

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TWYNSTA 80 mg/10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 80 mg telmisartan ve 10 mg amlodipin (amlodipin besilat tuzu şeklinde) içerir.

Yardımcı Maddeler:

Her tablet 337.28 mg sorbitol (E420) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Mavi ve beyaz renkli, oval şekilli, iki tabakalı, bir yüzünde A4 ürün kodu, diğer yüzünde firma logosu baskılı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Erişkinlerde esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılır.

Ekleme tedavisi olarak:

TWYNSTA, kan basıncı amlodipin ile yeterince kontrol edilemeyen erişkin hastalarda endikedir.

Replasman tedavisi olarak:

Telmisartan ve amlodipini ayrı tabletler halinde alan erişkin hastalar, bunun yerine, aynı dozlardaki bileşenleri içeren TWYNSTA tablet kullanabilirler.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

TWYNSTA'nın önerilen dozu günde bir tablettir.

Önerilen maksimum doz; günde bir tablet TWYNSTA 80 mg/10mg'dır.

TWYNSTA uzun süreli tedavi için endikedir.

Ekleme tedavisi olarak:

Kan basıncı 40 mg telmisartan ve 10 mg amlodipinin birlikte kullanıldığı tedavilerle veya TWYNSTA 80mg/5 mg ile yeterince kontrol edilemeyen hastalarda, TWYNSTA 80 mg/10 mg kullanılabilir.

Sabit doz kombinasyonuna geçmeden önce her bir bileşenle (yani amlodipin ve telmisartan) tek tek doz ayarlaması yapılması önerilir. Klinik olarak uygun olduğunda, monoterapiden sabit doz kombinasyonuna doğrudan geçiş yapılabilir.

10 mg amlodipin ile tedavi edilen hastalarda ödem gibi amlodipin dozunu sınırlayan herhangi bir advers etki oluşması halinde, bu hastalar günde bir kez 40 mg telmisartan ve 5 mg amlodipinin birlikte kullanıldığı tedaviye geçirilebilir. Böylece, genel olarak beklenen antihipertansif etki azalmadan amlodipin dozu düşürülmüş olur.

Replasman tedavisi:

Telmisartan ve amlodipini ayrı tabletler halinde alan hastalar bunun yerine, uygulamayı kolaylaştırmak veya tedaviye uyuncu arttırmak için, aynı dozlardaki bileşenleri içeren TWYNSTA tableti günde bir kez kullanabilirler.

Uygulama şekli:

TWYNSTA, yiyeceklerle birlikte veya ayrıca alınabilir. Su ile birlikte alınması önerilir.

Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile alınması önerilmez, çünkü bazı hastalarda ilacın biyoyararlanımı ve bunun sonucunda kan basıncını düşürücü etkisi artabilir (Bkz. 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli renal yetmezliği olan veya hemodiyalize giren hastalarla ilgili deneyim çok azdır. Amlodipin ve telmisartan diyaliz ile uzaklaştırılmadığı için bu hastalarda TWYNSTA kullanımında dikkatli olunmalıdır (Bkz. 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan kişilerde TWYNSTA dikkatli kullanılmalıdır. Telmisartan dozu günde bir kez 40 mg'ı geçmemelidir (Bkz. 4.4). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda TWYNSTA kontrendikedir (Bkz. 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği bilinmemektedir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Çok yaşlı hastalarla ilgili çok az bilgi mevcuttur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Aktif maddelere, dihidropiridin türevlerine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite (Bkz. 6.1)
- Gebeliğin 2. ve 3. trimesteri (Bkz. 4.4, 4.6)
- Biliyer obstrüktif hastalıklar ve şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Şok (kardiyojenik şok dahil)
- Şiddetli hipotansiyon
- Sol ventrikül dışarı akış yolunda obstrüksiyon (ör: yüksek evreli aortik stenoz)
- Akut miyokart enfarktüsü sonrasında hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği

- TWYNSTA ile aliskiren içeren ilaçların beraber kullanımı, diabetes mellitus hastalarında veya böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda (GFR<60 ml/dk/1.73 m²) kontrendikedir (Bkz. 4.5, 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gebelik:

Gebelik sırasında anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedaviye başlanmamalıdır. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavinin sürdürülmesi zorunlu görülmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalar gebelikte kullanımı güvenli kabul edilen alternatif bir antihipertansif tedaviye geçirilmelidir. Gebelik tanısı konur konmaz, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi hemen sonlandırılmalı ve eğer uygunsa alternatif bir tedavi başlanmalıdır (Bkz. 4.3 ve 4.6).

Hepatik yetmezlik:

Telmisartan büyük oranda safra yolu ile elimine edilir. Biliyer obstrüktif hastalığı veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda klerensin azalması beklenebilir. Ayrıca, tüm kalsiyum antagonistlerinde olduğu gibi karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda amlodipinin yarılanma ömrü uzar. Bu hastalarda önerilecek doz belirlenmemiştir. Bu nedenle bu hastalarda TWYNSTA dikkatle kullanılmalıdır.

Renovasküler hipertansiyon:

Bilateral renal arter stenozu veya tek işlevsel böbrekte arter stenozu olan hastalarda renin-angjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçlarla tedavi uygulanırsa, şiddetli hipotansiyon ve renal yetmezlik riski artar.

Renal bozukluk ve böbrek transplantasyonu:

Renal fonksiyonları bozulmuş hastalarda TWYNSTA kullanılması halinde, serum potasyum ve kreatinin düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önerilir. Yeni böbrek transplantasyonu geçirmiş hastalarda TWYNSTA kullanımı ile ilgili deneyim yoktur. Telmisartan ve amlodipin diyaliz ile uzaklaştırılmaz.

Intravasküler hipovolemi:

Yoğun diüretik tedavisi, diyetle tuz kısıtlaması, diyare veya kusma gibi nedenlerle sıvı ve/veya sodyum depleasyonu olan hastalarda, özellikle ilk dozdan sonra, semptomatik hipotansiyon görülebilir. Bu koşullar telmisartan kullanımından önce düzeltilmelidir. Eğer TWYNSTA kullanımı ile hipotansiyon oluşursa hasta sırtüstü yatırılmalı ve eğer gerekirse intravenöz yolla serum fizyolojik infüzyonu yapılmalıdır. Tedaviye kan basıncı stabilize oluncaya kadar devam edilebilir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB veya ADE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir (Bkz. 4.5 ve 5.1). Aliskirenin ARB'ler veya ADE inhibitörleri ile beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. 4.3).

Eğer dual blokaj tedavisi kesinlikle gerekli görülüyorsa, bu tedavi sadece bir uzmanın kontrolünde yapılmalı ve renal fonksiyonlar, elektrolitler ve kan basıncı sık aralıklarla ve yakından izlenmelidir.

