml/min) in vergelijking met de hepatische bloeddoorstroming (ongeveer 1500 ml/min).

De eliminatie van amlodipine uit het plasma is bifasisch, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 30 tot 50 uur die overeenkomt met eenmaal daagse dosering. *Steady-state* plasmaspiegels worden bereikt na continue toediening gedurende 7–8 dagen. Tien procent van de oorspronkelijke amlodipine en 60% van de amlodipinemetabolieten worden in de urine uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit
Naar verwachting zal de kleine afname van de AUC van telmisartan geen afname van de therapeutische werkzaamheid veroorzaken. Er is geen lineair verband tussen doses en plasmaspiegels. C_{max} en, in mindere mate, AUC stijgen disproportioneel bij doses boven 40 mg.

Amlodipine vertoont een lineaire farmacokinetiek.

Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar)
Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over de pediatrische populatie.

Geslacht
Er zijn verschillen in plasmaconcentraties van telmisartan waargenomen. De C_{max} en de AUC zijn respectievelijk ongeveer 3 en 2 keer zo hoog bij vrouwen dan bij mannen.

Ouderen
De farmacokinetiek van telmisartan verschilt niet bij jonge en oudere patiënten.
De benodigde tijd om maximale plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken, is bij oudere en jongere proefpersonen vergelijkbaar. Bij oudere patiënten neemt de amlodipineklaring vaak af, wat resulteert in toename van de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd.

Nierinsufficiëntie
Bij patiënten met lichte tot matige en ernstige nierinsufficiëntie werd een verdubbeling van de plasmaconcentratie van telmisartan waargenomen. Bij patiënten met nierinsufficiëntie die gedialyseerd werden, werden echter lagere plasmaconcentraties waargenomen. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is telmisartan zeer sterk aan plasma-eiwitten gebonden en kan het niet door dialyse worden verwijderd. De eliminatiehalfwaardetijd verandert niet bij patiënten met nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie
In farmacokinetische onderzoeken bij patiënten met leverinsufficiëntie werd een toename van de absolute biologische beschikbaarheid van telmisartan tot bijna 100% waargenomen. De eliminatiehalfwaardetijd van telmisartan verandert niet bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verlaagd, wat resulteert in een toename van de AUC met ongeveer 40–60%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Aangezien de niet-klinische toxiciteitsprofielen van telmisartan en amlodipine elkaar niet overlappen, werd geen verergering van de toxiciteit verwacht bij de combinatie. Dit is bevestigd in een subchronisch (13 weken durend) toxicologisch onderzoek met ratten, waarbij dosisniveaus van 3,2/0,8 mg/kg, 10/2,5 mg/kg en 40/10 mg/kg telmisartan en amlodipine werden getest.

De beschikbare preklinische gegevens voor de componenten van deze vaste dosiscombinatie zijn hieronder vermeld.

Telmisartan
Bij preklinische veiligheidsonderzoeken veroorzaakten doses die vergelijkbaar waren met de blootstelling in het klinische therapeutische bereik een afname in de parameters van de rode bloedcellen (erytrocyten, hemoglobine, hematocriet) en veranderingen in de renale hemodynamiek (toename in *blood urea nitrogen* (BUN) en creatinine) alsmede een toename van het serumkalium bij normotensieve dieren. Bij honden werden renale tubulaire dilatatie en atrofie waargenomen. Bij ratten en honden werd ook beschadiging van het maagslijmvlies (erosie, ulcera of ontsteking) waargenomen. Deze farmacologisch gemedieerde bijwerkingen, reeds bekend van preklinische onderzoeken met zowel ACE-remmers als angiotensine-II-receptorblokkers, konden worden voorkomen door oraal extra zout toe te dienen. Bij beide soorten werden een verhoogde plasmarenineactiviteit en hypertrofie/hyperplasie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Deze veranderingen, die ook een klasse-effect zijn van ACE-remmers en andere angiotensine-II-receptorblokkers, lijken klinisch niet van belang te zijn.
Er is geen duidelijk bewijs waargenomen voor een teratogeen effect, maar bij toxische doses van telmisartan werd een effect op de postnatale ontwikkeling van de nakomelingen waargenomen, zoals een lager lichaamsgewicht en een vertraagd openen van de ogen.
Er was geen bewijs voor mutageniciteit of relevante clastogene activiteit in *in-vitro*-onderzoeken, en er was geen bewijs voor carcinogeniciteit in ratten en muizen.

Amlodipine
Reproductieve toxicologie
Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doses van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosis voor de mens op basis van mg/kg, verlengde dracht, verlengde partusduur en verminderde overleving van de jongen gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid
Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die oraal waren behandeld met amlodipinemaleaat (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) bij doses tot 10 mg amlodipine/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m^2).
In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op basis van mg/kg, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese
Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse dosiswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m^2) lag voor muizen, maar niet voor ratten dicht bij de maximale verdraagbare dosis.
Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen- noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiëntgewicht van 50 kg

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Colloïdale watervrije silica
Briljantblauw FCF (E133)
Zwart ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Magnesiumstearaat
Maïszetmeel
Meglumine
Microkristallijne cellulose
Povidon K25
Gepregelatineerd zetmeel (bereid uit maïszetmeel)
Natriumhydroxide
Sorbitol (E420)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium-blisterverpakkingen (PA/Al/PVC/Al) in een doos met 14, 28, 56, 98 tabletten of aluminium/aluminium geperforeerde blisterverpakkingen voor eenheidsdoses (PA/Al/PVC/Al) in een doos met 30 x 1, 90 x 1 tabletten en grootverpakkingen met 360 (4 verpakkingen van 90 x 1) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vanwege de hygroscopische eigenschappen van de tabletten moet telmisartan bewaard worden in de afgesloten blisterverpakking. De tabletten mogen pas kort voor de toediening uit de blisterverpakking worden gehaald.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/648/015 (14 tabletten)
EU/1/10/648/016 (28 tabletten)
EU/1/10/648/017 (30 x 1 tabletten)
EU/1/10/648/018 (56 tabletten)
EU/1/10/648/019 (90 x 1 tabletten)
EU/1/10/648/020 (98 tabletten)
EU/1/10/648/021 (360 (4 x 90 x 1) tabletten)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 oktober 2010
Datum van laatste verlenging: 20 augustus 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

28/04/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.