Diyabetik nefropatisi olan hastalarda, ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri, eş zamanlı kullanılmamalıdır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi stimülasyonu olan diğer durumlar:

Vasküler tonusu ve renal fonksiyonları asıl olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı hastalarda (ör: şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenozu dahil altta yatan bir renal hastalığı olan hastalar) bu sistemi etkileyen ilaçlarla yapılan tedavi, akut hipotansiyon, hiperazotemi, oligüri veya nadiren akut renal yetmezlik ile ilişkili bulunmuştur (Bkz. 4.8).

Primer aldosteronizm:

Primer aldosteronizmi olan hastalar genellikle renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu ile etki gösteren antihipertansif ajanlara cevap vermezler. Bu nedenle bu hastalarda telmisartan kullanımı önerilmez.

Aort ve mitral kapakta stenoz, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer vazodilatörlerin kullanımında olduğu gibi, aort veya mitral stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda özel dikkat gereklidir.

Stabil olmayan anjina pektoris, akut miyokart enfarktüsü:

Stabil olmayan anjina pektoris, miyokard infarktüs sırasında veya sonrasında 1 ay içinde TWYNSTA kullanımını destekleyen bir veri yoktur.

Kalp yetmezliği:

İskemik olmayan etiyolojili, NYHA III ve IV kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan uzun dönem, plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE-2), kalp yetmezliğinin kötüleşme insidansında plasebo grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, amlodipin kullanımı ile pulmoner ödem bildirimlerinde artış ilişkili bulunmuştur (Bkz. 5.1).

İnsülin veya antidiyabetik ilaçlarla tedavi edilen diyabet hastaları:

Bu hastalarda telmisartan tedavisi ile hipoglisemi oluşabilir. Bu nedenle, bu hastalarda uygun bir kan glikoz düzeyi takibi yapılmalıdır. Endike olduğunda, insülin veya antidiyabetik ilaç dozlarının ayarlanması gerekebilir.

Hiperkalemi:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçların kullanımı hiperkalemiye yol açabilir. Hiperkalemi, yaşlı hastalarda, renal yetmezliği olanlarda, diyabetiklerde, potasyum düzeyinde yükselme yapan diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanıldığında ve/veya eklenen başka bir hastalık veya durumda ölümcül olabilir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçların eş zamanlı kullanılmasına başlanmadan önce yarar-zarar oranı mutlaka değerlendirilmelidir.

Hiperkalemi oluşumunda göz önüne alınması gereken asıl risk faktörleri şunlardır:

- Diabetes mellitus, renal fonksiyon bozuklukları, yaş (>70)
- Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçlarla ve/veya potasyum destekleri ile birlikte kullanım. Hiperkalemiyi provoke edebilecek ilaçlar veya terapötik gruplar: potasyum içeren tuz destekleri, potasyum tutucu diüretikler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (selektif COX-2 inhibitörleri dahil), heparin, immünosupresifler (siklosporin veya takrolimus) ve trimetoprim.
- Eklenen hastalık veya durumlar, özellikle dehidratasyon, akut kardiyak dekompanasyon, metabolik asidoz, renal fonksiyonların kötüleşmesi, renal koşulların aniden kötüleşmesi (Ör: Enfeksiyöz hastalıklar), hücresel lizis (Ör: Ekstremitelerde akut iskemi, rabdomiyoliz, yaygın travma).

Bu hastalarda serum potasyum düzeyleri yakından izlenmelidir (Bkz. 4.5).

Diğer:

Diğer antihipertansif ilaçlarla olduğu gibi, iskemik kardiyomiyopatisi veya iskemik kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde kan basıncının aşırı düşmesi miyokart enfarktüsü veya inme ile sonuçlanabilir.

Bu ilaç sorbitol içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların TWYNSTA kullanmaması gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik çalışmalarda sabit doz kombinasyonunun bileşenleri arasında bir etkileşim gözlenmemiştir.

Kombinasyon ile sık görülen etkileşimler:

Herhangi bir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Dikkat gerektiren eş zamanlı kullanımlar:

- Diğer antihipertansif ilaçlar

Diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanıldığında TWYNSTA'nın tansiyon düşürücü etkisi artabilir.

- Kan basıncını düşürme potansiyeli olan ilaçlar

Farmakolojik özellikleri nedeni ile şu ilaçların TWYNSTA da dahil olmak üzere tüm antihipertansif ilaçların hipotansif etkisini artırması beklenebilir: Baklofen, amifostin, nöroleptikler veya antidepresanlar.

Ayrıca, alkol ortostatik hipotansiyonu kötüleştirebilir.

- Kortikosteroidler (sistemik yol)

Antihipertansif etkinin azalması.

Telmisartan ile ilişkili etkileşimler

Eş zamanlı kullanımın önerilmediği ilaçlar:

- Potasyum tutucu diüretikler veya potasyum destekleri

Telmisartan gibi anjiyotensin II reseptör antagonistleri, diüretiklerin indüklediği potasyum kaybını azaltır. Potasyum tutucu diüretikler (Ör: Spirinolakton, eplerenon, triamteren, amilorid), potasyum destekleri veya potasyum içeren tuz bileşikler serum potasyum düzeyini önemli oranda arttırabilir. Belirlenmiş hipokalemi nedeni ile eş zamanlı kullanım endike ise, bu ilaçlar dikkatli bir şekilde, serum potasyum düzeyleri sık aralıklarla izlenerek kullanılmalıdır.

- Lityum:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve telmisartan dahil anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile lityumun birlikte kullanılması sırasında, serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü yükselmeler ve toksisite bildirilmiştir. Eğer bu kombinasyon mutlaka gerekli ise, birlikte kullanım sırasında serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

- Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RASS) üzerinde etkili olan diğer antihipertansif ilaçlar:

Klinik çalışmalara ait veriler, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri veya aliskirenin birlikte kullanılmasıyla dual blokajı durumunda

ortaya çıkan hipotansiyon, hiperkalemi ve renal fonksiyonların azalması (akut renal yetmezlik dahil) gibi advers olayların, yalnızca bir RAAS-etkili ajanın kullanılmasıyla görülenlere göre, daha yüksek bir sıklıkla ilişkili olduğunu göstermiştir (Bkz. 4.3, 4.4 ve 5.1).

- Aliskiren ile kullanım:

ARB veya ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımını diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. 4.3 ve 4.4).

Dikkat gerektiren eş zamanlı kullanımlar:

- Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):

NSAİİ (yani antiinflamatuvar dozlarda asetilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİİ), anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir. Renal fonksiyonları bozulmuş bazı hastalarda (ör: böbrek fonksiyonları bozulmuş dehidrate veya yaşlı hastalar) anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile siklo-oksijenazı inhibe eden ilaçların birlikte kullanılması, genellikle geri dönüşümlü olan akut renal yetmezlik de dahil, renal fonksiyonların daha da kötüleşmesine yol açabilir. Bu nedenle, bu kombinasyon, özellikle yaşlı hastalarda, dikkatle uygulanmalıdır. Hastalar yeterince hidrate edilmeli ve eş zamanlı tedavinin başlangıcında ve sonrasında periyodik olarak renal fonksiyonlar izlenmelidir.

- Ramipril:

Ramipril ile telmisartanın birlikte uygulandığı bir çalışmada ramipril ve ramiprilatın EAA₀₋₂₄ ve C_{maks} değerlerinde 2.5 kata kadar yükselme gözlenmiştir. Bu gözlemin klinik olarak önemi bilinmemektedir.

Göz önüne alınması gereken eş zamanlı kullanımlar:

- Digoksin:

Telmisartan digoksinle eş zamanlı olarak kullanıldığında, digoksin pik plazma konsantrasyonlarında (%49) ve çukur konsantrasyonda (%20) medyan artışlar gözlenmiştir. Telmisartan uygulamasına başlarken, doz ayarlaması yapılırken ve ilaç kesilirken, digoksin düzeylerinin terapötik aralıklarda kalmasını sağlamak için digoksin düzeyleri izlenmelidir.

Amlodipin ile ilişkili etkileşimler:

Dikkat gerektiren eş zamanlı kullanımlar:

- CYP3A4 inhibitörleri:

Genç hastalarda CYP3A4 inhibitörü eritromisinin ve yaşlı hastalarda diltiazemin eş zamanlı kullanılması ile amlodipin plazma konsantrasyonu sırası ile %22 ve %50 oranında artmıştır. Bununla birlikte, bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir. CYP3A4'ün güçlü inhibitörlerinin (yani, ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) amlodipinin plazma konsantrasyonlarını diltiazeme göre daha fazla arttırabileceğini göz ardı edilemez. Amlodipin, CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte dikkatle kullanılmalıdır. Bununla birlikte bu tip bir etkileşimle ilgili bir advers olay bildirilmemiştir.

- CYP3A4 indükleyicileri:

CYP3A4 indükleyicilerinin amlodipin üzerindeki etkileri ile ilgili bir veri mevcut değildir. CYP3A4 indükleyicilerinin (yani, rifampisin, *Hypericum perforatum*) amlodipin ile eş zamanlı olarak kullanılmaları amlodipinin plazma konsantrasyonunun düşmesine yol açabilir.

- Greyfurt ve greyfurt suyu:

20 sağlıklı gönüllüye, 10 mg tek doz amlodipin ile 240 ml greyfurt suyunun eş zamanlı olarak uygulanması, amlodipin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. Buna rağmen, hastalara amlodipin ile greyfurt ve greyfurt suyunun birlikte alınması yine de önerilmez. Çünkü bazı kişilerde amlodipin biyoyararlanımı artabilir ve artmış hipotansif etki ortaya çıkabilir.

Göz önüne alınması gereken diğer eş zamanlı kullanımlar

- Simvastatin:

Çoklu dozlarda amlodipin ile 80 mg simvastatinin birlikte uygulanması, tek başına simvastatin uygulanması ile karşılaştırıldığında, simvastatin maruziyetinde %77'e ulaşan bir artışla sonuçlanmıştır. Bu nedenle, amlodipin kullanan hastalarda simvastatin dozu günde 20 mg ile sınırlandırılmalıdır.

- Diğerleri:

Amlodipin, digoksin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, anti asit ilaçlar (alüminyum hidroksid, magnezyum hidroksid, simetikon), simetidin, siklosporin, antibiyotikler ve oral hipoglisemik ilaçlar güvenle kullanılmıştır. Amlodipin ve sildenafil birlikte kullanıldığında her ajan diğerinden bağımsız olarak kendi hipotansif etkisini göstermektedir.

Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: Gebelik kategorisi ilk trimester için C, 2. ve 3. trimesterler için ise D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tibben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemlerini kullanmalıdır.

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedaviye devam etmek mutlaka gerekmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalar, gebelikte kullanımının güvenli olduğu bilinen alternatif bir antihipertansif tedavisine geçirilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebelerde TWYNSTA kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. TWYNSTA ile hayvanlarda üreme toksisitesi ile ilgili çalışmalar yapılmamıştır.

Telmisartan:

Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin gebeliğin ilk trimesterinde kullanılması önerilmez (Bkz. 4.4). Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kullanılması ise kontrendikedir (Bkz. 4.3 ve 4.4).

Telmisartan ile yapılan hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmiştir (Bkz. 5.3)

ADE inhibitörlerinin birinci trimesterde kullanılması ile ortaya çıkan teratojenite riskine ait epidemiyolojik kanıtlar kesin sonuca ulaşmamıştır. Bununla birlikte riskteki küçük bir artış bile

ihmal edilemez. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile kontrollu epidemiyolojik veriler olmamakla birlikte, bu sınıf ilaçların tümü için benzer riskler söz konusu olabilir.

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedaviye devam etmek mutlak gerekli değilse, gebe kalmayı planlayan hastalar gebelikte kullanımının güvenli olduğu kabul edilen alternatif bir antihipertansif tedaviye geçirilmelidir. Hastanın gebe olduğu anlaşılır anlaşılmaz anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi hemen durdurulmalı ve uygun olduğu takdirde alternatif bir tedavi başlanmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kullanılmasının, hastalarda fetotoksisite (renal fonksiyonlarda azalma, oligohidramniyoz, kafa kemiklerinde kemikleşme geriliği) ve neonatal toksisite (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) oluşturduğu bilinmektedir (Bkz. 5.3). Gebeliğin ikinci trimesterinden sonra anjiyotensin II reseptör antagonistlerine maruz kalınması halinde, böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrasonografik kontrolü önerilmektedir.

Anneleri anjiyotensin II reseptör antagonisti kullanan infantlar, hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir (Bkz. 4.3 ve 4.4).

Amlodipin:

Gebe maruziyeti ile ilgili az sayıdaki verilerde amlodipin veya diğer kalsiyum reseptör antagonistlerinin fetus üzerinde zararlı bir etkisini göstermemiştir. Bununla birlikte doğum süresinde uzama riski olabilir.

Laktasyon dönemi

Emzirme sırasında telmisartan ve/veya amlodipin kullanımı ile ilgili bir veri olmadığı için bu dönemde TWYNSTA kullanımı önerilmez. Özellikle yenidoğan veya preterm infantların emzirilmesi sırasında, laktasyon dönemindeki güvenilirlik profilinin daha iyi olduğu bilinen alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Sabit doz kombinasyonu ile veya her bir etkin madde ile yapılmış kontrollu klinik çalışma verileri mevcut değildir. Telmisartan ve amlodipin kombinasyonu ile ayrıca bir üreme toksisitesi çalışması yapılmamıştır. Preklinik çalışmalarda, telmisartanın erkek ve dişi fertilitesi üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir. Benzer şekilde amlodipin ile erkek ve dişi fertilitesi üzerinde bir etki gözlenmemiştir (Bkz. 5.3).

Preklinik ve *in vitro* çalışmalarda kalsiyum kanal blokörleri ile spermatozoa başında, fecondasyonu bozabilecek geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler gözlenmiştir. Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TWYNSTA'nın araç ve makine kullanımı üzerinde orta dereceli etkileri vardır. Hastalar, senkop, somnolans, sersemlik veya vertigo gibi advers etkilerin ortaya çıkabileceği konusunda uyarılmalıdır (Bkz. 4.8). Bu nedenle araç ve makine kullanımı sırasında hastalara dikkatli olmaları söylenmelidir. Bu tür advers etkileri yaşayan hastalar, araba veya makine kullanmak gibi potansiyel olarak tehlike taşıyan aktivitelerden kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

En sık gözlenen advers etki baş dönmesi ve periferik ödemdir. Seyrek olarak ciddi senkop oluşabilir (1000 hastada 1'den az).

TWYNSTA'nın güvenliliği ve tolere edilebilirliği 3500'ün üzerinde hastanın katıldığı ve bunların 2500'den fazlasının telmisartan ile birlikte amlodipin kullandığı, 5 kontrollü klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Advers etkilerin çizelgesi listesi

Yaygınlık şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubunda advers etkiler ciddiyetteki azalmaya göre sıralanmıştır.

Sistem organ sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			sistit
Psikiyatrik hastalıklar			depresyon, anksiyete, insomnia
Sinir sistemi hastalıkları	baş dönmesi	somnolans, migren, baş ağrısı, parestezi	senkop, periferik nöropati, hipoestezi, disgozi, tremor
Kulak ve iç kulak hastalıkları		vertigo	
Kardiyak hastalıklar		bradikardi, palpasyon	
Vasküler hastalıklar		hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, flushing	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		öksürük	
Gastrointestinal hastalıklar		abdominal ağrı, diyare, bulantı	kusma, gingival hipertrofi, dispepsi, ağız kuruluğu
Deri ve deri altı doku hastalıkları		prurit	ekzema, eritem, döküntü
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		artralji, kas spazmları (bacak krampları), miyalji	sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı (bacak ağrısı)
Böbrek ve idrar hastalıkları			noktüri
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		erektile disfonksiyon	

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	periferik ödem	asteni, göğüs ağrısı, kırıklık, ödem	halsizlik
Araştırmalar		karaciğer enzimlerinde yükselme	kan ürik asit düzeyinde yükselme

Bileşenlerle ilgili ek bilgi:

Bileşenlerden herhangi biri ile (telmisartan veya amlodipin) daha önce bildirilmiş bir istenmeyen etki, TWYNSTA ile yapılan klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası dönemde gözlenmemiş bile olsa, TWYNSTA kullanımı ile de ortaya çıkabilir.

Telmisartan:

Enfeksiyon ve enfestasyonlar:

Yaygın olmayan: farenjit ve sinüzit dahil üst solunum yolu enfeksiyonu, sistit dahil üriner sistem enfeksiyonu

Seyrek: fatal sonuçlanabilen sepsis¹

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: anemi

Seyrek: trombositopeni, eozinofili

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek: hipersensitivite, anaflaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan: hiperkalemi

Seyrek: hipoglisemi (diyabetik hastalarda)

Göz hastalıkları:

Seyrek: görme bozuklukları

Kardiyak hastalıklar:

Seyrek: taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: dispne

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: flatulens

Seyrek: mide rahatsızlıkları

Hepato-bilier hastalıklar:

Seyrek: karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, karaciğer hastalığı²

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: hiperhidroz

Seyrek: anjiyoödem (fatal sonuçlanabilen), ilaç erüpsiyonu, toksik deri erüpsiyonu, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Seyrek: tendon ağrısı (tendinit benzeri bulgular)

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın olmayan: akut renal yetmezlik dahil renal bozukluk

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Seyrek: grip benzeri hastalık

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: kan kreatinin düzeyinde yükselme

Seyrek: kan kreatinin fosfokinaz düzeyinde yükselme, hemoglobin düzeyinde azalma

¹: Bu durum tesadüfi olabilir veya henüz bilinmeyen bir mekanizmaya bağlı oluşabilir

²: Pazarlama sonrası deneyimlerde ortaya çıkan hepatik fonksiyonlarda bozukluk/karaciğer hastalığı vakalarının çoğunluğu, Japon hastalarda görülmüştür. Japon hastalarda bu advers etkilerin görülme olasılığı daha yüksektir.

Amlodipin:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: lökositopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Çok seyrek: hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: ruh halinde değişiklikler

Seyrek: konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: ekstrapiramidal sendrom

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan: görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan: tinnitus

Kardiyak hastalıklar:

Çok seyrek: miyokart enfarktüsü, aritmi, ventriküler taşkardi, atriyal fibrilasyon

Vasküler hastalıkları:

Çok seyrek: vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: dispne, rinit

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler
Çok seyrek: pankreatit, gastrit

Hepato-bilier hastalıklar:

Çok seyrek: hepatit, sarılık, hepatik enzimlerde yükselme (çoğunlukla kolestaz ile uyumlu)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: alopesi, purpura, cilt renginde solukluk, hiperhidroz
Çok seyrek: anjiyoödem, eritema multiforme, ürtiker, ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendrom, fotosensitivite

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın olmayan: mikturisyon bozuklukları, pollaküri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın olmayan: jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan: ağrı

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: kilo artışı, kilo kaybı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 2183599).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Doz aşımı ile ortaya çıkan belirti ve bulguların abartılmış farmakolojik etkilerle uyumlu olması beklenir. Telmisartan aşırı dozu ile en belirgin belirtilerin hipotansiyon ve taşikardi olması beklenir. Bradikardi, baş dönmesi, serum kreatinin düzeyinde yükselme ve akut renal yetmezlik de bildirilmiştir.

Amlodipin doz aşımı aşırı periferik vazodilatasyon ve muhtemelen refleks taşikardi ile sonuçlanabilir. Fatal sonuçlanabilen şoka kadar gidebilen belirgin ve muhtemelen uzun süreli sistemik hipotansiyon da bildirilmiştir.

Tedavi

Hasta yakından izlenmelidir, tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Müdahale, ilacın alınmasından itibaren geçen süreye ve semptomların şiddetine bağlıdır. Tavsiye edilen önlemler arasında kusturma ve/veya mide yıkanması bulunur. Aktif kömür kullanılması hem telmisartan hem de amlodipin doz aşımının tedavisinde faydalı olabilir.

Serum elektolitleri ve kreatinin düzeyleri sık aralıklarla izlenmelidir. Eğer hipotansiyon oluşursa hasta supin pozisyonda, ekstremiteler yüksekte tutulmalı, hızla tuz ve sıvı replasmanı yapılmalıdır.

Destekleyici tedavi başlatılmalıdır. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokajı etkilerinin geri döndürülmesinde yararlı olabilir. Telmisartan ve amlodipin kandan hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinde etkili ilaçlar, anjiyotensin II antagonistleri ve kalsiyum kanal blokörleri
ATC kodu: C09 DB04

TWYNSTA, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını kontrol altına almak amacı ile tamamlayıcı mekanizmalara sahip olan iki antihipertansif bileşiğin kombinasyonudur; bir anjiyotensin II reseptör antagonisti olan telmisartan ve dihidropiridin türevi bir kalsiyum kanal blokörü olan amlodipin.

Bu maddelerin kombinasyonu additif bir antihipertansif etki gösterir ve tek başlarına kullanıldıklarında oluşturduklarından daha fazla kan basıncı düşmesi sağlarlar.

Günde bir kez alınan TWYNSTA, 24 saatlik terapötik doz aralığı boyunca, kan basıncında etkili ve tutarlı bir düşme oluşturur.

Telmisartan:

Telmisartan, oral olarak etkili ve spesifik bir anjiyotensin II reseptör (AT₁) antagonistidir. Telmisartan anjiyotensin II'yi, anjiyotensin II'nin bilinen etkilerinden sorumlu olan AT₁ reseptör alt grubundaki bağlanma yerinden çok yüksek bir afinite ile ayırır. Telmisartanın AT₁ reseptörleri üzerinde parsiyel agonistik etkisi yoktur. Telmisartan AT₁ reseptörüne selektif olarak bağlanır. Bu bağlanma uzun sürelidir. Telmisartanın AT₂ ve daha az bilinen diğer reseptörler dahil diğer reseptörlere afinitesi yoktur. Bu reseptörlerin fonksiyonel rolleri bilinmemektedir. Ayrıca, telmisartanla düzeyleri artan anjiyotensin II'nin bu reseptörler üzerindeki olası aşırı stimülasyonunun etkileri de bilinmemektedir. Plazma aldosteron düzeyleri telmisartan ile azalır. Telmisartan insanlarda plazma reninini inhibe etmez veya iyon kanallarını bloke etmez. Telmisartan, bradikininin de degradasyonunu sağlayan anjiyotensin dönüştürücü enzimi (kininaz II) inhibe etmez. Bu nedenle, bradikinin aracılığı ile ortaya çıkan advers etkileri artırması beklenmez.

İnsanlarda 80 mg telmisartan, anjiyotensin II'ye bağlı olarak oluşan kan basıncı artışını hemen hemen tamamen inhibe eder. İnhibitör etki 24 saatten fazla devam eder ve 48 saate kadar ölçülebilir düzeydedir.

Telmisartanın ilk dozundan sonra 3 saat içinde antihipertansif etki giderek belirginleşir. Kan basıncında maksimum düşme genellikle tedaviye başladıktan sonra 4-8 hafta içinde ortaya çıkar ve uzun süreli tedavi boyunca devam eder.

Antihipertansif etki sürekli olarak, dozdan sonra 24 saat boyunca devam eder ve ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde gösterildiği gibi, bir sonraki dozdan 4 saat öncesini de içine alır. Bu durum, 40 ve 80 mg telmisartan kullanımından sonra, çukur-pik oranları sürekli olarak %80'nin üzerinde görülen plasebo kontrollü klinik çalışmalarla doğrulanmıştır. Doz ile başlangıçtaki sistolik kan basıncı düzeyine yeniden ulaşılma süresi arasında açık bir ilişki eğilimi vardır. Bu konuda diyastolik kan basıncına yönelik veriler tutarlı değildir.

Hipertansif hastalarda telmisartan, nabız hızını etkilemeden hem sistolik hem diyastolik kan basıncını düşürür. İlacın diüretik ve natriüretik etkilerinin, hipotansif etkisine katkısı hala açıklanması gereken bir konudur. Telmisartanın antihipertansif etkililiği, diğer sınıflardaki antihipertansif ilaçlarla benzerdir (klinik çalışmalarda, telmisartan ile amlodipin, atenolol, enalapril, hidroklorotiyazid ve lizinopril karşılaştırılmıştır).

Telmisartan tedavisinin ani olarak kesilmesi halinde, rebound hipertansiyon belirtisi olmaksızın, birkaç günlük bir süreden sonra kan basıncı tedrici olarak tedavi öncesi değerlere geri döner.

İki antihipertansif tedaviyi doğrudan karşılaştıran klinik çalışmalarda, kuru öksürük insidansının telmisartan ile tedavi edilen hastalarda, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine göre, anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir.

İki büyük, randomize, kontrollü çalışmada (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial / Tek Başına Telmisartan ve Ramipril Kombinasyonu ile Sürekli Tedavide Global Sonlanım Noktaları Araştırması) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes- Veteranlar ve Diyabette Nefropati Durumları)) bir ADE-inhibitörü ile bir anjiyotensin II reseptör blokörünün kombine kullanımını araştırılmıştır.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalığı olan hastalarda veya kanıtlanmış son organ hasarı ile seyreden tip-2 diabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür.

VA-NEPHRON-D çalışması, tip-2 diabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite ile ilgili anlamlı bir yarar göstermemiş, buna karşılık monoterapi ile kıyaslandığında, hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinde artma gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında, bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri için de geçerlidir. Bu nedenle, ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri, diyabetik nefropatili hastalarda eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır.

ALTITUDE çalışması, (Aliskiren Trial Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints / Aliskiren Çalışması, Kardiyovasküler ve Renal Hastalık Sonlanım Noktalarının Kullanıldığı Tip 2 Diyabet Çalışması), kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalığı veya her iki hastalığı birden olan tip-2 diabetes mellitus hastalarında, standart bir ADE inhibitör veya anjiyotensin II reseptör blokör tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek üzere tasarlanmıştır. Çalışma, advers olay riskindeki artış nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha fazla görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal fonksiyon bozukluğu) plasebo grubuna göre aliskiren grubunda daha sık bildirilmiştir.

Amlodipin:

Amlodipin dihidropiridin grubundan bir kalsiyum iyonu içeri akış inhibitörüdür (yavaş kanal blokörü veya kalsiyum iyonu antagonisti) ve kalsiyum iyonlarının kardiyak ve damar düz kas hücrelerine transmembranöz girişini inhibe eder. Amlodipinin antihipertansif etkisi vasküler düz kaslarda oluşturduğu direkt gevşetici etkiye bağlıdır, böylece periferik vasküler direnci azaltır ve kan basıncını düşürür. Deneysel veriler amlodipinin hem dihidropiridin bağlanma bölgelerine hem de dihidropiridin olmayan bağlanma bölgelerine bağlandığını göstermiştir. Amlodipin göreceli olarak damar seçicidir, vasküler düz kas hücreleri üzerinde kardiyak kas hücrelerine göre daha fazla etkilidir.

Hipertansiyonlu hastalarda, günde bir kez uygulama, 24 saatlik interval boyunca hem supin pozisyonda hem ayakta ölçülen kan basınçlarında klinik olarak anlamlı düşmeler sağlamıştır. Etkisi yavaş başladığı için akut hipotansiyon amlodipin uygulamasında beklenen bir özellik değildir.

Renal fonksiyonları normal olan hipertansiyonlu hastalarda terapötik dozlarda amlodipin uygulanması filtrasyon fraksiyonunda değişiklik yapmadan veya proteinüriye yol açmadan renal damar direncinde azalma ve glomeruler filtrasyon hızında artış ve efektif renal plazma akımı ile sonuçlanır.

Amlodipin plazma lipidlerinde herhangi bir advers metabolik etkiye veya plazma lipitlerinde değişikliğe yol açmaz ve astım, diyabet ve gut hastalarında kullanım için uygundur.

Kalp yetmezliği hastalarında kullanım:

NYHA Sınıf II-IV kalp yetmezliği hastalarında yapılan hemodinamik ve egzersize dayalı kontrollu klinik çalışmalar, amlodipinin egzersiz toleransı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve klinik semptomatoloji ile değerlendirilen klinik durumda bir kötüleşme oluşturmadığını göstermiştir.

Digoksin, diüretik ve ADE inhibitörü kullanan NYHA Sınıf III-IV kalp yetmezliği hastalarını değerlendirmek amacı ile tasarlanan bir plasebo kontrollu çalışma (PRAISE), amlodipinin mortalite riskini veya kombine mortalite ve morbidite riskini arttırmadığını göstermiştir.

Stabil dozlarda ADE inhibitörü, digital ve diüretik kullanan, altta yatan bir iskemik hastalığı düşündürecek objektif bulguları veya klinik semptomları bulunmayan NYHA Sınıf III-IV kalp yetmezliği hastalarında yapılan uzun dönemli, plasebo kontrollu bir izleme çalışmasında (PRAISE-2), amlodipin total kardiyovasküler mortalite üzerinde bir etki oluşturmamıştır. Aynı popülasyonda, plasebo ile karşılaştırıldığında kalp yetmezliğini kötüleştirme insidensinde anlamlı bir fark olmamasına rağmen, amlodipin, pulmoner ödem bildirimlerinde artış ile ilişkili bulunmuştur.

Telmisartan/Amlodipin

Hafif-şiddetli hipertansiyonu (oturarak ölçülen ortalama diyastolik kan basıncı ≥ 95 ve ≤ 119 mmHg) olan 1461 hastada yapılan 8 hafta süreli, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollu, paralel grup faktöriyel çalışmada ilgili bileşiklerle yapılan monoterapi ile karşılaştırıldığında, TWYNSTA her kombinasyon dozunda diyastolik ve sistolik kan basıncını anlamlı düzeyde daha fazla düşürmüştü ve daha yüksek kontrol oranları sağlamıştır.

TWYNSTA, terapötik doz aralıklarında uygulandığında, sistolik/diyastolik kan basıncında doz bağımlı düşmeler oluşturmuştur: -21.8/-16.5 mmHg (40/5 mg), -22.1/-18.2 mmHg (80/5 mg), -24.7/-20.2 mmHg (40/10 mg) ve -26.4/-20.1 mmHg (80/10 mg). Diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nın altında olmasını sağlayan kan basıncı düşmelerine sırası ile hastaların %71.6, %74.8, %82.1 ve %85.3'nde ulaşılmıştır. Değerler başlangıç değerlerine ve ülkeye göre uyarlanmıştır.

Antihipertansif etkinin çoğunluğuna tedavi başlangıcından 2 hafta sonra ulaşılmıştır. Orta-şiddetli hipertansiyonu (DBP ≥ 100 mmHg) olan 1050 hastanın yer aldığı bir altgrupun % 32.7-51.8'inde telmisartan veya amlodipin ile yapılan monoterapilere yeterli cevap alınmıştır. 5 mg amlodipin içeren kombinasyonla yapılan tedavide sistolik/diyastolik kan basıncında gözlenen ortalama değişiklikler (40/5 mg ile -22.2/-17.2 mmHg; 80/5 mg ile -22.5/-19.1 mmHg), 10 mg amlodipin ile gözlenen değişikliklere (-21.0/-17.6 mmHg) benzer veya daha fazladır, ayrıca kombinasyon tedavisi ile ödem oranları da anlamlı olarak daha düşüktür (40/5 mg ile %1.4; 80/5 mg ile %0.5; 10 mg amlodipin ile %17.6).

562 hastayı içine alan bir alt-grupta yapılan otomatik ambulatuvar kan basıncı takibi, klinikte gözlenmiş olan, sistolik ve diyastolik kan basıncındaki 24 saatlik dozlama dönemi boyunca sabit ve tutarlı kan basıncı düşmelerini doğrulamıştır.

Başka bir çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif kontrollu paralel grup çalışmasında, 5 mg amlodipin ile kan basıncı yeterince kontrol edilemeyen hafif-şiddetli hipertansiyonu olan 1097 hastaya TWYNSTA (40/5 mg veya 80/5 mg) veya tek başına amlodipin (5 mg veya 10 mg) verilmiştir. Sekiz haftalık tedavi sonrasında kombinasyonların her biri, sistolik ve diyastolik kan basıncının düşürülmesinde, amlodipinin her iki monoterapi dozuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde üstünlük göstermiştir (40/5 mg ile -13.6/-9.4 mmHg, 80/5 mg ile -15.0/-10.6 mmHg, amlodipin 5 mg ile -6.2/-5.7 mmHg ve amlodipin 10 mg ile -11.1/-8.0 mmHg). Monoterapilerle karşılaştırıldığında, daha yüksek diyastolik kan basıncı kontrol oranlarına ulaşılmıştır (40/5 mg ile %56.7 mmHg ve 80/5 mg ile %63.8 mmHg'a karşılık amlodipin 5 mg ile %42 mmHg ve amlodipin 10 mg ile %56.7 mmHg). Ödem oranları 40/5 mg ve 40/10 mg ile, amlodipin 10 mg ile karşılaştırıldığında, anlamlı düzeyde daha düşüktür (sırası ile %4.4'e karşılık %24.9).

Başka bir çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif kontrollu paralel grup çalışmasında, kan basıncı 10 mg amlodipin ile yeterince kontrol edilemeyen hafif-şiddetli hipertansiyonu olan 947 hastaya TWYNSTA (40/10 mg veya 80/10 mg) veya tek başına amlodipin (10 mg) verilmiştir. Sekiz haftalık tedavi sonrasında kombinasyonların her biri, amlodipinin monoterapi dozuna göre sistolik ve diyastolik kan basınçlarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla düşürmüştür (40/10 mg ile -11.1/-9.2 mmHg, 80/10 mg ile -11.3/-9.3 mmHg'a karşılık, amlodipin 10 mg ile -7.4/-6.5 mmHg), ve monoterapi ile karşılaştırıldığında, daha yüksek diyastolik kan basıncı normalizasyon oranlarına ulaşılmıştır (40/10 mg ile %63.7 mmHg, 80/10 mg ile %66.5 mmHg'a karşılık amlodipin 10 mg ile %51.1 mmHg).

6 aydan uzun bir süre yürütülen açık, uzun dönemli, iki benzer izleme çalışmasında TWYNSTA'nın etkisi çalışma dönemi boyunca devam etmiştir. Ayrıca, TWYNSTA 40 mg/10 mg ile kan basıncı yeterince kontrol edilemeyen bazı hastalarda TWYNSTA 80 mg /10 mg ile ek kan basıncı düşmelerinin sağlandığı gösterilmiştir.

Klinik çalışma programında TWYNSTA'nın genel advers etki insidansı düşüktür. Tedavi alan hastaların sadece %12.7'de advers etki görülmüştür. En sık gözlenen advers etkiler, periferik ödem ve baş dönmesidir (Bkz. 4.8). Bildirilen advers reaksiyonlar, telmisartan ve amlodipin bileşenlerinin güvenilirlik profillerinden beklenen etkilerle uyumludur. Yeni veya daha şiddetli advers reaksiyonlar gözlenmemiştir. Ödem ile ilişkili olaylar (periferik ödem, jeneralize ödem ve ödem) 10 mg amlodipin alan hastalara göre TWYNSTA kullanan hastalarda tutarlı olarak daha düşüktür. Faktöriyel tasarımlı çalışmada, ödem oranları TWYNSTA 40 mg/5 mg ve 80 mg/5 mg ile %1.3, TWYNSTA 40 mg/10 mg ve 80 mg/10 mg ile %8.8 ve amlodipin 10 mg ile %18.4'dür. 5 mg amlodipin ile kontrol edilemeyen hastalarda, ödem oranları 40 mg/5 mg ve 80 mg/5 mg ile %4.4 ve amlodipin 10 mg ile %24.9'dur.

TWYNSTA'nın antihipertansif etkisi yaş ve cinsiyetten bağımsızdır, ayrıca diyabeti olan ve olmayan hastalarda da benzerdir.

TWYNSTA hipertansiyon dışında başka bir hasta popülasyonunda incelenmemiştir. Telmisartan, yüksek kardiyovasküler risk taşıyan 25.620 hastada yapılan geniş bir sonlanım çalışmasında incelenmiştir (ONTARGET). Amlodipin, kronik stabil anjina, vazospastik anjina ve anjiyografik olarak belgelendirilmiş koroner arter hastalığı olan kişiler üzerinde incelenmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Avrupa İlaç Ajansı, TWYNSTA ile tüm hipertansiyonlu çocuk altgruplarında yapılan çalışmalara ait sonuçların verilmesi zorunluluğunu kaldırmıştır (Bkz. 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sabit doz kombinasyonunun farmakokinetiği:

TWYNSTA'nın absorpsiyon hızı ve miktarı, amlodipin ve telmisartanın tek başlarına uygulanması ile gözlenen biyoyararlanıma eşdeğerdir.

Emilim:

Her ne kadar emilen miktar değişse de telmisartanın absorpsiyonu hızlıdır. Telmisartanın ortalama absöü biyoyararlanımı %50 civarındadır. Telmisartan yiyeceklerle birlikte alındığında, plazma konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alanda (EAA_{0-∞}) yaklaşık %6 (40 mg doz ile) ile %19 (160 mg doz) arasında azalma oluşur. İster aç karına, ister yiyeceklerle birlikte alınsın, uygulamadan 3 saat sonraki plazma telmisartan konsantrasyonları benzer düzeylerde dir.

Amlodipin terapötik dozlarda, oral yoldan uygulandıktan sonra iyi absorbe edilir, pik plazma düzeylerine uygulamadan sonra 6-12 saat sonra ulaşır. Absöü biyoyararlanımı %64-80 arasında hesaplanmıştır. Amlodipin biyoyararlanımı yiyeceklerden etkilenmez.

Dağılım:

Telmisartan, plazma proteinlerine büyük oranda bağlanır (>%99.5). Asıl olarak albumin ve alfa-1 asit glikoproteinlere bağlanır. Ortalama kararlı durum görünürlüğü dağılım hacmi (V_{dss}) yaklaşık olarak 500 l'dir.

Amlodipinin dağılım hacmi yaklaşık olarak 21 l/kg'dır. *In vitro* çalışmalar, hipertansif hastalarda dolaşımdaki amlodipinin yaklaşık %97.5'inin plazma proteinlerine bağlandığını göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Telmisartan ana bileşiğin glukuronide konjügasyonu ile metabolize edilir. Konjüгат için farmakolojik bir aktivite gösterilmemiştir.

Amlodipin karaciğerde kapsamlı olarak (yaklaşık %90) inaktif metabolitlere metabolize edilir.

Eliminasyon:

Telmisartan, terminal yarılanma ömrü >20 saattir ve biekspansiyel azalma farmakokinetiği ile karakterizedir. Maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve daha az oranda da plazma konsantrasyon zaman eğrisinin altında kalan alan (EAA) dozla orantısız olarak artar. Önerilen dozda kullanıldığında, telmisartanın klinik olarak anlamlı birikimini gösteren bir kanıt yoktur. Plazma konsantrasyonları kadınlarda, erkeklere oranla daha yüksektir, ancak bu durumun etkililik üzerinde bir etkisi yoktur.

Telmisartan oral (ve intravenöz) uygulama sonrasında, asıl olarak değişmeden, hemen hemen sadece feçes ile atılır. Kümülatif idrarla atılımı ise dozun %1'nden azdır. Hepatik kan akımı (yaklaşık 1.500 ml/dk) ile karşılaştırıldığında total plazma klerensi (Cl_{tot}) (yaklaşık 1.000 ml/dk) yüksektir.

Plazmadan amlodipin eliminasyonu bifaziktir. Günde bir kez kullanılması halinde uygun olarak terminal eliminasyon yarılanma ömrü 30-50 saattir. Kararlı durum plazma düzeylerine 7-8 günlük

devamlı uygulama sonrasında ulaşılır. Orijinal amlodipinin %10'u ve amlodipin metabolitlerinin %60'ı idrarla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Telmisartan için EAA'daki küçük bir azalmanın terapötik etkililikte bir azalmaya yol açması beklenmez. Doz ve plazma düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki yoktur. 40 mg'ın üzerindeki dozlarda C_{maks} ve daha az oranda EAA orantısız olarak artar.

Amlodipin doğrusal farmakokinetik sergiler.

Özel popülasyonlar:

Pediyatri (18 yaş altı):

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veriler mevcut değildir.

Cinsiyet:

Telmisartan ile plazma konsantrasyonlarında farklılıklar gözlenmiştir. C_{maks} ve EAA kadınlarda erkeklere göre sırası ile yaklaşık 3- ve 2- kat fazladır.

Yaşlılar:

Telmisartanın farmakokinetiği genç ve yaşlı hastalarda değişiklik göstermez.

Amlodipinin pik plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi genç ve yaşlı hastalarda benzerdir. Yaşlı hastalarda amlodipin klerensi azalma eğilimindedir. Bu nedenle EAA ve eliminasyon yarılanma ömründe artış görülür.

Renal bozukluk:

Hafif-orta ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda telmisartanın plazma konsantrasyonlarının iki kat arttığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, diyalize giren renal yetmezlikli hastalarda daha düşük plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. Telmisartan renal yetmezliği olan hastalarda plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve diyaliz ile uzaklaştırılmaz. Eliminasyon yarılanma ömrü renal bozukluğu olan hastalarda değişmez. Amlodipinin farmakokinetiği renal bozukluklarda önemli oranda etkilenmez.

Karaciğer bozukluğu:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda yapılan farmakokinetik çalışmalar telmisartanın mutlak biyoyararlanımında hemen hemen %100'e yakın oranda artış göstermiştir. Hepatik yetmezliği olan hastalarda telmisartanın eliminasyon yarılanma ömrü değişmez.

Hepatik yetmezliği olan hastalarda amlodipin klerensi azalır ve bu azalmanın sonucunda EAA yaklaşık %40-60 oranında artar.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Telmisartan ve amlodipinin klinik dışı toksisite profili örtüşmediği için kombinasyon ile toksisitenin kötüleşmesi beklenmez. Bu durum, 3.2/0.8, 10/2.5 ve 40/10 mg/kg telmisartan ve amlodipin doz seviyeleri ile sıçanlarda yapılan subkronik (13 hafta) toksisite çalışmalarında doğrulanmıştır.

Sabit doz kombinasyon bileşenleri için mevcut olan prelinik veriler aşağıda bildirilmiştir.

Telmisartan:

Prelinik güvenilirlik çalışmalarında normotansif hayvanlarda, klinik terapötik sınırlara yakın bir maruziyet oluşturan dozlarda kırmızı hücre parametrelerinde (eritrosit, hemoglobin, hematokrit) azalmaya, renal hemodinamiklerde değişmeye (kan üre azotu ve kreatinin yükselmesi) ve aynı zamanda serum potasyum düzeylerinde yükselmeye yol açmıştır. Köpeklerde renal tübül dilatasyon ve atrofi gözlenmiştir. Sıçanlarda ve köpeklerde gastrik mukozada hasar (erozyon, ülser veya inflamasyon) kaydedilmiştir. Gerek anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gerekse anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile yapılan prelinik çalışmalardan bilinen farmakolojik mekanizmaların aracılık ettiği bu advers etkiler oral salın desteği ile önlenmiştir. Her iki türde de, plazma renin aktivitesinde artma ile renal jukstaglomeruler hücrelerde hipertrofi/hiperplazi gözlenmiştir. Bu değişiklikler, aynı zamanda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve diğer anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin sınıf etkisidir ve klinik olarak anlamı yok gibi görünmektedir.

Teratojenik etkisi ile ilgili net bir kanıt gözlenmemiştir ancak, telmisartanın toksik düzeylerinde düşük vücut ağırlığı ve gözlerin açılmasında gecikme gibi postnatal gelişim üzerinde etkiler gözlenmiştir.

In vitro çalışmalarda, mutajenite ve ilgili klastojenik aktiviteyi ve aynı zamanda sıçan ve farelerde karsinogeniteyi gösteren net bir kanıt yoktur.

Amlodipin:

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinogenik potansiyel gibi konvansiyonel çalışmalara dayanan prelinik veriler, insanlar için özel bir tehlikeyi işaret etmemiştir.

Sıçanlardaki reproduktif toksisite çalışmalarında yüksek dozlarda doğumda gecikme, zor doğum, fetus ve yavruların sağkalımında bozulmalar görülmüştür. 10 mg amlodipin/kg/gün (mg/m² temelinde insanlara önerilen maksimum doz olan 10 mg/gün dozunun yaklaşık 10 katı) dozlarına kadar oral amlodipin maleat (erkeklerde çiftleşmeden 64 gün önce, dişilerde 14 gün önce) ile tedavi edilen sıçanlarda fertilité üzerinde bir etki bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Koloidal anhidr silika
Parlak mavi FCF (E133)
Demir oksit siyah (E172)
Demir oksit sarı (E172)
Magnezyum stearat
Mısır nişastası
Meglumin
Mikrokristalin selüloz
Povidon K25
Prejelatinize nişasta
Sodyum hidroksit
Sorbitol (E420)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf mr

36 ay

Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Işık ve nemden korumak amacı ile orijinal ambalajı içerisinde saklayınız.

Ambalajın niteliėi ve içeriėi

TWYNSTA alüminyum/alüminyum blister ambalajlarda 28 tablet içerir.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliėi" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.ř.
Büyükdere Cad., USO Center
No: 245, K: 13-14
34398 - Maslak, İSTANBUL

Tel: (0 212) 329 1100 Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI

134/8

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 17.09.2012
Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ: