

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 40 mg / 5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Iga tablett sisaldab 168,64 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Sinised ja valged ovaalse kujuga kahekihilised, ligikaudu 14 mm pikkused tabletid, mille valgele kihile on graveeritud toote kood A1 ning firma logo.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel.

Lisaravi

Twynsta 40 mg / 5 mg on näidustatud täiskasvanutele, kelle vererõhk ei ole piisavalt langenud ainult 5 mg amlodipiiniga.

Asendusravi

Täiskasvanud patsiendid, kes võtavad telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena, võivad selle asemel võtta Twynsta't, mis sisaldab neid toimeaineid samades annustes.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Selle ravimi soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Maksimaalne soovitatav annus on üks tablett 80 mg telmisartaani / 10 mg amlodipiini ööpäevas. See ravim on näidustatud pikaajaliseks raviks.

Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudi mahlaga ei ole soovitatav, kuna mõnedel patsientidel võib biosaadavus suurenedada, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist (vt lõik 4.5).

Lisaravi

Twynsta 40 mg / 5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole piisavalt langenud ainult amlodipiini 5 mg annusega.

Enne fikseeritud annuste kombinatsioonile üleviimist soovitatakse komponentide annuste (st amlodipiini ja telmisartaani) individuaalset tiitrimist. Kui on kliiniliselt asjakohane, võib kaaluda otsesest üleviimist monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile.

Patsiendid, keda on ravitud 10 mg amlodipiiniga ja kel esineb mõni annust piirav kõrvaltoime, nt turse, võib üle viia Twynsta annusele 40 mg / 5 mg üks kord ööpäevas, vähendades seega amlodipiini annust, ilma et väheneks üldine oodatav antihüpertensiivne ravivastus.

Asendusravi

Patsiendid, kes saavad telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena, võivad selle asemel võtta üks kord ööpäevas Twynsta tablette, mille üks tablett sisaldab samasuguse annuse kumbagi komponenti.

Eakad (> 65 aastat)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Väga eakate patsientide kohta on teavet vähe.

Eakatel on soovitatav kasutada amlodipiini tavalisi annustamisskeeme, kuid annust tuleb suurendada ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega või hemodialüüsi saavate patsientide osas on kogemus piiratud.

Telmisartaani/amlodipiini kasutamisel sellistel patsientidel soovitatakse ettevaatust, kuna amlodipiin ja telmisartaan ei ole dialüüsitavad (vt ka lõik 4.4).

Kerge või mõõduka raskusega neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Maksakahjustus

Twynsta on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3). Kerge või mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidele tuleb telmisartaani/amlodipiini manustada ettevaatusega.

Telmisartaani annus ei tohi ületada 40 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Lapsed

Telmisartaani/amlodipiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Twynsta't võib võtta toidust olenemata. Twynsta't soovitatakse võtta koos vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6)
- Sapiteede obstruktiivsed häired ja raske maksakahjustus
- Šokk (sh kardiogeenne šokk)
- Vasaku vatsakese väljavoolutee obstruktsioon (nt aordi stenoosi raske aste)
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti

Telmisartaani/amlodipiini samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimpreparaatidega on vastunäidustatud suhkurdiabeedi või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui peetakse oluliseks ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga, tuleb rasestumist planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mille ohutuse profiil on raseduse ajal kasutamisel tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajaduse korral alustada alternatiivset ravi (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Maksakahjustus

Telmisartaan eritub peamiselt sapiga. Võib eeldada, et sapiteede obstruktiivse häire või maksapuudulikkusega patsientidel on kliirens aeglasem.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; annustamissoovitusi ei ole kehtestatud. Seetõttu tuleb amlodipiiniga ravi alustada annusevahemiku väiksemate annustega ja nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel tuleb olla ettevaatlik.

Seetõttu tuleb sellistel patsientidel telmisartaani/amlodipiini kasutada ettevaatusega.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Kui patsiente, kel esineb kahepoolne neeruarteri stenoos või ainsa funktsioneeriva neeru arteri stenoos, ravitakse reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) mõjutavate ravimitega, esineb raske hüpertensiooni ja neerupuudulikkuse suurenenud risk.

Neerukahjustus ja neeru transplantatsioon

Kui telmisartaani/amlodipiini kasutatakse kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel, soovitatakse kaaliumi ja kreatiniini kontsentratsiooni seerumis perioodiliselt jälgida. Puudub kogemus telmisartaani/amlodipiini kasutamise kohta hiljuti siiratud neeruga patsientidel. Telmisartaan ja amlodipiin ei ole dialüüsitavad.

Intravaskulaarne hüповoleemia

Patsientidel, kel on vereruumala ja/või naatriumi sisaldus veres vähenenud, nt tugeva diureetilise ravi, toidusoola piiramise, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel, võib esineda sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimest annust. Neid seisundeid tuleb enne telmisartaani manustamist korrigeerida. Kui telmisartaani/amlodipiini manustamisega kaasneb hüpotensioon, tuleb patsient asetada selili asendisse ja, kui vajalik, siis infundeerida veeni füsioloogilist naatriumkloriidi lahust. Kui vererõhk on stabiliseerunud, võib ravi jätkata.

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni vähenemise (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüütide sisaldust ja vererõhku. AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Teised reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi stimuleerimisega seotud seisundid

Patsientidel, kelle veresoonte toonus ja neerufunktsioon sõltuvad eelkõige reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkuse või kaasuva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavate ravimite kasutamist seostatud ägeda hüpotensiooni, hüperasoteemia, oliguuria või harvadel juhtudel ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.8).

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsientidel ei esine tavaliselt ravivastust antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiinsüsteemi inhibeerimise kaudu. Seega ei ole telmisartaani kasutamine soovitatav.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatoritega, on aordi- ja mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatia patsientide puhul näidustatud eriline ettevaatus.

Ebastabiilne stenokardia, äge müokardiinfarkt

Puuduvad andmed, mis toetaksid telmisartaani/amlopiini kasutamist ebastabiilse stenokardia puhul ja müokardiinfarkti ajal või ühe kuu jooksul pärast seda.

Südamepuudulikkusega patsiendid

Amlodipiini pikaajalises platseeboga kontrollitud uuringus raske südamepuudulikkusega (NYHA III ja IV klass) patsientidel teatati kopsuturse esinemisest sagedamini amlodipiiniga ravitute rühmas kui platseeborühmas (vt lõik 5.1). Seetõttu tuleb südamepuudulikkusega patsiente ravida ettevaatusega. Kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini tuleb kasutada südame paispuudulikkusega patsientidel ettevaatusega, kuna need võivad suurendada edaspidi kardiovaskulaarsete episoodide ja suremuse riski.

Insuliini või diabeedivastaseid ravimeid saavad suhkurdiabeediga patsiendid

Neil patsientidel võib telmisartaanraviga kaasnedu hüpoglükeemia. Seega tuleb neil patsientidel kaaluda asjakohast vere glükoosisisalduse jälgimist. Vastaval näidustusel võib vajalikuks osutada insuliini või diabeedivastase ravimi annuse kohandamine.

Hüperkaleemia

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjustavate ravimite kasutamine võib põhjustada hüperkaleemiat. Hüperkaleemia võib lõppeda surmaga eakatel patsientidel, neerupuudulikkuse või diabeediga patsientidel, samaaegselt teisi, potentsiaalselt kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid kasutataval ja/või kaasuvate seisunditega patsientidel.

Enne reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjustavate ravimite samaaegse kasutamise kaalutlemist tuleb hinnata kasu ja riski suhet.

Hüperkaleemia peamiseks riskiteguriteks tuleb pidada:

- suhkurtõbe, neerukahjustust, vanust (> 70 aasta);
- kombinatsiooni vähemalt ühe teise reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjustava ravimi ja/või kaaliumipreparaadiga. Ravimid või ravimite terapeutilised rühmad, mis võivad esile kutsuda hüperkaleemiat, on kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d, sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid), hepariin, immunosuppressandid (tsüklosporiin või takroliimus) ja trimetoprim;
- kaasuvad seisundid, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, neerufunktsiooni halvenemine, neerude seisundi järsk halvenemine (nt infektsioonhaigused), rakkude lahustumine (nt äge jäsese isheemia, rabdomüolüüs, ulatuslik trauma).

Sellistel patsientidel tuleb kaaliumi sisaldust seerumis hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel tuleb amlodipiini annust suurendada ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Sorbitool

Iga tablett sisaldab 168,64 mg sorbitooli (E420).

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Muud

Nii nagu kõigi antihüpertensiivsete ravimitega, võib liigne vererõhu langetamine isheemilise kardiomiopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud selle fikseeritud annustega kombinatsiooni kahe komponendi vahel mingeid koostoimeid.

Kombinatsiooniga seotud koostoimed

Ravimi koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Teiste antihüpertensiivsete ravimpreparaatide samaaegsel kasutamisel võib telmisartaani/amloidiipiini vererõhku langetav toime tugevneda.

Vererõhku langetava potentsiaaliga ravimid

Farmakoloogilistel omadustel põhinevalt võib eeldada, et järgmised ravimpreparaadid võivad potentseerida kõigi antihüpertensiivsete ravimite, sh selle ravimi hüpotensiivseid toimeid: baklofeen, amifostiin, neuroleptikumid või antidepressandid. Lisaks võib alkohol süvendada ortostaatilist hüpotensiooni.

Kortikosteroidid (süsteemselt)

Antihüpertensiivse toime vähenemine.

Telmisartaaniga seotud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Kaaliumi säästvad diureetikumid või kaaliumipreparaadid

Angiotensiin II retseptori antagonistid nagu telmisartaan nõrgendavad diureetikumi poolt esile kutsutud kaaliumi kadu. Kaaliumi säästvad diureetikumid, nagu spironolaktoon, eplereenon, triamtereen või amiloriid, ning kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada olulist kaaliumi sisalduse suurenemist seerumis. Kui nende samaaegne kasutamine on näidustatud dokumenteeritud hüpokaleemia tõttu, tuleb neid kasutada ettevaatlikult ja mõõtes sageli kaaliumi sisaldust seerumis.

Liitium

Samaaegse liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ning angiotensiin II retseptori antagonistide, sh telmisartaani kasutamise ajal on täheldatud pöörduvat liitiumi kontsentratsiooni tõusu seerumis ja toksilisuse suurenemist. Kui osutub vajalikuks sellise kombinatsiooni kasutamine, soovitatakse liitiumi kontsentratsiooni seerumis hoolikalt jälgida.

Teised reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemile (RAAS) toimet avaldavad antihüpertensiivsed ained

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravis AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvaltoimete, nt hüpotensioon, hüperkaleemia ja vähenenud neerufunktsioon (k.a äge neerupuudulikkus), sagenemisega võrreldes monoteerapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

MSPVA-d (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustamisskeemides, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võivad vähendada angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivset toimet.

Mõnedel pärsitud neerufunktsiooniga patsientidel (nt dehüdreeritud või eakad pärsitud neerufunktsiooniga patsiendid) võib samaaegne angiotensiin II retseptori antagonistide ja tsüklo-oksügenaasi inhibiitorite manustamine põhjustada täiendavat neerufunktsiooni halvenemist, sh

võimalikku ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatlikult, eriti eakatele. Patsiente tuleb piisavalt hüdreerida ning kaaluda tuleb neerufunktsiooni jälgimise vajadust pärast samaaegse ravi alustamist ning seejärel perioodiliselt.

Ramipriil

Ühes uuringus, milles manustati samaaegselt telmisartaani ja ramipriili, oli tulemuseks ramipriili ja ramipriilaadi $AUC_{0...24}$ ja C_{max} kuni 2,5-kordne suurenemine. Selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta

Digoksiin

Telmisartaani ja digoksiini samaaegsel manustamisel täheldati digoksiini maksimaalse kontsentratsiooni ja minimaalse kontsentratsiooni keskmiste väärtuste suurenemist vastavalt 49% ja 20%. Telmisartaaniga ravi alustamisel, korrigeerimisel ja lõpetamisel tuleb jälgida digoksiini sisaldust plasmas, et hoida see terapeutilises vahemikus.

Amlodipiiniga seotud koostoimed

Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust

CYP3A4 inhibiitorid

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seentevastased asoolid, sellised makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini kontsentratsiooni olulist suurenemist, mille tagajärjel suureneb hüpotensioonirisk. Nende farmakokineetika variatsioonide kliiniline avaldumine võib olla eakatel rohkem märgatav. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad

Samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) puhul.

Dantroleen (infusioon)

Loomadel on täheldatud pärast verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamist hüperkaleemiaga seotud, letaalse lõppega vatsakeste virvendust ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia riski tõttu on soovitatav vältida selliste kaltsiumikanalite blokaatorite nagu amlodipiin koosmanustamist patsientidel, kes on vastuvõtlikud pahaloomulisele hüpertermiale, ja pahaloomulise hüpertermia ravis.

Greipfruut ja greipfruudi mahl

Twynsta manustamine koos greipfruudi või greipfruudi mahlaga ei ole soovitatav, kuna teatavatel patsientidel võib biosaadavus suurenedada, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel

Takroliimus

Takroliimuse ja amlodipiini samaaegse manustamisega kaasneb risk takroliimuse sisalduse suurenemiseks veres, kuid selle koostoime farmakokineetiline mehhanism ei ole täielikult teada. Takroliimuse toksilisuse vältimiseks on vaja samaaegselt amlodipiinravi saavatel patsientidel jälgida takroliimuse sisaldust veres ning vajaduse korral takroliimuse annust kohandada.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini ja amlodipiiniga ei ole ravimite koostoime uuringuid läbi viidud tervetel vabatahtlikel ega teistel populatsioonidel, välja arvatud neeru siirdamise läbinud patsientidel, kel täheldati

tsüklosporiini minimaalse kontsentratsiooni muutlikke tõuse (keskmine 0...40%). Neeru siirdamise läbinud ja amlodipiinravi saavatel patsientidel tuleb kaaluda tsüklosporiinisalduse jälgimise vajadust ning vajaduse korral vähendada tsüklosporiini annust.

Rapamütsiini mehhanistliku sihtmärgi (mechanistic target of rapamycin, mTOR) inhibiitorid
mTOR-i inhibiitorid, nt siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus, on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A inhibiitor. Samaaegsel kasutamisel koos mTOR-i inhibiitoritega võib amlodipiin suurendada mTOR-i inhibiitorite ekspositsiooni.

Simvastatiin

Amlodipiini 10 mg ja simvastatiini 80 mg korduvate annuste koosmanustamise tagajärjel suurenes simvastatiini kontsentratsioon kuni 77% võrreldes ainult simvastatiiniga. Seega tuleb amlodipiini saavatel patsientidel piirata simvastatiini annust 20 mg-ni ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Telmisartaani/amlodipiini kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud. Reproduktsoonitoksilisuse uuringuid loomadel ei ole telmisartaani/amlodipiiniga läbi viidud.

Telmisartaan

Angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamist ei soovitata raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Telmisartaani uuringud loomadel on näidanud reproduktsoonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal, mis puudutab teratogeensuse riski pärast ekspositsiooni AKE inhibiitoritele raseduse esimese trimestri jooksul, ei ole olnud otsustav, kuid siiski ei saa välistada vähest riski suurenemist. Samas kui puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühma puhul. Välja arvatud juhul, kui jätkuvat ravi angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasedustumist planeerivad patsiendid viia üle alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mis omavad tõestatud ohutusprofiili raseduse ajal kasutamiseks. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et angiotensiin II retseptori antagonisti ravi toime raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui angiotensiin II retseptori antagonistide toime peaks esinema alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav läbi viia neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring.

Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagoniste, tuleb tähelepanelikult jälgida võimaliku hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Amlodipiin

Amlodipiini ohtutus raseduse korral ei ole tõestatud.

Loomkatsetes täheldati suurte annuste korral reproduktsoonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Imetamine

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt saab imik ema annusest 3...7% (kvartiilide vahe), maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada.

Kuna telmisartaani kasutamise kohta imetamise ajal teave puudub, telmisartaani/amlodipiini ei soovitata ning tuleb eelistada alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini tõestatud – eriti, kui imetatakse vastsündinut või enneaegset last.

Fertiilsus

Fikseeritud annuste kombinatsiooni või üksikute komponentide kohta kontrollrühmaga kliiniliste uuringute andmed puuduvad.

Eraldi reproduktsoonitoksilisuse uuringuid telmisartaani ja amlodipiini kombinatsiooniga ei ole läbi viidud.

Prekliinilistes uuringutes ei täheldatud mingeid telmisartaani toimeid meeste ega naiste fertiilsusele.

Mõnel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsiendil on teatatud pöörduvatest biokeemilistest muutustest spermatoosidide peades. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku toime kohta fertiilsusele on ebapiisavad. Ühes rottidel tehtud uuringus täheldati isasloomadel fertiilsusega seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Twynsta mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et neil võivad ravi ajal esineda kõrvaltoimed, nagu sünnikoop, unisus, pearinglus või vertiigo (vt lõik 4.8). Seega tuleb soovitada ettevaatust autojuhtimisel või masinate käsitlemisel. Kui patsientidel esinevad sellised kõrvaltoimed, peavad nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine või masinate käsitlemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on pearinglus ja perifeersed tursed. Harva võib esineda raskekujuline sünnikoop (vähem kui üks juht 1000 patsiendi kohta).

Kõrvaltoimed, millest teatati varem mõlema toimeaine (telmisartaan või amlodipiin) puhul eraldi, võivad olla ka Twynsta potentsiaalsed kõrvaltoimed, isegi kui neid ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil.

Koondtabelina loetletud kõrvaltoimed

Twynsta ohutust ja taluvust hinnati viies kontrollrühmaga kliinilises uuringus, millesse oli kaasatud üle 3500 patsiendi, kellest üle 2500 said telmisartaani kombinatsioonis amlodipiiniga.

Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse alusel järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Twynsta	Telmisartaan	Amlodipiin
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>			
Aeg-ajalt		Ülemiste hingamisteede infektsioon, sh farüngiit ja sinuiit, kuseteede infektsioon sh tsüstiit,	
Harv	Tsüstiit	Sepsis, sh letaalse lõppega ¹	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			
Aeg-ajalt		Aneemia	
Harv		Trombotsütopeenia, eosinofiilia	
Väga harv			Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			
Harv		Ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon	
Väga harv			Ülitundlikkus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>			
Aeg-ajalt		Hüperkaleemia	
Harv		Hüpoglükeemia (diabeediga patsientidel)	
Väga harv			Hüperglükeemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>			
Aeg-ajalt			Tuju kõikumised
Harv	Depressioon, ärevus, unetus		Segasus
<i>Närvisüsteemi häired</i>			
Sage	Pearinglus		
Aeg-ajalt	Unisus, migreen, peavalu, paresteesia		
Harv	Sünkoop, perifeerne neuropaatia, hüpesteesia, maitsehäired, treemor		

Väga harv			Ekstrapüramidaal-sümptomite sündroom, Hüpertoonია
Silma kahjustused			
Sage			Nägemishäired (sh diploopia)
Aeg-ajalt			Nägemise halvenemine
Harv		Nägemishäired	
Kõrva ja labürindi kahjustused			
Aeg-ajalt	Vertiigo		Tinnitus
Südame häired			
Aeg-ajalt	Bradükardia, südamepekslemine		
Harv		Tahhükardia	
Väga harv			Müokardiinfarkt, arütmia, ventrikulaarne tahhükardia, kodade virvendus
Vaskulaarsed häired			
Aeg-ajalt	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, õhetus		
Väga harv			Vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Aeg-ajalt	Kõha	Düspnoe	Düspnoe, nohu
Väga harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus ³		
Seedetrakti häired			
Sage			Muutused sooletegevuses (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)
Aeg-ajalt	Kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus	Kõhupuhitus	
Harv	Oksendamine, igemete hüpertroofia, düspepsia, Suukuivus	Ebamugavustunne kõhus	
Väga harv			Pankreatiit, gastriit

<i>Maksa- ja sapiteede häired</i>			
Harv		Maksafunktsiooni häire/maksa häire ²	
Väga harv			Hepatiit, kollatõbi, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (enamasti koos kolestaasiga)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>			
Aeg-ajalt	Sügelus	Liighigistamine	Alopeetsia, purpur, nahavärvi muutused, liighigistamine
Harv	Ekseem, erüteem, lööve	Angioödeem (letaalse lõppega), ravimlööve, toksiline epidermise lööve, urtikaaria	
Väga harv			Angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, valgustundlikkus
Teadmata			Toksiline epidermise nekrolüüs
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>			
Sage			Pahklude turse
Aeg-ajalt	Liigesevalu, lihasekrampid (krampid jalgades), müalgia		
Harv	Seljavalu, valu kätes, jalgades (valu jalgades)	Kõõlusvalu (kõõlusepõletikule omased sümptomid)	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>			
Aeg-ajalt		Neerukahjustus, sh äge neerupuudulikkus	Urineerimishäire, pollakisuuria
Harv	Sage öine urineerimine		
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			
Aeg-ajalt	Erektsioonihäired		Günekomastia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Sage	Perifeerne turse		
Aeg-ajalt	Asteenia, valu rindkeres, väsimus, turse		Valu
Harv	Halb enesetunne	Gripilaadne haigus	
Uuringud			
Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Kreatiniinisalduse suurenemine veres	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus
Harv	Kusihappe kontsentratsiooni suurenemine veres	Kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres, hemoglobiinisalduse vähenemine	

¹ See juht võib olla juhuslik leid või olla seotud seni teadmata mehhanismiga.

² Enamik turuletulekujärgselt registreeritud ebanormaalse maksafunktsiooni / maksa häire juhte seoses telmisartaaniga esines Jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

³ Turuletulekujärgselt on seoses telmisartaaniga teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest (valdavalt interstitsiaalne kopsupõletik ja eosinofiilne kopsupõletik).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise nähud ja sümptomid vastavad eeldatavasti võimendunud farmakoloogilistele toimetele. Telmisartaani üleannustamise peamised nähud on eeldatavasti hüpotensioon ja tahhükardia, bradükardia, peapööritus, kreatiniinisalduse suurenemine seerumis ning samuti on teatatud ägedast neerupuudulikkusest.

Amlodipiini üleannustamise tulemuseks võivad olla liigne perifeerne vasodilatatsioon ja võimalik, et ka reflektorne tahhükardia. On teatatud märkimisväärsest ja arvatavasti pikaajalisest süsteemisest hüpotensioonist kuni šokini, mis hõlmab letaalse lõppega šokki.

Ravi

Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Ravi oleneb sellest, kui kaua on möödunud ravimi manustamisest, ja sümptomite raskusastmest. Soovitavateks abinõudeks on muu hulgas oksendamise esile kutsumine ja/või maoloputus. Aktiveeritud söest võib abi olla nii telmisartaani kui ka amlodipiini üleannustamise ravis.

Sageli tuleb jälgida elektrolüütide ja kreatiini sisaldust seerumis. Hüpotensiooni esinemisel tuleb patsient asetada seliliasendisse, jäsemed kõrgemal, ning taastada kiiresti soola kontsentratsioon ja vereruumala. Tuleb alustada toetusravi.

Kasulikuks võib osutada intravenoosne kaltsiumglükonaadi manustamine, et neutraliseerida kaltsiumikanali blokaadi toimed.

Mõnel juhul võib olla kasu maoloputusest. Aktiivsõe kasutamisel kuni 2 tundi pärast amlodipiini 10 mg annuse manustamist vähenes tervetel vabatahtlikel amlodipiini imendumiskiirus.

Telmisartaan ja amlodipiin ei ole dialüüsi abil eemaldatavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB-d) ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09DB04

Twynsta's on ühendatud kaks antihüpertensiivset ühendit, millel on teineteist täiendav vererõhku reguleeriv mehhanism essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide puhul: angiotensiin II retseptori antagonist telmisartaan ja dihüdropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaator amlodipiin. Nende ainete kombinatsioon omab summeerunud antihüpertensiivset toimet, vähendades vererõhku suuremal määral kui kumbki komponent eraldi. Twynsta, manustatuna üks kord ööpäevas, kutsub esile efektiivse ja püsiva vererõhu languse kogu terapeutilises annusevahemikus 24 tunni jooksul.

Telmisartaan

Telmisartaan on suukaudselt toimiv ja spetsiifiline angiotensiin II retseptori (AT₁ tüübi) antagonist. Telmisartaan tõrjub angiotensiin II väga kõrge afiinsusega välja selle seondumiskohast AT₁-retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Telmisartaan ei oma mingit osalist agonistlikku toimet AT₁-retseptoril. Telmisartaan seondub selektiivselt AT₁-retseptoriga. Seondumine on pikaajaline. Telmisartaan ei oma afiinsust teiste retseptorite, sh AT₂ ega teiste, vähem spetsiifiliste AT-retseptorite suhtes. Nende retseptorite funktsionaalne roll ei ole teada, nagu pole teada ka nende võimalikust ülestimuleerimisest tulenev toime angiotensiin II poolt, mille kontsentratsiooni telmisartaan tõstab. Telmisartaan vähendab aldosterooni sisaldust plasmas. Telmisartaan ei inhibeeri reniini inimplasmas ega blokeeri ioonkanaleid. Telmisartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), mis on ka bradükiniini lõhustav ensüüm. Seega ei ole oodata bradükiniinist vahendatud kõrvaltoimete potentseerumist.

Inimestel inhibeerib telmisartaani 80 mg annus peaaegu täielikult angiotensiin II esile kutsutud vererõhu tõusu. Inhibeeriv toime kestab üle 24 tunni ning on mõõdetav veel kuni 48 tunni pärast.

Pärast telmisartaani esimest annust ilmneb antihüpertensiivne toime järk-järgult 3 tunni jooksul. Vererõhu maksimaalne langus saavutatakse tavaliselt 4...8 nädalat pärast ravi alustamist ning püsib pikaajalise ravi jooksul.

Antihüpertensiivne toime püsib ühtlasena 24 tundi pärast annustamist, mille hulka kuuluvad ka viimased 4 tundi enne järgmist annust, mida on tõestanud ambulatoorsed vererõhu mõõtmised. Seda on kinnitanud minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhtarvud, mis on olnud järjekindlalt üle 80% pärast telmisartaani 40 ja 80 mg annuseid platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes. Süstoolse vererõhu uuringueelse väärtuse saavutamiseks kuluv aeg näib sõltuvat annuse suuruselt. Selles osas on diastoolset vererõhku puudutavad andmed vastuolulised.

Hüpertensiooniga patsientidel vähendab telmisartaan nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku, muutmata pulsisagedust. Ravimi diureetilise ja natriureetilise toime lisandumine tema hüpotensiivsele toimele vajab veel määratlemist. Telmisartaani antihüpertensiivne efektiivsus on võrreldav antihüpertensiivsete ravimite teiste rühmade esindajate (tõestatud kliinilistes uuringutes, milles võrreldi telmisartaani amlodipiini, atenooli, enalapriili, hüdroklorotiasiidi ja lisinopriiliga) puhul täheldatuga.

Pärast telmisartaanravi järsku lõpetamist taastub järk-järgult mitme päeva jooksul ravieelne vererõhk, ilma et esineks hüpertensiooni tagasilöögi ilminguid.

Kliinilistes uuringutes, milles võrreldi otseselt kahte antihüpertensiivset ravimit (telmisartaani ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid), esines kuiv köha telmisartaaniga ravi saanud patsientidel tunduvalt harvemini.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringus (ONTARGET (*ON*going *Tel*misartan *Al*one and in combination with *Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi ACE inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundikahjustusega patsiente.

VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringutes ilmnud olulise kasuliku toime puudumine neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste ACE inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide puhul, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

ACE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile ACE inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult kahjulike toimete riski suurenemise tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhte oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvaltoimetest ja rasketest kõrvaltoimetest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerufunktsiooni häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Amlodipiin

Amlodipiin on dihidropüridiini rühma kuuluv kaltsiumiioonide sissevoolu inhibiitor (aeglane kanali blokaator ehk kaltsiumiioonide antagonist) ning inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonkonna silelihastes. Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on tingitud otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihastele, mille tulemuseks on veresoonte perifeerse resistentsuse vähenemine ja vererõhu langus. Eksperimentaalandmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihidropüridiini kui ka mittedihidropüridiini seondumiskohtadega. Amlodipiin on suhteliselt vaskulaarselektiivne, avaldades tugevamat toimet veresoonte silelihasrakkudele kui südamelihase rakkudele.

Hüpertensiooniga patsientidel tagab manustamine üks kord ööpäevas kliiniliselt olulise vererõhu languse nii selili- kui ka seisvas asendis kogu ööpäeva jooksul. Kuna ravimi toime saabub aeglaselt, siis amlodipiini manustamisega ei kaasne ägedat hüpotensiooni.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel põhjustasid amlodipiini terapeutilised annused neeruveresoonte resistentsuse vähenemist ja glomerulaarfiltratsiooni kiirenemist ning efektiivset plasmavoogu neerudes ilma filtratsiooni fraktsiooni muutuse või proteiinuuriata.

Amlodipiiniga ei ole kaasnenud mingeid metaboolseid kõrvaltoimeid ega lipiididesisalduse muutusi plasmas, mistõttu see sobib kasutamiseks astma, diabeedi ja podagra patsientidele.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Hemodünaamika uuringud ja koormuspõhised kontrollrühmaga kliinilised uuringud, mis viidi läbi NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsientidel, näitasid, et amlodipiin ei põhjusta südamepuudulikkuse kliinilist halvenemist, mida mõõdeti koormustaluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ja kliinilise sümptomaatika alusel.

Platseeboga kontrollitud uuring (PRAISE), mis oli kavandatud nende NYHA III...IV klassi südamepuudulikkusega patsientide hindamiseks, kes said digoksiini, diureetikume ja ACE inhibiitoreid, näitas, et amlodipiin ei suurendanud suremuse riski ega südamepuudulikkuse korral kombineeritud suremuse ja haigestumuse riski.

NYHA III ja IV klassi südamepuudulikkusega ja ilma kaasuvale isheemiatõvele osutavate kliiniliste sümptomite või objektiivsete leidudeta patsientidega läbiviidud amlodipiini pikaajalistes platseeboga kontrollitud jätku-uuringutes (PRAISE-2), kus patsiendid said AKE inhibiitorite, digitaalise ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei avaldanud amlodipiin toimet üldisele kardiovaskulaarsele suremusele. Samas populatsioonis seostati amlodipiiniga rohkem teateid kopsuturse kohta.

Telmisartaan/amlodipiin

1461 kerge kuni raske hüpertensiooniga (keskmine diastoolne vererõhk istudes ≥ 95 ja < 119 mmHg) patsientidel läbiviidud 8-nädalase kestusega mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud, paralleelrühmadega faktoriaaluuringus oli iga Twynsta kombinatsioonannusega ravi tulemuseks oluliselt suurem diastoolse ja süstoolse vererõhu langus ning kiirem reguleerimine kui vastavate komponentide monoteeraapia puhul.

Twynsta'ga esinesid annuse suurusel olenevad süstoolse/diastoolse vererõhu langused terapeutilise annusevahemikus: 21,8/-16,5 mmHg (40 mg / 5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg / 5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg / 10 mg) ja -26,4/-20,1 mmHg (80 mg / 10 mg). Diastoolse vererõhu langus alla 90 mmHg saavutati vastavalt 71,6%, 74,8%, 82,1% ja 85,3% patsientidest. Väärtused on kohandatud uuringueelse väärtuse ja riigi järgi.

Enamik antihüpertensiivsest toimest saabus 2 nädala jooksul pärast ravi algust.

Mõõduka kuni raske hüpertensiooniga (DVR ≥ 100 mmHg) 1050 patsiendiga alarühmast esines 32,7...51,8%-l piisav ravivastus kas telmisartaani või amlodipiini monoteeraapiale. Täheldatud keskmised süstoolse/diastoolse vererõhu muutused kombineeritud ravi puhul, mis sisaldas amlodipiini 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg annusega 40 mg / 5 mg; -22,5/-19,1 mmHg annusega 80 mg / 5 mg), olid võrreldavad või suuremad kui amlodipiini 10 mg annusega (-21,0/-17,6 mmHg) ning nendega seostati oluliselt vähem turseid (1,4% annusega 40 mg / 5 mg; 0,5% annusega 80 mg / 5 mg; 17,6% amlodipiini 10 mg annusega).

Automatiseeritud ambulatoorne vererõhu kontrollimine (AVRK), mis viidi läbi 562 patsiendiga alarühmas, kinnitas samu tulemusi, mida täheldati statsionaarselt süstoolse ja diastoolse vererõhu languse osas kogu manustamiste vahelise 24-tunnise perioodi jooksul.

Ühes edasises mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrollravimiga, paralleelrühmadega uuringus, millesse oli kaasatud kokku 1097 kerge kuni raske hüpertensiooniga patsienti, kel ei esinenud piisavat ravivastust amlodipiini 5 mg annusele, manustati patsientidele Twynsta't (40 mg / 5 mg või 80 mg / 5 mg) või amlodipiini eraldi (5 või 10 mg). Pärast 8 ravinädalat oli kumbki kombinatsioon mõlemast amlodipiini monoteeraapia annusest statistiliselt oluliselt parem süstoolse ja diastoolse vererõhu langetamises (-13,6/-9,4 mmHg ja -15,0/-10,6 mmHg 40 mg / 5 ja 80 mg / 5 mg annuse puhul *versus* -6,2/5,7 mmHg ja -11,1/-8,0 mmHg amlodipiini 5 mg ja 10 mg annuse puhul) ning võrreldes vastavate monoteeraapiatega saavutati suuremad diastoolse vererõhu reguleerimise suhtarvud (56,7% ja 63,8% kombinatsioonidega 40 mg/5 mg ja 80 mg / 5 mg *versus* 42% ja 56,7% amlodipiini annustega 5 mg ja 10 mg). Tursete esinemissagedused olid kombinatsioonide 40 mg / 5 mg ja 80 mg / 5 mg puhul oluliselt madalamad kui amlodipiini 10 mg annuse puhul (vastavalt 4,4% ja 24,9%).

Ühes teises mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrollravimiga, paralleelrühmadega uuringus, millesse oli kaasatud kokku 947 kerge kuni raske hüpertensiooniga patsienti, kel ei esinenud piisavat ravivastust amlodipiini 10 mg annusele, manustati patsientidele Twynsta't (40 mg / 10 mg või 80 mg / 10 mg) või amlodipiini eraldi (10 mg). Pärast 8 ravinädalat oli kumbki kombinatsioon statistiliselt oluliselt parem süstoolse ja diastoolse vererõhu langetamises (-11,1/-9,2 mmHg ja -11,3/-9,3 mmHg vastavalt 40 mg / 10 mg ja 80 mg / 10 mg puhul *versus* -7,4/-6,5 mmHg amlodipiini 10 mg annuse puhul) ning saavutati suuremad diastoolse vererõhu normaliseerumise suhtarvud võrreldes monoteeraapiaga (63,7% ja 66,5% kombinatsioonidega 40 mg / 10 mg ja 80 mg / 10 mg *versus* 51,1% 10 mg amlodipiiniga).

Kahes vastavas avatud pikaajalises jätku-uuringus, mis kestsid täiendava 6 kuu jooksul, säilis Twynsta toime uuringuperioodi jooksul. Lisaks tõestati, et mõnedel patsientidel, kel ei esinenud piisavat ravivastust Twynsta kombinatsioonile 40 mg / 10 mg, esines täiendav vererõhu langus Twynsta annuse suurendamisel kombinatsioonini 80 mg / 10 mg.

Twynsta kliinilise uuringu programmis oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus väike – kõrvaltoimeid esines ainult 12,7%-l ravitud patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid perifeersed tursed ja peapööritus, vt ka lõik 4.8. Teatatud kõrvaltoimed olid kooskõlas nendega, mida võis eeldada komponentide telmisartaani ja amlodipiini ohutusprofiilide põhjal. Mingeid uusi ega raskemaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud. Tursetega seotud juhte (perifeerne turse, generaliseerunud turse ja turse) esines pidevalt harvemini Twynstaga ravitud patsientidel võrreldes nendega, kes said 10 mg amlodipiini. Faktoriaalse ülesehitusega uuringus olid tursete esinemissagedus Twynsta kombinatsioonide 40 mg / 5 mg ja 80 mg / 5 mg puhul 1,3%, Twynsta kombinatsioonide 40 mg / 10 mg ja 80 mg / 10 mg puhul 8,8% ning amlodipiini 10 mg annuse puhul 18,4%. Patsientidel, kes amlodipiini 5 mg annusega ravivastust ei saavutanud, oli tursete esinemissagedus kombinatsioonide 40 mg / 5 mg ja 80 mg / 5 mg puhul 4,4% ning amlodipiini 10 mg annuse puhul 24,9%.

Twynsta antihüpertensiivne toime ei olenenud vanusest ega soost ning diabeedi olemasolust või puudumisest.

Twynsta't ei ole uuritud peale hüpertensiooniga patsientide ühelgi patsiendipopulatsioonil peale hüpertensiooniga patsientide. Telmisartaani on uuritud suures tulemusuuringus 25 620 kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsiendil (ONTARGET). Amlodipiini on uuritud kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud südame isheemiatõvega patsientidel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Twynsta'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fikseeritud annuste kombinatsiooni farmakokineetika

Twynsta imendumise kiirus ja ulatus on võrdväärne telmisartaani ja amlodipiini biosaadavusega, kui neid manustada eraldi tablettidena.

Imendumine

Telmisartaan imendub kiiresti, kuid imendunud aine hulk on varieeruv. Telmisartaani keskmine absoluutne biosaadavus on umbes 50%. Kui telmisartaani võtta koos toiduga, varieerub plasmata telmisartaani kontsentratsiooni ja aja kõvera aluse pindala ($AUC_{0...∞}$) vähenemine alates ligikaudu 6% (40 mg annus) kuni ligikaudu 19% (160 mg annus). Olenemata sellest, kas telmisartaani võetakse tühja kõhuga või koos toiduga, on selle kontsentratsioon plasmata 3 tundi pärast manustamist sarnane.

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist imendub ravim hästi, kusjuures maksimaalne kontsentratsioon plasmata saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64 ja 80%. Söömine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Jaotumine

Telmisartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (> 99,5%), peamiselt albumiini ja α -1 happe glükoproteiiniga. Keskmine näiv jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni (V_{dss}) korral on ligikaudu 500 l.

Amlodipiini jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% tsirkuleeruvast amlodipiinist seondub hüpertensiivsetel patsientidel plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Telmisartaan metaboliseerub konjugatsiooni teel esialgse ühendi glükuroniidiks. Konjugaadil ei ole tuvastatud mingit farmakoloogilist aktiivsust.

Amlodipiin metaboliseeritakse ulatuslikult (ligikaudu 90%) maksas inaktiivseteks metaboliitideks.

Eritumine

Telmisartaani iseloomustab bieksponeentsiaalne lõhustamisfarmakokineetika ja tema lõplik eritumise poolväärtusaeg on > 20 tunni. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) ja vähemal määral kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala (AUC) suurenevad annusega ebaproportsionaalselt. Telmisartaani kasutamisel soovituslikes annustes ei ole tuvastatud kliiniliselt olulist kumuleerumist. Kontsentratsioonid plasmas olid naistel kõrgemad kui meestel, ilma et see oleks oluliselt mõjutanud efektiivsust.

Pärast suukaudset (ja intravenooset) manustamist eritub telmisartaan väjaheitega peaaegu eranditult muutumatu ühendina. Kumulatiivne eritumine uriiniga on < 1% annusest. Totaalne plasmakliirens (Cl_{tot}) on suur (ligikaudu 1000 ml/min) võrreldes maksa verevooga (umbes 1500 ml/min).

Amlodipiini eritumine plasmast on kahefaasiline, lõplik eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi, mis vastab manustamisele üks kord ööpäevas. Püsikontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8-päevast pidevat manustamist. 10% esialgselt amlodipiinist ja 60% amlodipiini metaboliitidest erituvad uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Telmisartaani väike AUC vähenemine ei põhjusta arvatavasti terapeutilise efektiivuse vähenemist. Annuse ja plasmakontsentratsiooni vahel puudub lineaarne seos. C_{max} ja vähemal määral AUC suurenevad annustel üle 40 mg ebaproportsionaalselt.

Amlodipiini farmakokineetika on lineaarne.

Lapsed (vanuses alla 18 aasta)

Laste kohta farmakokineetika andmed puuduvad.

Sugu

Telmisartaani plasmakontsentratsioonide osas täheldati erinevusi, kusjuures naistel olid C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 3 ja 2 korda suuremad kui meestel.

Eakad

Telmisartaani farmakokineetika ei erinenud noortel ja eakatel patsientidel.

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on ühesugune nii eakatel kui ka noorematel. Eakatel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens aeglustuma, mille tulemuseks on AUC ja eritumise poolväärtusaja suurenemine.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel täheldati telmisartaani kontsentratsiooni kahekordistumist plasmas. Siiski täheldati dialüüsravi saavatel neerupuudulikkusega patsientidel väiksemaid kontsentratsioone plasmas. Telmisartaan on neerupuudulikkusega patsientidel plasmavalkudega väga seonduv, mistõttu teda ei saa dialüüsi abil eemaldada. Neerukahjustusega patsientidel ei muutu eritumise poolväärtusaeg. Amlodipiini farmakokineetikat neerukahjustus oluliselt ei mõjuta.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel läbiviidud farmakokineetika uuringud näitasid telmisartaani absoluutse biosaadavuse suurenemist kuni peaaegu 100%-ni. Maksakahjustusega patsientidel ei ole telmisartaani eritumise poolväärtusaeg muutunud. Maksakahjustusega patsientidel amlodipiini kliirens aeglustub, mille tulemuseks on AUC suurenemine ligikaudu 40...60%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuna telmisartaani ja amlodipiini mittekliinilised toksikoloogilised profiilid ei kattu, siis polnud oodata ka nende kombinatsiooni puhul toksilisust. Seda kinnitas subkrooniline (13-nädalane) toksikoloogia uuring rottidel, kel analüüsiti telmisartaani ja amlodipiini annuste tasemeid 3,2/0,8, 10/2,5 ja 40/10 mg/kg.

Selle fikseeritud annustega kombinatsiooni komponentide olemasolevad prekliinilisi andmeid on kirjeldatud allpool.

Telmisartaan

Prekliinilistes ohutusuuringutes põhjustasid annused, mis kutsuvad esile kliiniliste terapeutiliste annustega saavutatuga võrreldava AUC (ekspositsiooni), vere punaliblede parameetrite (erütrotsüütide, hemoglobiini, hematokriti) väärtuste vähenemise, muutused neerude hemodünaamikas (vere ureaalämmastiku ja kreatiini sisalduse suurenemine) ja kaaliumisisalduse suurenemise seerumis normotensiivsetel loomadel. Koertel täheldati neerutuubulite laienemist ja atroofiat. Rottidel ja koertel täheldati ka mao limaskesta kahjustusi (erosioone, haavandeid või põletikku). Neid farmakoloogilise põhjusega kõrvaltoimeid, mis on teada prekliinilistest uuringutest nii angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kui angiotensiin II retseptori antagonistidega, välditi suukaudse füsioloogilise NaCl-i lahuse lisamisega. Mõlemal loomaliigil täheldati reniini aktiivsuse suurenemist plasmas ja neerude jukstaglomerulaarsete rakkude hüpertroofiat/hüperplaasiat. Need muutused, mis on ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja teiste angiotensiin II retseptori antagonistide klassi toime, ei näi omavat kliinilist tähtsust.

Teratogeense toime kohta ei saadud selget tõestust, kuid telmisartaani toksiliste annuste tasemel täheldati toimet järglaste postnataalsele arengule nagu väiksem kaaluüve ja hilisem silmade avanemine.

In vitro uuringutes ei tuvastatud tõendeid mutageensuse ega olulise klastogeense aktiivsuse kohta ning rottidel ja hiirtel ei leidnud tõestust kartsinogeensust.

Amlodipiin

Reproduktsoonitoksilisus

Rottide ja hiirtega tehtud reproduktsooniuuringutes on annuste puhul, mis on ligikaudu 50 korda suuremad kui maksimaalsed soovitatavad mg/kg-l põhinevad annused inimestel, täheldatud poegimiskuupäeva edasilükkumist, pikemaajalist poegimistegevust ja järglaste elulemuse vähenemist.

Fertiilsuse kahjustumine

Rottidel, keda raviti suukaudselt amlodipiinmalaadiga annustes kuni 10 mg amlodipiini/kg ööpäevas (umbes 8-kordne* maksimaalne soovituslik annus inimesel, 10 mg ööpäevas mg/m² kohta) (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva jooksul enne paaritumist), ei tuvastatud mingeid toimeid fertiilsusele. Ühes teises rottidega tehtud uuringus, kus isasrotte raviti 30 päeva amlodipiinbesilaadi annusega, mis oli võrreldav inimeste annusega mg/kg alusel, ilmnisid folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosteroonisisalduse vähenemine plasmas ning seemnerakkude kontsentratsiooni, küpsete spermatiidide ning Sertoli rakkude arvu vähenemine.

Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta jooksul toidule lisatud amlodipiiniga (arvutuslikes kontsentratsioonides, millega saavutati igapäevased annused 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas) ravitud rottidel ja hiirtel ei täheldatud tõendeid kartsinogeensuse kohta. Suurim annus (hiirtel sama kui ja rottidel kaks korda* suurem kui maksimaalne soovitatav kliiniline annus 10 mg mg/m² kohta) oli ligilähedane maksimaalsele talutavale annusele hiirtel, kuid mitte rottidel.

Mutageensusuuringutes ei ilmnunud ravimiga seotud toimeid ei geeni ega kromosoomi tasandil.

* Põhineb patsiendi kehakaalul 50 kg

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Briljantsinine FCF (E 133)
Must raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Magneesiumstearaat
Maisitärklis
Meglumiin
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon K25
Eelželatiniseerituditärklis (valmistatud maisitärklisest)
Naatriumhüdrosiid
Sorbitool (E420)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.
Tabletid tuleb blisterpakendist välja võtta vahetult enne nende sissevõtmist.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blisterpakendid (PA/Al/PVC/Al) karbis, mis sisaldab 14, 28, 56, 98 tabletti või alumiinium/alumiiniumperforeeritud ühikannuse blisterpakendid (PA/Al/PVC/Al) karbis, mis sisaldab 30 x 1, 90 x 1 tabletti, ja multipakendid, mis sisaldavad 360 (4 pakendit 90 x 1) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07. oktoober 2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. august 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 40 mg / 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Iga tablett sisaldab 168,64 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Sinised ja valged ovaalse kujuga kahekihilised, ligikaudu 14 mm pikkused tabletid, mille valgele kihile on graveeritud toote kood A2 ning firma logo.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel.

Lisaravi

Twynsta 40 mg / 10 mg on näidustatud täiskasvanutele, kelle vererõhk ei ole piisavalt langenud ainult 10 mg amlodipiiniga.

Asendusravi

Täiskasvanud patsiendid, kes võtavad telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena, võivad selle asemel võtta Twynsta't, mis sisaldab neid toimeaineid samades annustes.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Selle ravimi soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Maksimaalne soovitatav annus on üks tablett 80 mg telmisartaani / 10 mg amlodipiini ööpäevas. See ravim on näidustatud pikaajaliseks raviks.

Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudi mahlaga ei ole soovitatav, kuna mõnedel patsientidel võib biosaadavus suurenedada, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist (vt lõik 4.5).

Lisaravi

Twynsta 40 mg / 10 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole piisavalt langenud ainult amlodipiini 10 mg annusega.

Enne fikseeritud annuste kombinatsioonile üleviimist soovitatakse komponentide annuste (st amlodipiini ja telmisartaani) individuaalset tiitrimist. Kui on kliiniliselt asjakohane, võib kaaluda otsesest üleviimist monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile.

Patsiendid, keda on ravitud 10 mg amlodipiiniga ja kel esineb mõni annust piirav kõrvaltoime, nt turse, võib üle viia Twynsta annusele 40 mg / 5 mg üks kord ööpäevas, vähendades seega amlodipiini annust, ilma et väheneks üldine oodatav antihüpertensiivne ravivastus.

Asendusravi

Patsiendid, kes saavad telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena, võivad selle asemel võtta üks kord ööpäevas Twynsta tablette, mille üks tablett sisaldab samasuguse annuse kumbagi komponenti.

Eakad (> 65 aastat)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Väga eakate patsientide kohta on teavet vähe. Eakatel on soovitatav kasutada amlodipiini tavalisi annustamisskeeme, kuid annust tuleb suurendada ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega või hemodialüüsi saavate patsientide osas on kogemus piiratud. Telmisartaani/amlodipiini kasutamisel sellistel patsientidel soovitatakse ettevaatust, kuna amlodipiin ja telmisartaan ei ole dialüüsitavad (vt ka lõik 4.4). Kerge või mõõduka raskusega neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Maksakahjustus

Twynsta on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3). Kerge või mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidele tuleb telmisartaani/amlodipiini manustada ettevaatusega. Telmisartaani annus ei tohi ületada 40 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Lapsed

Telmisartaani/amlodipiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Twynsta't võib võtta toidust olenemata. Twynsta't soovitatakse võtta koos vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, dihüdropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6)
- Sapiteede obstruktiivsed häired ja raske maksakahjustus
- Šokk (sh kardiogeenne šokk)
- Vasaku vatsakese väljavoolutee obstruktsioon (nt aordi stenoosi raske aste)
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti

Telmisartaani/amlodipiini samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimpreparaatidega on vastunäidustatud suhkurdiabeedi või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui peetakse oluliseks ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga, tuleb rasestumist planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mille ohutuse profiil on raseduse

ajal kasutamisel tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajaduse korral alustada alternatiivset ravi (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Maksakahjustus

Telmisartaan eritub peamiselt sapiga. Võib eeldada, et sapiteede obstruktiivse häire või maksapuudulikkusega patsientidel on kliirens aeglasem.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; annustamissoovitusi ei ole kehtestatud. Seetõttu tuleb amlodipiiniga ravi alustada annusevahemiku väiksemate annustega ja nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel tuleb olla ettevaatlik.

Seetõttu tuleb sellistel patsientidel telmisartaani/amlodipiini kasutada ettevaatusega.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Kui patsiente, kel esineb kahepoolne neeruarteri stenoos või ainsa funktsioneeriva neeru arteri stenoos, ravitakse reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) mõjutavate ravimitega, esineb raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse suurenenud risk.

Neerukahjustus ja neeru transplantatsioon

Kui telmisartaani/amlodipiini kasutatakse kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel, soovitatakse kaaliumi ja kreatiniini kontsentratsiooni seerumis perioodiliselt jälgida. Puudub kogemus telmisartaani/amlodipiini kasutamise kohta hiljuti siiratud neeruga patsientidel. Telmisartaan ja amlodipiin ei ole dialüüsitavad.

Intravaskulaarne hüповoleemia

Patsientidel, kel on vereruumala ja/või naatriumi sisaldus veres vähenenud, nt tugeva diureetilise ravi, toidusoola piiramise, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel, võib esineda sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimest annust. Neid seisundeid tuleb enne telmisartaani manustamist korrigeerida. Kui telmisartaani/amlodipiini manustamisega kaasneb hüpotensioon, tuleb patsient asetada seliliasendisse ja, kui vajalik, siis infundeerida veeni füsioloogilist naatriumkloriidi lahust. Kui vererõhk on stabiliseerunud, võib ravi jätkata.

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni vähenemise (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüütide sisaldust ja vererõhku.

AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Teised reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi stimuleerimisega seotud seisundid

Patsientidel, kelle veresoonte toonus ja neerufunktsioon sõltuvad eelkõige reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkuse või kaasuva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavate ravimite kasutamist seostatud ägeda hüpotensiooni, hüperasoteemia, oliguuria või harvadel juhtudel ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.8).

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsientidel ei esine tavaliselt ravivastust antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiinsüsteemi inhibeerimise kaudu. Seega ei ole telmisartaani kasutamine soovitatav.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatoritega, on aordi- ja mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul näidustatud eriline ettevaatus.

Ebastabiilne stenokardia, äge müokardiinfarkt

Puuduvad andmed, mis toetaksid telmisartaani/amlopiini kasutamist ebastabiilse stenokardia puhul ja müokardiinfarkti ajal või ühe kuu jooksul pärast seda.

Südamepuudulikkusega patsiendid

Amlodipiini pikaajalises platseeboga kontrollitud uuringus raske südamepuudulikkusega (NYHA III ja IV klass) patsientidel teatati kopsuturse esinemisest sagedamini amlodipiiniga ravivate rühmas kui platseeborühmas (vt lõik 5.1). Seetõttu tuleb südamepuudulikkusega patsiente ravida ettevaatusega. Kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini tuleb kasutada südame paispuudulikkusega patsientidel ettevaatusega, kuna need võivad suurendada edaspidi kardiovaskulaarsete episoodide ja suremuse riski.

Insuliini või diabeedivastaseid ravimeid saavad suhkurdiabeediga patsiendid

Neil patsientidel võib telmisartaanraviga kaasned hüpoglükeemia. Seega tuleb neil patsientidel kaaluda asjakohast vere glükoosisisalduse jälgimist. Vastaval näidustusel võib vajalikuks osutada insuliini või diabeedivastase ravimi annuse kohandamine.

Hüperkaleemia

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjustavate ravimite kasutamine võib põhjustada hüperkaleemiat. Hüperkaleemia võib lõppeda surmaga eakatel patsientidel, neerupuudulikkuse või diabeediga patsientidel, samaaegselt teisi, potentsiaalselt kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid kasutataval ja/või kaasuvate seisunditega patsientidel.

Enne reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjustavate ravimite samaaegse kasutamise kaalutlemist tuleb hinnata kasu ja riski suhet.

Hüperkaleemia peamiseks riskiteguriteks tuleb pidada:

- suhkurtõbe, neerukahjustust, vanust (> 70 aasta);
- kombinatsiooni vähemalt ühe teise reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjustava ravimi ja/või kaaliumipreparaadiga. Ravimid või ravimite terapeutilised rühmad, mis võivad esile kutsuda hüperkaleemiat, on kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d, sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid), hepariin, immunosuppressandid (tsüklosporiin või takroliimus) ja trimetoprim;
- kaasuvad seisundid, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, neerufunktsiooni halvenemine, neerude seisundi järsk halvenemine (nt infektsioonhaigused), rakkude lahustumine (nt äge jäsese isheemia, rabdomüolüüs, ulatuslik trauma).

Sellistel patsientidel tuleb kaaliumi sisaldust seerumis hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel tuleb amlodipiini annust suurendada ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Sorbitool

Iga tablett sisaldab 168,64 mg sorbitooli (E420).

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Muud

Nii nagu kõigi antihüpertensiivsete ravimitega, võib liigne vererõhu langetamine isheemilise kardiomiopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud selle fikseeritud annustega kombinatsiooni kahe komponendi vahel mingeid koostoimeid.

Kombinatsiooniga seotud koostoimed

Ravimi koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Teiste antihüpertensiivsete ravimpreparaatide samaaegsel kasutamisel võib telmisartaani/amlodipiini vererõhku langetav toime tugevneda.

Vererõhku langetava potentsiaaliga ravimid

Farmakoloogilistel omadustel põhinevalt võib eeldada, et järgmised ravimpreparaadid võivad potentseerida kõigi antihüpertensiivsete ravimite, sh selle ravimi hüpotensiivseid toimeid: baklofeen, amifostiin, neuroleptikumid või antidepressandid. Lisaks võib alkohol süvendada ortostaatilist hüpotensiooni.

Kortikosteroidid (süsteemselt)

Antihüpertensiivse toime vähenemine.

Telmisartaaniga seotud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Kaaliumi säästvad diureetikumid või kaaliumipreparaadid

Angiotensiin II retseptori antagonistid nagu telmisartaan nõrgendavad diureetikumi poolt esile kutsutud kaaliumi kadu. Kaaliumi säästvad diureetikumid, nagu spironolaktoon, eplerenoon, triamtereen või amiloriid, ning kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada olulist kaaliumi sisalduse suurenemist seerumis. Kui nende samaaegne kasutamine on näidustatud dokumenteeritud hüpokaleemia tõttu, tuleb neid kasutada ettevaatlikult ja mõõtes sageli kaaliumi sisaldust seerumis.

Liitium

Samaaegse liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ning angiotensiin II retseptori antagonistide, sh telmisartaani kasutamise ajal on täheldatud pöörduvat liitiumi kontsentratsiooni tõusu seerumis ja toksilisuse suurenemist. Kui osutub vajalikuks sellise kombinatsiooni kasutamine, soovitatakse liitiumi kontsentratsiooni seerumis hoolikalt jälgida.

Teised reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemile (RAAS) toimet avaldavad antihüpertensiivsed ained

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravis AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvaltoimete, nt hüpotensioon, hüperkaleemia ja vähenenud neerufunktsioon (k.a äge neerupuudulikkus), sagenemisega võrreldes monoteerapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

MSPVA-d (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustamisskeemides, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võivad vähendada angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivset toimet.

Mõnedel pärsitud neerufunktsiooniga patsientidel (nt dehüdreeritud või eakad pärsitud neerufunktsiooniga patsiendid) võib samaaegne angiotensiin II retseptori antagonistide ja tsüklo-oksügenaasi inhibiitorite manustamine põhjustada täiendavat neerufunktsiooni halvenemist, sh

võimalikku ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatlikult, eriti eakatele. Patsiente tuleb piisavalt hüdreerida ning kaaluda tuleb neerufunktsiooni jälgimise vajadust pärast samaaegse ravi alustamist ning seejärel perioodiliselt.

Ramipriil

Ühes uuringus, milles manustati samaaegselt telmisartaani ja ramipriili, oli tulemuseks ramipriili ja ramipriilaadi $AUC_{0...24}$ ja C_{max} kuni 2,5-kordne suurenemine. Selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta

Digoksiin

Telmisartaani ja digoksiini samaaegsel manustamisel täheldati digoksiini maksimaalse kontsentratsiooni ja minimaalse kontsentratsiooni keskmiste väärtuste suurenemist vastavalt 49% ja 20%. Telmisartaaniga ravi alustamisel, korrigeerimisel ja lõpetamisel tuleb jälgida digoksiini sisaldust plasmas, et hoida see terapeutilises vahemikus.

Amlodipiiniga seotud koostoimed

Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust

CYP3A4 inhibiitorid

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seentevastased asoolid, sellised makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini kontsentratsiooni olulist suurenemist, mille tagajärjel suureneb hüpotensioonirisk. Nende farmakokineetika variatsioonide kliiniline avaldumine võib olla eakatel rohkem märgatav. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad

Samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) puhul.

Dantroleen (infusioon)

Loomadel on täheldatud pärast verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamist hüperkaleemiaga seotud, letaalse lõppega vatsakeste virvendust ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia riski tõttu on soovitatav vältida selliste kaltsiumikanalite blokaatorite nagu amlodipiin koosmanustamist patsientidel, kes on vastuvõtlikud pahaloomulisele hüpertermiale, ja pahaloomulise hüpertermia ravis.

Greipfruut ja greipfruudi mahl

Twynsta manustamine koos greipfruudi või greipfruudi mahlaga ei ole soovitatav, kuna teatavatel patsientidel võib biosaadavus suurenedada, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel

Takroliimus

Takroliimuse ja amlodipiini samaaegse manustamisega kaasneb risk takroliimuse sisalduse suurenemiseks veres, kuid selle koostoime farmakokineetiline mehhanism ei ole täielikult teada. Takroliimuse toksilisuse vältimiseks on vaja samaaegselt amlodipiinravi saavatel patsientidel jälgida takroliimuse sisaldust veres ning vajaduse korral takroliimuse annust kohandada.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini ja amlodipiiniga ei ole ravimite koostoime uuringuid läbi viidud tervetel vabatahtlikel ega teistel populatsioonidel, välja arvatud neeru siirdamise läbinud patsientidel, kel täheldati

tsüklosporiini minimaalse kontsentratsiooni muutlikke tõuse (keskmise 0...40%). Neeru siirdamise läbinud ja amlodipiinravi saavatel patsientidel tuleb kaaluda tsüklosporiinisalduse jälgimise vajadust ning vajaduse korral vähendada tsüklosporiini annust.

Rapamütsiini mehhanistliku sihtmärgi (mechanistic target of rapamycin, mTOR) inhibiitorid
mTOR-i inhibiitorid, nt siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus, on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A inhibiitor. Samaaegsel kasutamisel koos mTOR-i inhibiitoritega võib amlodipiin suurendada mTOR-i inhibiitorite ekspositsiooni.

Simvastatiin

Amlodipiini 10 mg ja simvastatiini 80 mg korduvate annuste koosmanustamise tagajärjel suurenes simvastatiini kontsentratsioon kuni 77% võrreldes ainult simvastatiiniga. Seega tuleb amlodipiini saavatel patsientidel piirata simvastatiini annust 20 mg-ni ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Telmisartaani/amlodipiini kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud. Reproduktsoonitoksilisuse uuringuid loomadel ei ole telmisartaani/amlodipiiniga läbi viidud.

Telmisartaan

Angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamist ei soovitata raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Telmisartaani uuringud loomadel on näidanud reproduktsoonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal, mis puudutab teratogeensuse riski pärast ekspositsiooni AKE inhibiitoritele raseduse esimese trimestri jooksul, ei ole olnud otsustav, kuid siiski ei saa välistada vähest riski suurenemist. Samas kui puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühma puhul. Välja arvatud juhul, kui jätkuvat ravi angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasedustumist planeerivad patsiendid viia üle alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mis omavad tõestatud ohutusprofiili raseduse ajal kasutamiseks. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et angiotensiin II retseptori antagonisti ravi toime raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui angiotensiin II retseptori antagonistide toime peaks esinema alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav läbi viia neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring.

Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagoniste, tuleb tähelepanelikult jälgida võimaliku hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Amlodipiin

Amlodipiini ohtutus raseduse korral ei ole tõestatud.

Loomkatsetes täheldati suurte annuste korral reproduktsoonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Imetamine

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt saab imik ema annusest 3...7% (kvartiilide vahe), maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada.

Kuna telmisartaani kasutamise kohta imetamise ajal teave puudub, telmisartaani/amlodipiini ei soovitata ning tuleb eelistada alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini tõestatud – eriti, kui imetatakse vastsündinut või enneaegset last.

Fertiilsus

Fikseeritud annuste kombinatsiooni või üksikute komponentide kohta kontrollrühmaga kliiniliste uuringute andmed puuduvad.

Eraldi reproduktsoonitoksilisuse uuringuid telmisartaani ja amlodipiini kombinatsiooniga ei ole läbi viidud.

Prekliinilistes uuringutes ei täheldatud mingeid telmisartaani toimeid meeste ega naiste fertiilsusele.

Mõnel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsiendil on teatatud pöörduvatest biokeemilistest muutustest spermatoosidide peades. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku toime kohta fertiilsusele on ebapiisavad. Ühes rottidel tehtud uuringus täheldati isasloomadel fertiilsusega seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Twynsta mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et neil võivad ravi ajal esineda kõrvaltoimed, nagu sünnikoop, unisus, pearinglus või vertiigo (vt lõik 4.8). Seega tuleb soovitada ettevaatust autojuhtimisel või masinate käsitlemisel. Kui patsientidel esinevad sellised kõrvaltoimed, peavad nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine või masinate käsitlemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on pearinglus ja perifeersed tursed. Harva võib esineda raskekujuline sünnikoop (vähem kui üks juht 1000 patsiendi kohta).

Kõrvaltoimed, millest teatati varem mõlema toimeaine (telmisartaan või amlodipiin) puhul eraldi, võivad olla ka Twynsta potentsiaalsed kõrvaltoimed, isegi kui neid ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil.

Koondtabelina loetletud kõrvaltoimed

Twynsta ohutust ja taluvust hinnati viies kontrollrühmaga kliinilises uuringus, millesse oli kaasatud üle 3500 patsiendi, kellest üle 2500 said telmisartaani kombinatsioonis amlodipiiniga.

Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse alusel järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Twynsta	Telmisartaan	Amlodipiin
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>			
Aeg-ajalt		Ülemiste hingamisteede infektsioon, sh farüngiit ja sinuiit, kuseteede infektsioon sh tsüstiit,	
Harv	Tsüstiit	Sepsis, sh letaalse lõppega ¹	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			
Aeg-ajalt		Aneemia	
Harv		Trombotsütopeenia, eosinofiilia	
Väga harv			Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			
Harv		Ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon	
Väga harv			Ülitundlikkus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>			
Aeg-ajalt		Hüperkaleemia	
Harv		Hüpoglükeemia (diabeediga patsientidel)	
Väga harv			Hüperglükeemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>			
Aeg-ajalt			Tuju kõikumised
Harv	Depressioon, ärevus, unetus		Segasus
<i>Närvisüsteemi häired</i>			
Sage	Pearinglus		
Aeg-ajalt	Unisus, migreen, peavalu, paresteesia		
Harv	Sünkoop, perifeerne neuropaatia, hüpesteesia, maitsehäired, treemor		

Väga harv			Ekstrapüramidaal-sümptomite sündroom, Hüpertoonია
Silma kahjustused			
Sage			Nägemishäired (sh diploopia)
Aeg-ajalt			Nägemise halvenemine
Harv		Nägemishäired	
Kõrva ja labürindi kahjustused			
Aeg-ajalt	Vertiigo		Tinnitus
Südame häired			
Aeg-ajalt	Bradükardia, südamepekslemine		
Harv		Tahhükardia	
Väga harv			Müokardiinfarkt, arütmia, ventrikulaarne tahhükardia, kodade virvendus
Vaskulaarsed häired			
Aeg-ajalt	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, õhetus		
Väga harv			Vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Aeg-ajalt	Kõha	Düspnoe	Düspnoe, nohu
Väga harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus ³		
Seedetrakti häired			
Sage			Muutused sooletegevuses (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)
Aeg-ajalt	Kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus	Kõhupuhitus	
Harv	Oksendamine, igemete hüpertroofia, düspepsia, Suukuivus	Ebamugavustunne kõhus	
Väga harv			Pankreatiit, gastriit

Maksa- ja sapiteede häired			
Harv		Maksafunktsiooni häire/maksa häire ²	
Väga harv			Hepatiit, kollatõbi, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (enamasti koos kolestaasiga)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Aeg-ajalt	Sügelus	Liighigistamine	Alopeetsia, purpur, nahavärvi muutused, liighigistamine
Harv	Ekseem, erüteem, lööve	Angioödeem (letaalse lõppega), ravimlööve, toksiline epidermise lööve, urtikaaria	
Väga harv			Angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, valgustundlikkus
Teadmata			Toksiline epidermise nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Sage			Pahklude turse
Aeg-ajalt	Liigesevalu, lihasekrampid (krampid jalgades), müalgia		
Harv	Seljavalu, valu kätes, jalgades (valu jalgades)	Kõõlusvalu (kõõlusepõletikule omased sümptomid)	
Neerude ja kuseteede häired			
Aeg-ajalt		Neerukahjustus, sh äge neerupuudulikkus	Urineerimishäire, pollakisuuria
Harv	Sage öine urineerimine		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			
Aeg-ajalt	Erektsioonihäired		Günekomastia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Sage	Perifeerne turse		
Aeg-ajalt	Asteenia, valu rindkeres, väsimus, turse		Valu
Harv	Halb enesetunne	Gripilaadne haigus	
Uuringud			
Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Kreatiniinisalduse suurenemine veres	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus
Harv	Kusihappe kontsentratsiooni suurenemine veres	Kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres, hemoglobiinisalduse vähenemine	

¹ See juht võib olla juhuslik leid või olla seotud seni teadmata mehhanismiga.

² Enamik turuletulekujärgselt registreeritud ebanormaalse maksafunktsiooni / maksa häire juhte seoses telmisartaaniga esines Jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

³ Turuletulekujärgselt on seoses telmisartaaniga teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest (valdavalt interstitsiaalne kopsupõletik ja eosinofiilne kopsupõletik).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise nähud ja sümptomid vastavad eeldatavasti võimendunud farmakoloogilistele toimetele. Telmisartaani üleannustamise peamised nähud on eeldatavasti hüpotensioon ja tahhükardia, bradükardia, peapööritus, kreatiniinisalduse suurenemine seerumis ning samuti on teatatud ägedast neerupuudulikkusest.

Amlodipiini üleannustamise tulemuseks võivad olla liigne perifeerne vasodilatatsioon ja võimalik, et ka reflektorne tahhükardia. On teatatud märkimisväärsest ja arvatavasti pikaajalisest süsteemisest hüpotensioonist kuni šokini, mis hõlmab letaalse lõppega šokki.

Ravi

Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Ravi oleneb sellest, kui kaua on möödunud ravimi manustamisest, ja sümptomite raskusastmest. Soovitavateks abinõudeks on muu hulgas oksendamise esile kutsumine ja/või maoloputus. Aktiveeritud söest võib abi olla nii telmisartaani kui ka amlodipiini üleannustamise ravis.

Sageli tuleb jälgida elektrolüütide ja kreatiini sisaldust seerumis. Hüpotensiooni esinemisel tuleb patsient asetada seliliasendisse, jäsemel kõrgemal, ning taastada kiiresti soola kontsentratsioon ja vereruumala. Tuleb alustada toetusravi.

Kasulikuks võib osutada intravenoosne kaltsiumglükonaadi manustamine, et neutraliseerida kaltsiumikanali blokaadi toimed.

Mõnel juhul võib olla kasu maoloputusest. Aktiivsõe kasutamisel kuni 2 tundi pärast amlodipiini 10 mg annuse manustamist vähenes tervetel vabatahtlikel amlodipiini imendumiskiirus.

Telmisartaan ja amlodipiin ei ole dialüüsi abil eemaldatavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB-d) ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09DB04

Twynsta's on ühendatud kaks antihüpertensiivset ühendit, millel on teineteist täiendav vererõhku reguleeriv mehhanism essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide puhul: angiotensiin II retseptori antagonist telmisartaan ja dihüdropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaator amlodipiin. Nende ainete kombinatsioon omab summeerunud antihüpertensiivset toimet, vähendades vererõhku suuremal määral kui kumbki komponent eraldi. Twynsta, manustatuna üks kord ööpäevas, kutsub esile efektiivse ja püsiva vererõhu languse kogu terapeutilises annusevahemikus 24 tunni jooksul.

Telmisartaan

Telmisartaan on suukaudselt toimiv ja spetsiifiline angiotensiin II retseptori (AT₁ tüübi) antagonist. Telmisartaan tõrjub angiotensiin II väga kõrge afiinsusega välja selle seondumiskohast AT₁-retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Telmisartaan ei oma mingit osalist agonistlikku toimet AT₁-retseptoril. Telmisartaan seondub selektiivselt AT₁-retseptoriga. Seondumine on pikaajaline. Telmisartaan ei oma afiinsust teiste retseptorite, sh AT₂ ega teiste, vähem spetsiifiliste AT-retseptorite suhtes. Nende retseptorite funktsionaalne roll ei ole teada, nagu pole teada ka nende võimalikust ülestimuleerimisest tulenev toime angiotensiin II poolt, mille kontsentratsiooni telmisartaan tõstab. Telmisartaan vähendab aldosterooni sisaldust plasmas. Telmisartaan ei inhibeeri reniini inimplasmas ega blokeeri ioonkanaleid. Telmisartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), mis on ka bradükiniini lõhustav ensüüm. Seega ei ole oodata bradükiniinist vahendatud kõrvaltoimete potentseerumist.

Inimestel inhibeerib telmisartaani 80 mg annus peaaegu täielikult angiotensiin II esile kutsutud vererõhu tõusu. Inhibeeriv toime kestab üle 24 tunni ning on mõõdetav veel kuni 48 tunni pärast.

Pärast telmisartaani esimest annust ilmneb antihüpertensiivne toime järk-järgult 3 tunni jooksul. Vererõhu maksimaalne langus saavutatakse tavaliselt 4...8 nädalat pärast ravi alustamist ning püsib pikaajalise ravi jooksul.

Antihüpertensiivne toime püsib ühtlasena 24 tundi pärast annustamist, mille hulka kuuluvad ka viimased 4 tundi enne järgmist annust, mida on tõestanud ambulatoorsed vererõhu mõõtmised. Seda on kinnitanud minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhtarvud, mis on olnud järjekindlalt üle 80% pärast telmisartaani 40 ja 80 mg annuseid platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes. Süstoolse vererõhu uuringueelse väärtuse saavutamiseks kuluv aeg näib sõltuvat annuse suuruselt. Selles osas on diastoolset vererõhku puudutavad andmed vastuolulised.

Hüpertensiooniga patsientidel vähendab telmisartaan nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku, muutmata pulsisagedust. Ravimi diureetilise ja natriureetilise toime lisandumine tema hüpotensiivsele toimele vajab veel määratlemist. Telmisartaani antihüpertensiivne efektiivsus on võrreldav antihüpertensiivsete ravimite teiste rühmade esindajate (tõestatud kliinilistes uuringutes, milles võrreldi telmisartaani amlodipiini, atenooli, enalapriili, hüdroklorotiasiidi ja lisinopriiliga) puhul täheldatuga.

Pärast telmisartaanravi järsku lõpetamist taastub järk-järgult mitme päeva jooksul ravieelne vererõhk, ilma et esineks hüpertensiooni tagasilöögi ilminguid.

Kliinilistes uuringutes, milles võrreldi otseselt kahte antihüpertensiivset ravimit (telmisartaani ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid), esines kuiv köha telmisartaaniga ravi saanud patsientidel tunduvalt harvemini.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringus (ONTARGET (*ON*going *Tel*misartan *Al*one and in combination with *Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi ACE inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundikahjustusega patsiente.

VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringutes ilmnud olulise kasuliku toime puudumine neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste ACE inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide puhul, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

ACE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile ACE inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult kahjulike toimete riski suurenemise tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhte oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvaltoimetest ja rasketest kõrvaltoimetest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerufunktsiooni häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Amlodipiin

Amlodipiin on dihidropüridiini rühma kuuluv kaltsiumiioonide sissevoolu inhibiitor (aeglase kanali blokaator ehk kaltsiumiioonide antagonist) ning inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonkonna silelihastes. Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on tingitud otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihastele, mille tulemuseks on veresoonte perifeerse resistentsuse vähenemine ja vererõhu langus. Eksperimentaalandmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihidropüridiini kui ka mittedihidropüridiini seondumiskohtadega. Amlodipiin on suhteliselt vaskulaarselektiivne, avaldades tugevamat toimet veresoonte silelihasrakkudele kui südamelihase rakkudele.

Hüpertensiooniga patsientidel tagab manustamine üks kord ööpäevas kliiniliselt olulise vererõhu languse nii selili- kui ka seisvas asendis kogu ööpäeva jooksul. Kuna ravimi toime saabub aeglaselt, siis amlodipiini manustamisega ei kaasne ägedat hüpotensiooni.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel põhjustasid amlodipiini terapeutilised annused neeruveresoonte resistentsuse vähenemist ja glomerulaarfiltratsiooni kiirenemist ning efektiivset plasmavoogu neerudes ilma filtratsiooni fraktsiooni muutuse või proteiinuuriata.

Amlodipiiniga ei ole kaasnenud mingeid metaboolseid kõrvaltoimeid ega lipiididesisalduse muutusi plasmas, mistõttu see sobib kasutamiseks astma, diabeedi ja podagra patsientidele.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Hemodünaamika uuringud ja koormuspõhised kontrollrühmaga kliinilised uuringud, mis viidi läbi NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsientidel, näitasid, et amlodipiin ei põhjusta südamepuudulikkuse kliinilist halvenemist, mida mõõdeti koormustaluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ja kliinilise sümptomaatika alusel.

Platseeboga kontrollitud uuring (PRAISE), mis oli kavandatud nende NYHA III...IV klassi südamepuudulikkusega patsientide hindamiseks, kes said digoksiini, diureetikume ja ACE inhibiitoreid, näitas, et amlodipiin ei suurendanud suremuse riski ega südamepuudulikkuse korral kombineeritud suremuse ja haigestumuse riski.

NYHA III ja IV klassi südamepuudulikkusega ja ilma kaasuvale isheemiatõvele osutavate kliiniliste sümptomite või objektiivsete leidudeta patsientidega läbiviidud amlodipiini pikaajalistes platseeboga kontrollitud jätku-uuringutes (PRAISE-2), kus patsiendid said AKE inhibiitorite, digitaalise ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei avaldanud amlodipiin toimet üldisele kardiovaskulaarsele suremusele. Samas populatsioonis seostati amlodipiiniga rohkem teateid kopsuturse kohta.

Telmisartaan/amlodipiin

1461 kerge kuni raske hüpertensiooniga (keskmine diastoolne vererõhk istudes ≥ 95 ja < 119 mmHg) patsientidel läbiviidud 8-nädalase kestusega mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud, paralleelrühmadega faktoriaaluuringus oli iga Twynsta kombinatsioonannusega ravi tulemuseks oluliselt suurem diastoolse ja süstoolse vererõhu langus ning kiirem reguleerimine kui vastavate komponentide monoteeraapia puhul.

Twynsta'ga esinesid annuse suurusel olenevad süstoolse/diastoolse vererõhu langused terapeutilise annusevahemikus: 21,8/-16,5 mmHg (40 mg / 5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg / 5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg / 10 mg) ja -26,4/-20,1 mmHg (80 mg / 10 mg). Diastoolse vererõhu langus alla 90 mmHg saavutati vastavalt 71,6%, 74,8%, 82,1% ja 85,3% patsientidest. Väärtused on kohandatud uuringueelse väärtuse ja riigi järgi.

Enamik antihüpertensiivsest toimest saabus 2 nädala jooksul pärast ravi algust.

Mõõduka kuni raske hüpertensiooniga (DVR ≥ 100 mmHg) 1050 patsiendiga alarühmast esines 32,7...51,8%-l piisav ravivastus kas telmisartaani või amlodipiini monoteeraapiale. Täheldatud keskmised süstoolse/diastoolse vererõhu muutused kombineeritud ravi puhul, mis sisaldas amlodipiini 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg annusega 40 mg / 5 mg; -22,5/-19,1 mmHg annusega 80 mg / 5 mg), olid võrreldavad või suuremad kui amlodipiini 10 mg annusega (-21,0/-17,6 mmHg) ning nendega seostati oluliselt vähem turseid (1,4% annusega 40 mg / 5 mg; 0,5% annusega 80 mg / 5 mg; 17,6% amlodipiini 10 mg annusega).

Automatiseeritud ambulatoorne vererõhu kontrollimine (AVRK), mis viidi läbi 562 patsiendiga alarühmas, kinnitas samu tulemusi, mida täheldati statsionaarselt süstoolse ja diastoolse vererõhu languse osas kogu manustamiste vahelise 24-tunnise perioodi jooksul.

Ühes edasises mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrollravimiga, paralleelrühmadega uuringus, millesse oli kaasatud kokku 1097 kerge kuni raske hüpertensiooniga patsienti, kel ei esinenud piisavat ravivastust amlodipiini 5 mg annusele, manustati patsientidele Twynsta't (40 mg / 5 mg või 80 mg / 5 mg) või amlodipiini eraldi (5 või 10 mg). Pärast 8 ravinädalat oli kumbki kombinatsioon mõlemast amlodipiini monoteeraapia annusest statistiliselt oluliselt parem süstoolse ja diastoolse vererõhu langetamises (-13,6/-9,4 mmHg ja -15,0/-10,6 mmHg 40 mg / 5 ja 80 mg / 5 mg annuse puhul *versus* -6,2/5,7 mmHg ja -11,1/-8,0 mmHg amlodipiini 5 mg ja 10 mg annuse puhul) ning võrreldes vastavate monoteeraapiatega saavutati suuremad diastoolse vererõhu reguleerimise suhtarvud (56,7% ja 63,8% kombinatsioonidega 40 mg/5 mg ja 80 mg / 5 mg *versus* 42% ja 56,7% amlodipiini annustega 5 mg ja 10 mg). Tursete esinemissagedused olid kombinatsioonide 40 mg / 5 mg ja 80 mg / 5 mg puhul oluliselt madalamad kui amlodipiini 10 mg annuse puhul (vastavalt 4,4% ja 24,9%).

Ühes teises mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrollravimiga, paralleelrühmadega uuringus, millesse oli kaasatud kokku 947 kerge kuni raske hüpertensiooniga patsienti, kel ei esinenud piisavat ravivastust amlodipiini 10 mg annusele, manustati patsientidele Twynsta't (40 mg / 10 mg või 80 mg / 10 mg) või amlodipiini eraldi (10 mg). Pärast 8 ravinädalat oli kumbki kombinatsioon statistiliselt oluliselt parem süstoolse ja diastoolse vererõhu langetamises (-11,1/-9,2 mmHg ja -11,3/-9,3 mmHg vastavalt 40 mg / 10 mg ja 80 mg / 10 mg puhul *versus* -7,4/-6,5 mmHg amlodipiini 10 mg annuse puhul) ning saavutati suuremad diastoolse vererõhu normaliseerumise suhtarvud võrreldes monoteeraapiaga (63,7% ja 66,5% kombinatsioonidega 40 mg / 10 mg ja 80 mg / 10 mg *versus* 51,1% 10 mg amlodipiiniga).

Kahes vastavas avatud pikaajalises jätku-uuringus, mis kestsid täiendava 6 kuu jooksul, säilis Twynsta toime uuringuperioodi jooksul. Lisaks tõestati, et mõnedel patsientidel, kel ei esinenud piisavat ravivastust Twynsta kombinatsioonile 40 mg / 10 mg, esines täiendav vererõhu langus Twynsta annuse suurendamisel kombinatsioonini 80 mg / 10 mg.

Twynsta kliinilise uuringu programmis oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus väike – kõrvaltoimeid esines ainult 12,7%-l ravitud patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid perifeersed tursed ja peapööritus, vt ka lõik 4.8. Teatatud kõrvaltoimed olid kooskõlas nendega, mida võis eeldada komponentide telmisartaani ja amlodipiini ohutusprofiilide põhjal. Mingeid uusi ega raskemaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud. Tursetega seotud juhte (perifeerne turse, generaliseerunud turse ja turse) esines pidevalt harvemini Twynstaga ravitud patsientidel võrreldes nendega, kes said 10 mg amlodipiini. Faktoriaalse ülesehitusega uuringus olid tursete esinemissagedus Twynsta kombinatsioonide 40 mg / 5 mg ja 80 mg / 5 mg puhul 1,3%, Twynsta kombinatsioonide 40 mg / 10 mg ja 80 mg / 10 mg puhul 8,8% ning amlodipiini 10 mg annuse puhul 18,4%. Patsientidel, kes amlodipiini 5 mg annusega ravivastust ei saavutanud, oli tursete esinemissagedus kombinatsioonide 40 mg / 5 mg ja 80 mg / 5 mg puhul 4,4% ning amlodipiini 10 mg annuse puhul 24,9%.

Twynsta antihüpertensiivne toime ei olenenud vanusest ega soost ning diabeedi olemasolust või puudumisest.

Twynsta't ei ole uuritud peale hüpertensiooniga patsientide ühelgi patsiendipopulatsioonil peale hüpertensiooniga patsientide. Telmisartaani on uuritud suures tulemusuuringus 25 620 kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsiendil (ONTARGET). Amlodipiini on uuritud kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud südame isheemiatõvega patsientidel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Twynsta'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fikseeritud annuste kombinatsiooni farmakokineetika

Twynsta imendumise kiirus ja ulatus on võrdväärne telmisartaani ja amlodipiini biosaadavusega, kui neid manustada eraldi tablettidena.

Imendumine

Telmisartaan imendub kiiresti, kuid imendunud aine hulk on varieeruv. Telmisartaani keskmine absoluutne biosaadavus on umbes 50%. Kui telmisartaani võtta koos toiduga, varieerub plasmata telmisartaani kontsentratsiooni ja aja kõvera aluse pindala ($AUC_{0...∞}$) vähenemine alates ligikaudu 6% (40 mg annus) kuni ligikaudu 19% (160 mg annus). Olenemata sellest, kas telmisartaani võetakse tühja kõhuga või koos toiduga, on selle kontsentratsioon plasmata 3 tundi pärast manustamist sarnane.

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist imendub ravim hästi, kusjuures maksimaalne kontsentratsioon plasmata saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64 ja 80%. Söömine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Jaotumine

Telmisartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (> 99,5%), peamiselt albumiini ja α -1 happe glükoproteiiniga. Keskmine näiv jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni (V_{dss}) korral on ligikaudu 500 l.

Amlodipiini jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% tsirkuleeruvast amlodipiinist seondub hüpertensiivsetel patsientidel plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Telmisartaan metaboliseerub konjugatsiooni teel esialgse ühendi glükuroniidiks. Konjugaadil ei ole tuvastatud mingit farmakoloogilist aktiivsust.

Amlodipiin metaboliseeritakse ulatuslikult (ligikaudu 90%) maksas inaktiivseteks metaboliitideks.

Eritumine

Telmisartaani iseloomustab biekspponentsiaalne lõhustamisfarmakokineetika ja tema lõplik eritumise poolväärtusaeg on > 20 tunni. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) ja vähemal määral kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala (AUC) suurenevad annusega ebaproportsionaalselt. Telmisartaani kasutamisel soovituslikes annustes ei ole tuvastatud kliiniliselt olulist kumuleerumist. Kontsentratsioonid plasmas olid naistel kõrgemad kui meestel, ilma et see oleks oluliselt mõjutanud efektiivsust.

Pärast suukaudset (ja intravenooset) manustamist eritub telmisartaan väljaheitega peaaegu eranditult muutumatu ühendina. Kumulatiivne eritumine uriiniga on < 1% annusest. Totaalne plasmakliirens (Cl_{tot}) on suur (ligikaudu 1000 ml/min) võrreldes maksa verevooga (umbes 1500 ml/min).

Amlodipiini eritumine plasmast on kahefaasiline, lõplik eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi, mis vastab manustamisele üks kord ööpäevas. Püsikontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8-päevast pidevat manustamist. 10% esialgsest amlodipiinist ja 60% amlodipiini metaboliitidest erituvad uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Telmisartaani väike AUC vähenemine ei põhjusta arvatavasti terapeutilise efektiivuse vähenemist. Annuse ja plasmakontsentratsiooni vahel puudub lineaarne seos. C_{max} ja vähemal määral AUC suurenevad annustel üle 40 mg ebaproportsionaalselt.

Amlodipiini farmakokineetika on lineaarne.

Lapsed (vanuses alla 18 aasta)

Laste kohta farmakokineetika andmed puuduvad.

Sugu

Telmisartaani plasmakontsentratsioonide osas täheldati erinevusi, kusjuures naistel olid C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 3 ja 2 korda suuremad kui meestel.

Eakad

Telmisartaani farmakokineetika ei erinenud noortel ja eakatel patsientidel.

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on ühesugune nii eakatel kui ka noorematel. Eakatel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens aeglustuma, mille tulemuseks on AUC ja eritumise poolväärtusaja suurenemine.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel täheldati telmisartaani kontsentratsiooni kahekordistumist plasmas. Siiski täheldati dialüüsravi saavatel neerupuudulikkusega patsientidel väiksemaid kontsentratsioone plasmas. Telmisartaan on neerupuudulikkusega patsientidel plasmavalkudega väga seonduv, mistõttu teda ei saa dialüüsi abil eemaldada. Neerukahjustusega patsientidel ei muutu eritumise poolväärtusaeg. Amlodipiini farmakokineetikat neerukahjustus oluliselt ei mõjuta.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel läbiviidud farmakokineetika uuringud näitasid telmisartaani absoluutse biosaadavuse suurenemist kuni peaaegu 100%-ni. Maksakahjustusega patsientidel ei ole telmisartaani eritumise poolväärtusaeg muutunud. Maksakahjustusega patsientidel amlodipiini kliirens aeglustub, mille tulemuseks on AUC suurenemine ligikaudu 40...60%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuna telmisartaani ja amlodipiini mittekliinilised toksikoloogilised profiilid ei kattu, siis polnud oodata ka nende kombinatsiooni puhul toksilisust. Seda kinnitas subkrooniline (13-nädalane) toksikoloogia uuring rottidel, kel analüüsiti telmisartaani ja amlodipiini annuste tasemeid 3,2/0,8, 10/2,5 ja 40/10 mg/kg.

Selle fikseeritud annustega kombinatsiooni komponentide olemasolevad prekliinilisi andmeid on kirjeldatud allpool.

Telmisartaan

Prekliinilistes ohutusuringutes põhjustasid annused, mis kutsuvad esile kliiniliste terapeutiliste annustega saavutatuga võrreldava AUC (ekspositsiooni), vere punaliblede parameetrite (erütrotsüütide, hemoglobiini, hematokriti) väärtuste vähenemise, muutused neerude hemodünaamikas (vere ureaalämmastiku ja kreatiini sisalduse suurenemine) ja kaaliumisisalduse suurenemise seerumis normotensiivsetel loomadel. Koertel täheldati neerutuubulite laienemist ja atroofiat. Rottidel ja koertel täheldati ka mao limaskesta kahjustusi (erosioone, haavandeid või põletikku). Neid farmakoloogilise põhjusega kõrvaltoimeid, mis on teada prekliinilistest uuringutest nii angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kui angiotensiin II retseptori antagonistidega, välditi suukaudse füsioloogilise NaCl-i lahuse lisamisega. Mõlemal loomaliigil täheldati reniini aktiivsuse suurenemist plasmas ja neerude jukstaglomerulaarsete rakkude hüpertroofiat/hüperplaasiat. Need muutused, mis on ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja teiste angiotensiin II retseptori antagonistide klassi toime, ei näi omavat kliinilist tähtsust.

Teratogeense toime kohta ei saadud selget tõestust, kuid telmisartaani toksiliste annuste tasemel täheldati toimet järglaste postnataalsele arengule nagu väiksem kaaluüve ja hilisem silmade avanemine.

In vitro uuringutes ei tuvastatud tõendeid mutageensuse ega olulise klastogeense aktiivsuse kohta ning rottidel ja hiirtel ei leidnud tõestust kartsinogeensust.

Amlodipiin

Reproduktsoonitoksilisus

Rottide ja hiirtega tehtud reproduktsooniuuringutes on annuste puhul, mis on ligikaudu 50 korda suuremad kui maksimaalsed soovitatavad mg/kg-l põhinevad annused inimestel, täheldatud poegimiskuupäeva edasilükkumist, pikemaajalist poegimistegevust ja järglaste elulemuse vähenemist.

Fertiilsuse kahjustumine

Rottidel, keda raviti suukaudselt amlodipiinmalaadiga annustes kuni 10 mg amlodipiini/kg ööpäevas (umbes 8-kordne* maksimaalne soovituslik annus inimesel, 10 mg ööpäevas mg/m² kohta) (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva jooksul enne paaritumist), ei tuvastatud mingeid toimeid fertiilsusele. Ühes teises rottidega tehtud uuringus, kus isasrotte raviti 30 päeva amlodipiinbesilaadi annusega, mis oli võrreldav inimeste annusega mg/kg alusel, ilmnisid folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosteroonisisalduse vähenemine plasmas ning seemnerakkude kontsentratsiooni, küpsete spermatiidide ning Sertoli rakkude arvu vähenemine.

Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta jooksul toidule lisatud amlodipiiniga (arvutuslikes kontsentratsioonides, millega saavutati igapäevased annused 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas) ravitud rottidel ja hiirtel ei täheldatud tõendeid kartsinogeensuse kohta. Suurim annus (hiirtel sama kui ja rottidel kaks korda* suurem kui maksimaalne soovitatav kliiniline annus 10 mg mg/m² kohta) oli ligilähedane maksimaalsele talutavale annusele hiirtel, kuid mitte rottidel.

Mutageensusuuringutes ei ilmnunud ravimiga seotud toimeid ei geeni ega kromosoomi tasandil.

* Põhineb patsiendi kehakaalul 50 kg

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Briljantsinine FCF (E 133)
Must raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Magneesiumstearaat
Maisitärklis
Meglumiin
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon K25
Eelželatiniseerituditärklis (valmistatud maisitärklisest)
Naatriumhüdrosiid
Sorbitool (E420)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.
Tabletid tuleb blisterpakendist välja võtta vahetult enne nende sissevõtmist.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blisterpakendid (PA/Al/PVC/Al) karbis, mis sisaldab 14, 28, 56, 98 tabletti või alumiinium/alumiiniumperforeeritud ühikannuse blisterpakendid (PA/Al/PVC/Al) karbis, mis sisaldab 30 x 1, 90 x 1 tableti, ja multipakendid, mis sisaldavad 360 (4 pakendit 90 x 1) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/10/648/008 (14 tabletti)
EU/1/10/648/009 (28 tabletti)
EU/1/10/648/010 (30 x 1 tablett)
EU/1/10/648/011 (56 tabletti)
EU/1/10/648/012 (90 x 1 tablett)
EU/1/10/648/013 (98 tabletti)
EU/1/10/648/014 (360 (4 x 90 x 1) tabletti)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07. oktoober 2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. august 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 80 mg / 5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Iga tablett sisaldab 337,28 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Sinised ja valged ovaalse kujuga kahekihilised, ligikaudu 16 mm pikkused tabletid, mille valgele kihile on graveeritud toote kood A3 ning firma logo.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel.

Lisaravi

Twynsta 80 mg / 5 mg on näidustatud täiskasvanutele, kelle vererõhk ei ole piisavalt langenud Twynsta 40 mg / 5 mg annusega.

Asendusravi

Täiskasvanud patsiendid, kes võtavad telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena, võivad selle asemel võtta Twynsta't, mis sisaldab neid toimeaineid samades annustes.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Selle ravimi soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Maksimaalne soovitatav annus on üks tablett 80 mg telmisartaani / 10 mg amlodipiini ööpäevas. See ravim on näidustatud pikaajaliseks raviks.

Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudi mahlaga ei ole soovitatav, kuna mõnedel patsientidel võib biosaadavus suurenedada, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist (vt lõik 4.5).

Lisaravi

Twynsta 80 mg / 5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole piisavalt langenud Twynsta 40 mg / 5 mg annusega.

Enne fikseeritud annuste kombinatsioonile üleviimist soovitatakse komponentide annuste (st amlodipiini ja telmisartaani) individuaalset tiitrimist. Kui on kliiniliselt asjakohane, võib kaaluda otsesest üleviimist monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile.

Patsiendid, keda on ravitud 10 mg amlodipiiniga ja kel esineb mõni annust piirav kõrvaltoime, nt turse, võib üle viia Twynsta annusele 40 mg / 5 mg üks kord ööpäevas, vähendades seega amlodipiini annust, ilma et väheneks üldine oodatav antihüpertensiivne ravivastus.

Asendusravi

Patsiendid, kes saavad telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena, võivad selle asemel võtta üks kord ööpäevas Twynsta tablette, mille üks tablett sisaldab samasuguse annuse kumbagi komponenti.

Eakad (> 65 aastat)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Väga eakate patsientide kohta on teavet vähe.

Eakatel on soovitatav kasutada amlodipiini tavalisi annustamisskeeme, kuid annust tuleb suurendada ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega või hemodialüüsi saavate patsientide osas on kogemus piiratud.

Telmisartaani/amlodipiini kasutamisel sellistel patsientidel soovitatakse ettevaatust, kuna amlodipiin ja telmisartaan ei ole dialüüsitavad (vt ka lõik 4.4).

Kerge või mõõduka raskusega neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Maksakahjustus

Twynsta on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3). Kerge või mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidele tuleb telmisartaani/amlodipiini manustada ettevaatusega.

Telmisartaani annus ei tohi ületada 40 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Lapsed

Telmisartaani/amlodipiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Twynsta't võib võtta toidust olenemata. Twynsta't soovitatakse võtta koos vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, dihüdropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6)
- Sapiteede obstruktiivsed häired ja raske maksakahjustus
- Šokk (sh kardiogeenne šokk)
- Vasaku vatsakese väljavoolutee obstruktsioon (nt aordi stenoosi raske aste)
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti

Telmisartaani/amlodipiini samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimpreparaatidega on vastunäidustatud suhkurdiabeedi või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui peetakse oluliseks ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga, tuleb rasestumist planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mille ohutuse profiil on raseduse ajal kasutamisel tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajaduse korral alustada alternatiivset ravi (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Maksakahjustus

Telmisartaan eritub peamiselt sapiga. Võib eeldada, et sapiteede obstruktiivse häire või maksapuudulikkusega patsientidel on kliirens aeglasem.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; annustamissoovitusi ei ole kehtestatud. Seetõttu tuleb amlodipiiniga ravi alustada annusevahemiku väiksemate annustega ja nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel tuleb olla ettevaatlik.

Seetõttu tuleb sellistel patsientidel telmisartaani/amlodipiini kasutada ettevaatusega.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Kui patsiente, kel esineb kahepoolne neeruarteri stenoos või ainsa funktsioneeriva neeru arteri stenoos, ravitakse reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) mõjutavate ravimitega, esineb raske hüpertensiooni ja neerupuudulikkuse suurenenud risk.

Neerukahjustus ja neeru transplantatsioon

Kui telmisartaani/amlodipiini kasutatakse kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel, soovitatakse kaaliumi ja kreatiniini kontsentratsiooni seerumis perioodiliselt jälgida. Puudub kogemus telmisartaani/amlodipiini kasutamise kohta hiljuti siiratud neeruga patsientidel. Telmisartaan ja amlodipiin ei ole dialüüsitavad.

Intravaskulaarne hüповoleemia

Patsientidel, kel on vereruumala ja/või naatriumi sisaldus veres vähenenud, nt tugeva diureetilise ravi, toidusoola piiramise, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel, võib esineda sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimest annust. Neid seisundeid tuleb enne telmisartaani manustamist korrigeerida. Kui telmisartaani/amlodipiini manustamisega kaasneb hüpotensioon, tuleb patsient asetada selili asendisse ja, kui vajalik, siis infundeerida veeni füsioloogilist naatriumkloriidi lahust. Kui vererõhk on stabiliseerunud, võib ravi jätkata.

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni vähenemise (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüütide sisaldust ja vererõhku. AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Teised reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi stimuleerimisega seotud seisundid

Patsientidel, kelle veresoonte toonus ja neerufunktsioon sõltuvad eelkõige reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkuse või kaasuva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavate ravimite kasutamist seostatud ägeda hüpotensiooni, hüperasoteemia, oliguuria või harvadel juhtudel ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.8).

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsientidel ei esine tavaliselt ravivastust antihüpertensivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiinsüsteemi inhibeerimise kaudu. Seega ei ole telmisartaani kasutamine soovitatav.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatoritega, on aordi- ja mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatia patsientide puhul näidustatud eriline ettevaatus.

Ebastabiilne stenokardia, äge müokardiinfarkt

Puuduvad andmed, mis toetaksid telmisartaani/amlodipiini kasutamist ebastabiilse stenokardia puhul ja müokardiinfarkti ajal või ühe kuu jooksul pärast seda.

Südamepuudulikkusega patsiendid

Amlodipiini pikaajalises platseeboga kontrollitud uuringus raske südamepuudulikkusega (NYHA III ja IV klass) patsientidel teatati kopsuturse esinemisest sagedamini amlodipiiniga ravitute rühmas kui platseeborühmas (vt lõik 5.1). Seetõttu tuleb südamepuudulikkusega patsiente ravida ettevaatusega. Kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini tuleb kasutada südame paispuudulikkusega patsientidel ettevaatusega, kuna need võivad suurendada edaspidi kardiovaskulaarsete episoodide ja suremuse riski.

Insuliini või diabeedivastaseid ravimeid saavad suhkurdiabeediga patsiendid

Neil patsientidel võib telmisartaanraviga kaasnedu hüpoglükeemia. Seega tuleb neil patsientidel kaaluda asjakohast vere glükoosisisalduse jälgimist. Vastaval näidustusel võib vajalikuks osutada insuliini või diabeedivastase ravimi annuse kohandamine.

Hüperkaleemia

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjustavate ravimite kasutamine võib põhjustada hüperkaleemiat. Hüperkaleemia võib lõppeda surmaga eakatel patsientidel, neerupuudulikkuse või diabeediga patsientidel, samaaegselt teisi, potentsiaalselt kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid kasutataval ja/või kaasuvate seisunditega patsientidel.

Enne reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjustavate ravimite samaaegse kasutamise kaalutlemist tuleb hinnata kasu ja riski suhet.

Hüperkaleemia peamiseks riskiteguriteks tuleb pidada:

- suhkurtõbe, neerukahjustust, vanust (> 70 aasta);
- kombinatsiooni vähemalt ühe teise reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjustava ravimi ja/või kaaliumipreparaadiga. Ravimid või ravimite terapeutilised rühmad, mis võivad esile kutsuda hüperkaleemiat, on kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d, sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid), hepariin, immunosuppressandid (tsüklosporiin või takroliimus) ja trimetoprim;
- kaasuvad seisundid, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, neerufunktsiooni halvenemine, neerude seisundi järsk halvenemine (nt infektsioonhaigused), rakkude lahustumine (nt äge jäsese isheemia, rabdomüolüüs, ulatuslik trauma).

Sellistel patsientidel tuleb kaaliumi sisaldust seerumis hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel tuleb amlodipiini annust suurendada ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Sorbitool

Ravimpreparaat sisaldab 337,28 mg sorbitooli ühes tabletis.

Sorbitool on fruktoosi allikas. Päriliku fruktoositalumatusega patsientidel ei ole Twynsta kasutamine soovitatav.

Naatrium

Iga tablett sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Muud

Nii nagu kõigi antihüpertensiivsete ravimitega, võib liigne vererõhu langetamine isheemilise kardiomiopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud selle fikseeritud annustega kombinatsiooni kahe komponendi vahel mingeid koostoimeid.

Kombinatsiooniga seotud koostoimed

Ravimi koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Teiste antihüpertensiivsete ravimpreparaatide samaaegsel kasutamisel võib telmisartaani/amlodipiini vererõhku langetav toime tugevneda.

Vererõhku langetava potentsiaaliga ravimid

Farmakoloogilistel omadustel põhinevalt võib eeldada, et järgmised ravimpreparaadid võivad potentseerida kõigi antihüpertensiivsete ravimite, sh selle ravimi hüpotensiivseid toimeid: baklofeen, amifostiin, neuroleptikumid või antidepressandid. Lisaks võib alkohol süvendada ortostaatilist hüpotensiooni.

Kortikosteroidid (süsteemselt)

Antihüpertensiivse toime vähenemine.

Telmisartaaniga seotud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Kaaliumi säästvad diureetikumid või kaaliumipreparaadid

Angiotensiin II retseptori antagonistid nagu telmisartaan nõrgendavad diureetikumi poolt esile kutsutud kaaliumi kadu. Kaaliumi säästvad diureetikumid, nagu spironolaktoon, eplereenon, triamtereen või amiloriid, ning kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada olulist kaaliumi sisalduse suurenemist seerumis. Kui nende samaaegne kasutamine on näidustatud dokumenteeritud hüpokaleemia tõttu, tuleb neid kasutada ettevaatlikult ja mõõtes sageli kaaliumi sisaldust seerumis.

Liitium

Samaaegse liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ning angiotensiin II retseptori antagonistide, sh telmisartaani kasutamise ajal on täheldatud pöörduvat liitiumi kontsentratsiooni tõusu seerumis ja toksilisuse suurenemist. Kui osutub vajalikuks sellise kombinatsiooni kasutamine, soovitatakse liitiumi kontsentratsiooni seerumis hoolikalt jälgida.

Teised reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemile (RAAS) toimet avaldavad antihüpertensiivsed ained

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravis AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvaltoimete, nt hüpotensioon, hüperkaleemia ja vähenenud neerufunktsioon (k.a äge neerupuudulikkus), sagenemisega võrreldes monoteerapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

MSPVA-d (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustamisskeemides, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võivad vähendada angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivset toimet.

Mõnedel pärsitud neerufunktsiooniga patsientidel (nt dehüdreeritud või eakad pärsitud neerufunktsiooniga patsiendid) võib samaaegne angiotensiin II retseptori antagonistide ja tsüklo-oksügenaasi inhibiitorite manustamine põhjustada täiendavat neerufunktsiooni halvenemist, sh

võimalikku ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatlikult, eriti eakatele. Patsiente tuleb piisavalt hüdreerida ning kaaluda tuleb neerufunktsiooni jälgimise vajadust pärast samaaegse ravi alustamist ning seejärel perioodiliselt.

Ramipriil

Ühes uuringus, milles manustati samaaegselt telmisartaani ja ramipriili, oli tulemuseks ramipriili ja ramipriilaadi $AUC_{0...24}$ ja C_{max} kuni 2,5-kordne suurenemine. Selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta

Digoksiin

Telmisartaani ja digoksiini samaaegsel manustamisel täheldati digoksiini maksimaalse kontsentratsiooni ja minimaalse kontsentratsiooni keskmiste väärtuste suurenemist vastavalt 49% ja 20%. Telmisartaaniga ravi alustamisel, korrigeerimisel ja lõpetamisel tuleb jälgida digoksiini sisaldust plasmas, et hoida see terapeutilises vahemikus.

Amlodipiiniga seotud koostoimed

Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust

CYP3A4 inhibiitorid

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seentevastased asoolid, sellised makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini kontsentratsiooni olulist suurenemist, mille tagajärjel suureneb hüpotensioonirisk. Nende farmakokineetika variatsioonide kliiniline avaldumine võib olla eakatel rohkem märgatav. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad

Samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) puhul.

Dantroleen (infusioon)

Loomadel on täheldatud pärast verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamist hüperkaleemiaga seotud, letaalse lõppega vatsakeste virvendust ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia riski tõttu on soovitatav vältida selliste kaltsiumikanalite blokaatorite nagu amlodipiin koosmanustamist patsientidel, kes on vastuvõtlikud pahaloomulisele hüpertermiale, ja pahaloomulise hüpertermia ravis.

Greipfruut ja greipfruudi mahl

Twynsta manustamine koos greipfruudi või greipfruudi mahlaga ei ole soovitatav, kuna teatavatel patsientidel võib biosaadavus suurenedada, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel

Takroliimus

Takroliimuse ja amlodipiini samaaegse manustamisega kaasneb risk takroliimuse sisalduse suurenemiseks veres, kuid selle koostoime farmakokineetiline mehhanism ei ole täielikult teada. Takroliimuse toksilisuse vältimiseks on vaja samaaegselt amlodipiinravi saavatel patsientidel jälgida takroliimuse sisaldust veres ning vajaduse korral takroliimuse annust kohandada.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini ja amlodipiiniga ei ole ravimite koostoime uuringuid läbi viidud tervetel vabatahtlikel ega teistel populatsioonidel, välja arvatud neeru siirdamise läbinud patsientidel, kel täheldati

tsüklosporiini minimaalse kontsentratsiooni muutlikke tõuse (keskmise 0...40%). Neeru siirdamise läbinud ja amlodipiinravi saavatel patsientidel tuleb kaaluda tsüklosporiinisalduse jälgimise vajadust ning vajaduse korral vähendada tsüklosporiini annust.

Rapamütsiini mehhanistliku sihtmärgi (mechanistic target of rapamycin, mTOR) inhibiitorid
mTOR-i inhibiitorid, nt siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus, on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A inhibiitor. Samaaegsel kasutamisel koos mTOR-i inhibiitoritega võib amlodipiin suurendada mTOR-i inhibiitorite ekspositsiooni.

Simvastatiin

Amlodipiini 10 mg ja simvastatiini 80 mg korduvate annuste koosmanustamise tagajärjel suurenes simvastatiini kontsentratsioon kuni 77% võrreldes ainult simvastatiiniga. Seega tuleb amlodipiini saavatel patsientidel piirata simvastatiini annust 20 mg-ni ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Telmisartaani/amlodipiini kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud. Reproduktsoonitoksilisuse uuringuid loomadel ei ole telmisartaani/amlodipiiniga läbi viidud.

Telmisartaan

Angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamist ei soovitata raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Telmisartaani uuringud loomadel on näidanud reproduktsoonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal, mis puudutab teratogeensuse riski pärast ekspositsiooni AKE inhibiitoritele raseduse esimese trimestri jooksul, ei ole olnud otsustav, kuid siiski ei saa välistada vähest riski suurenemist. Samas kui puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühma puhul. Välja arvatud juhul, kui jätkuvat ravi angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasestumist planeerivad patsiendid viia üle alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mis omavad tõestatud ohutusprofiili raseduse ajal kasutamiseks. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et angiotensiin II retseptori antagonisti ravi toime raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui angiotensiin II retseptori antagonistide toime peaks esinema alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav läbi viia neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring.

Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagoniste, tuleb tähelepanelikult jälgida võimaliku hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Amlodipiin

Amlodipiini ohtutus raseduse korral ei ole tõestatud.

Loomkatsetes täheldati suurte annuste korral reproduktsoonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Imetamine

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt saab imik ema annusest 3...7% (kvartiilide vahe), maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada.

Kuna telmisartaani kasutamise kohta imetamise ajal teave puudub, telmisartaani/amlodipiini ei soovitata ning tuleb eelistada alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini tõestatud – eriti, kui imetatakse vastsündinut või enneaegset last.

Fertiilsus

Fikseeritud annuste kombinatsiooni või üksikute komponentide kohta kontrollrühmaga kliiniliste uuringute andmed puuduvad.

Eraldi reproduktsoonitoksilisuse uuringuid telmisartaani ja amlodipiini kombinatsiooniga ei ole läbi viidud.

Prekliinilistes uuringutes ei täheldatud mingeid telmisartaani toimeid meeste ega naiste fertiilsusele.

Mõnel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsiendil on teatatud pöörduvatest biokeemilistest muutustest spermatoosidide peades. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku toime kohta fertiilsusele on ebapiisavad. Ühes rottidel tehtud uuringus täheldati isasloomadel fertiilsusega seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Twynsta mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et neil võivad ravi ajal esineda kõrvaltoimed, nagu sünnikoop, unisus, pearinglus või vertiigo (vt lõik 4.8). Seega tuleb soovitada ettevaatust autojuhtimisel või masinate käsitlemisel. Kui patsientidel esinevad sellised kõrvaltoimed, peavad nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine või masinate käsitlemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on pearinglus ja perifeersed tursed. Harva võib esineda raskekujuline sünnikoop (vähem kui üks juht 1000 patsiendi kohta).

Kõrvaltoimed, millest teatati varem mõlema toimeaine (telmisartaan või amlodipiin) puhul eraldi, võivad olla ka Twynsta potentsiaalsed kõrvaltoimed, isegi kui neid ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil.

Koondtabelina loetletud kõrvaltoimed

Twynsta ohutust ja taluvust hinnati viies kontrollrühmaga kliinilises uuringus, millesse oli kaasatud üle 3500 patsiendi, kellest üle 2500 said telmisartaani kombinatsioonis amlodipiiniga.

Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse alusel järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Twynsta	Telmisartaan	Amlodipiin
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>			
Aeg-ajalt		Ülemiste hingamisteede infektsioon, sh farüngiit ja sinuiit, kuseteede infektsioon sh tsüstiit,	
Harv	Tsüstiit	Sepsis, sh letaalse lõppega ¹	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			
Aeg-ajalt		Aneemia	
Harv		Trombotsütopeenia, eosinofiilia	
Väga harv			Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			
Harv		Ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon	
Väga harv			Ülitundlikkus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>			
Aeg-ajalt		Hüperkaleemia	
Harv		Hüpoglükeemia (diabeediga patsientidel)	
Väga harv			Hüperglükeemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>			
Aeg-ajalt			Tuju kõikumised
Harv	Depressioon, ärevus, unetus		Segasus
<i>Närvisüsteemi häired</i>			
Sage	Pearinglus		
Aeg-ajalt	Unisus, migreen, peavalu, paresteesia		
Harv	Sünkoop, perifeerne neuropaatia, hüpesteesia, maitsehäired, treemor		

Väga harv			Ekstrapüramidaal-sümptomite sündroom, Hüpertoonია
Silma kahjustused			
Sage			Nägemishäired (sh diploopia)
Aeg-ajalt			Nägemise halvenemine
Harv		Nägemishäired	
Kõrva ja labürindi kahjustused			
Aeg-ajalt	Vertiigo		Tinnitus
Südame häired			
Aeg-ajalt	Bradükardia, südamepekslemine		
Harv		Tahhükardia	
Väga harv			Müokardiinfarkt, arütmia, ventrikulaarne tahhükardia, kodade virvendus
Vaskulaarsed häired			
Aeg-ajalt	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, õhetus		
Väga harv			Vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Aeg-ajalt	Kõha	Düspnoe	Düspnoe, nohu
Väga harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus ³		
Seedetrakti häired			
Sage			Muutused sooletegevuses (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)
Aeg-ajalt	Kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus	Kõhupuhitus	
Harv	Oksendamise, igemete hüpertroofia, düspepsia, Suukuivus	Ebamugavustunne kõhus	
Väga harv			Pankreatiit, gastriit

<i>Maksa- ja sapiteede häired</i>			
Harv		Maksafunktsiooni häire/maksa häire ²	
Väga harv			Hepatiit, kollatõbi, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (enamasti koos kolestaasiga)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>			
Aeg-ajalt	Sügelus	Liighigistamine	Alopeetsia, purpur, nahavärvi muutused, liighigistamine
Harv	Ekseem, erüteem, lööve	Angioödeem (letaalse lõppega), ravimlööve, toksiline epidermise lööve, urtikaaria	
Väga harv			Angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, valgustundlikkus
Teadmata			Toksiline epidermise nekrolüüs
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>			
Sage			Pahklude turse
Aeg-ajalt	Liigesevalu, lihasekrampid (krampid jalgades), müalgia		
Harv	Seljavalu, valu kätes, jalgades (valu jalgades)	Kõõlusvalu (kõõlusepõletikule omased sümptomid)	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>			
Aeg-ajalt		Neerukahjustus, sh äge neerupuudulikkus	Urineerimishäire, pollakisuuria
Harv	Sage öine urineerimine		
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			
Aeg-ajalt	Erektsioonihäired		Günekomastia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Sage	Perifeerne turse		
Aeg-ajalt	Asteenia, valu rindkeres, väsimus, turse		Valu
Harv	Halb enesetunne	Gripilaadne haigus	
Uuringud			
Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Kreatiniinisalduse suurenemine veres	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus
Harv	Kusihappe kontsentratsiooni suurenemine veres	Kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres, hemoglobiinisalduse vähenemine	

¹ See juht võib olla juhuslik leid või olla seotud seni teadmata mehhanismiga.

² Enamik turuletulekujärgselt registreeritud ebanormaalse maksafunktsiooni / maksa häire juhte seoses telmisartaaniga esines Jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

³ Turuletulekujärgselt on seoses telmisartaaniga teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest (valdavalt interstitsiaalne kopsupõletik ja eosinofiilne kopsupõletik).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise nähud ja sümptomid vastavad eeldatavasti võimendunud farmakoloogilistele toimetele. Telmisartaani üleannustamise peamised nähud on eeldatavasti hüpotensioon ja tahhükardia, bradükardia, peapööritus, kreatiniinisalduse suurenemine seerumis ning samuti on teatatud ägedast neerupuudulikkusest.

Amlodipiini üleannustamise tulemuseks võivad olla liigne perifeerne vasodilatatsioon ja võimalik, et ka reflektorne tahhükardia. On teatatud märkimisväärsest ja arvatavasti pikaajalisest süsteemisest hüpotensioonist kuni šokini, mis hõlmab letaalse lõppega šokki.

Ravi

Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Ravi oleneb sellest, kui kaua on möödunud ravimi manustamisest, ja sümptomite raskusastmest. Soovitavateks abinõudeks on muu hulgas oksendamise esile kutsumine ja/või maoloputus. Aktiveeritud söest võib abi olla nii telmisartaani kui ka amlodipiini üleannustamise ravis.

Sageli tuleb jälgida elektrolüütide ja kreatiini sisaldust seerumis. Hüpotensiooni esinemisel tuleb patsient asetada seliliasendisse, jäsemed kõrgemal, ning taastada kiiresti soola kontsentratsioon ja vereruumala. Tuleb alustada toetusravi.

Kasulikuks võib osutada intravenoosne kaltsiumglükonaadi manustamine, et neutraliseerida kaltsiumikanali blokaadi toimed.

Mõnel juhul võib olla kasu maoloputusest. Aktiivsõe kasutamisel kuni 2 tundi pärast amlodipiini 10 mg annuse manustamist vähenes tervetel vabatahtlikel amlodipiini imendumiskiirus.

Telmisartaan ja amlodipiin ei ole dialüüsi abil eemaldatavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB-d) ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09DB04

Twynsta's on ühendatud kaks antihüpertensiivset ühendit, millel on teineteist täiendav vererõhku reguleeriv mehhanism essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide puhul: angiotensiin II retseptori antagonist telmisartaan ja dihüdropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaator amlodipiin. Nende ainete kombinatsioon omab summeerunud antihüpertensiivset toimet, vähendades vererõhku suuremal määral kui kumbki komponent eraldi. Twynsta, manustatuna üks kord ööpäevas, kutsub esile efektiivse ja püsiva vererõhu languse kogu terapeutilises annusevahemikus 24 tunni jooksul.

Telmisartaan

Telmisartaan on suukaudselt toimiv ja spetsiifiline angiotensiin II retseptori (AT₁ tüübi) antagonist. Telmisartaan tõrjub angiotensiin II väga kõrge afiinsusega välja selle seondumiskohast AT₁-retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Telmisartaan ei oma mingit osalist agonistlikku toimet AT₁-retseptoril. Telmisartaan seondub selektiivselt AT₁-retseptoriga. Seondumine on pikaajaline. Telmisartaan ei oma afiinsust teiste retseptorite, sh AT₂ ega teiste, vähem spetsiifiliste AT-retseptorite suhtes. Nende retseptorite funktsionaalne roll ei ole teada, nagu pole teada ka nende võimalikust ülestimuleerimisest tulenev toime angiotensiin II poolt, mille kontsentratsiooni telmisartaan tõstab. Telmisartaan vähendab aldosterooni sisaldust plasmas. Telmisartaan ei inhibeeri reniini inimplasmas ega blokeeri ioonkanaleid. Telmisartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), mis on ka bradükiniini lõhustav ensüüm. Seega ei ole oodata bradükiniinist vahendatud kõrvaltoimete potentseerumist.

Inimestel inhibeerib telmisartaani 80 mg annus peaaegu täielikult angiotensiin II esile kutsutud vererõhu tõusu. Inhibeeriv toime kestab üle 24 tunni ning on mõõdetav veel kuni 48 tunni pärast.

Pärast telmisartaani esimest annust ilmneb antihüpertensiivne toime järk-järgult 3 tunni jooksul. Vererõhu maksimaalne langus saavutatakse tavaliselt 4...8 nädalat pärast ravi alustamist ning püsib pikaajalise ravi jooksul.

Antihüpertensiivne toime püsib ühtlasena 24 tundi pärast annustamist, mille hulka kuuluvad ka viimased 4 tundi enne järgmist annust, mida on tõestanud ambulatoorsed vererõhu mõõtmised. Seda on kinnitanud minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhtarvud, mis on olnud järjekindlalt üle 80% pärast telmisartaani 40 ja 80 mg annuseid platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes. Süstoolse vererõhu uuringueelse väärtuse saavutamiseks kuluv aeg näib sõltuvat annuse suuruselt. Selles osas on diastoolset vererõhku puudutavad andmed vastuolulised.

Hüpertensiooniga patsientidel vähendab telmisartaan nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku, muutmata pulsagedust. Ravimi diureetilise ja natriureetilise toime lisandumine tema hüpotensiivsele toimele vajab veel määratlemist. Telmisartaani antihüpertensiivne efektiivsus on võrreldav antihüpertensiivsete ravimite teiste rühmade esindajate (tõestatud kliinilistes uuringutes, milles võrreldi telmisartaani amlodipiini, atenooli, enalapriili, hüdroklorotiasiidi ja lisinopriiliga) puhul täheldatuga.

Pärast telmisartaanravi järsku lõpetamist taastub järk-järgult mitme päeva jooksul ravieelne vererõhk, ilma et esineks hüpertensiooni tagasilöögi ilminguid.

Kliinilistes uuringutes, milles võrreldi otseselt kahte antihüpertensiivset ravimit (telmisartaani ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid), esines kuiv köha telmisartaaniga ravi saanud patsientidel tunduvalt harvemini.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringus (ONTARGET (*ON*going *Te*lmiartan *Al*one and in combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi ACE inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundikahjustusega patsiente.

VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringutes ilmnud olulise kasuliku toime puudumine neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste ACE inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide puhul, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

ACE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile ACE inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult kahjulike toimete riski suurenemise tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhte oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvaltoimetest ja rasketest kõrvaltoimetest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerufunktsiooni häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Amlodipiin

Amlodipiin on dihidropüridiini rühma kuuluv kaltsiumiioonide sissevoolu inhibiitor (aeglase kanali blokaator ehk kaltsiumiioonide antagonist) ning inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonkonna silelihastes. Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on tingitud otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihastele, mille tulemuseks on veresoonte perifeerse resistentsuse vähenemine ja vererõhu langus. Eksperimentaalandmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihidropüridiini kui ka mittedihidropüridiini seondumiskohtadega. Amlodipiin on suhteliselt vaskulaarselektiivne, avaldades tugevamat toimet veresoonte silelihasrakkudele kui südamelihase rakkudele.

Hüpertensiooniga patsientidel tagab manustamine üks kord ööpäevas kliiniliselt olulise vererõhu languse nii selili- kui ka seisvas asendis kogu ööpäeva jooksul. Kuna ravimi toime saabub aeglaselt, siis amlodipiini manustamisega ei kaasne ägedat hüpotensiooni.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel põhjustasid amlodipiini terapeutilised annused neeruveresoonte resistentsuse vähenemist ja glomerulaarfiltratsiooni kiirenemist ning efektiivset plasmavoogu neerudes ilma filtratsiooni fraktsiooni muutuse või proteiinuuriata.

Amlodipiiniga ei ole kaasnud mingeid metaboolseid kõrvaltoimeid ega lipiididesisalduse muutusi plasmas, mistõttu see sobib kasutamiseks astma, diabeedi ja podagra patsientidele.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Hemodünaamika uuringud ja koormuspõhised kontrollrühmaga kliinilised uuringud, mis viidi läbi NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsientidel, näitasid, et amlodipiin ei põhjusta südamepuudulikkuse kliinilist halvenemist, mida mõõdeti koormustaluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ja kliinilise sümptomaatika alusel.

Platseeboga kontrollitud uuring (PRAISE), mis oli kavandatud nende NYHA III...IV klassi südamepuudulikkusega patsientide hindamiseks, kes said digoksiini, diureetikume ja ACE inhibiitoreid, näitas, et amlodipiin ei suurendanud suremuse riski ega südamepuudulikkuse korral kombineeritud suremuse ja haigestumuse riski.

NYHA III ja IV klassi südamepuudulikkusega ja ilma kaasuvale isheemiatõvele osutavate kliiniliste sümptomite või objektiivsete leidudeta patsientidega läbiviidud amlodipiini pikaajalistes platseeboga kontrollitud jätku-uuringutes (PRAISE-2), kus patsiendid said AKE inhibiitorite, digitaalise ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei avaldanud amlodipiin toimet üldisele kardiovaskulaarsele suremusele. Samas populatsioonis seostati amlodipiiniga rohkem teateid kopsuturse kohta.

Telmisartaan/amlodipiin

1461 kerge kuni raske hüpertensiooniga (keskmine diastoolne vererõhk istudes ≥ 95 ja < 119 mmHg) patsientidel läbiviidud 8-nädalase kestusega mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud, paralleelrühmadega faktoriaaluuringus oli iga Twynsta kombinatsioonannusega ravi tulemuseks oluliselt suurem diastoolse ja süstoolse vererõhu langus ning kiirem reguleerimine kui vastavate komponentide monoteeraapia puhul.

Twynsta'ga esinesid annuse suurusel olenevad süstoolse/diastoolse vererõhu langused terapeutilise annusevahemikus: 21,8/-16,5 mmHg (40 mg / 5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg / 5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg / 10 mg) ja -26,4/-20,1 mmHg (80 mg / 10 mg). Diastoolse vererõhu langus alla 90 mmHg saavutati vastavalt 71,6%, 74,8%, 82,1% ja 85,3% patsientidest. Väärtused on kohandatud uuringueelse väärtuse ja riigi järgi.

Enamik antihüpertensiivsetest toimest saabus 2 nädala jooksul pärast ravi algust.

Mõõduka kuni raske hüpertensiooniga (DVR ≥ 100 mmHg) 1050 patsiendiga alarühmast esines 32,7...51,8%-l piisav ravivastus kas telmisartaani või amlodipiini monoteeraapiale. Täheldatud keskmised süstoolse/diastoolse vererõhu muutused kombineeritud ravi puhul, mis sisaldas amlodipiini 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg annusega 40 mg / 5 mg; -22,5/-19,1 mmHg annusega 80 mg / 5 mg), olid võrreldavad või suuremad kui amlodipiini 10 mg annusega (-21,0/-17,6 mmHg) ning nendega seostati oluliselt vähem turseid (1,4% annusega 40 mg / 5 mg; 0,5% annusega 80 mg / 5 mg; 17,6% amlodipiini 10 mg annusega).

Automatiseeritud ambulatoorne vererõhu kontrollimine (AVRK), mis viidi läbi 562 patsiendiga alarühmas, kinnitas samu tulemusi, mida täheldati statsionaarselt süstoolse ja diastoolse vererõhu languse osas kogu manustamiste vahelise 24-tunnise perioodi jooksul.

Ühes edasises mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrollravimiga, paralleelrühmadega uuringus, millesse oli kaasatud kokku 1097 kerge kuni raske hüpertensiooniga patsienti, kel ei esinenud piisavat ravivastust amlodipiini 5 mg annusele, manustati patsientidele Twynsta't (40 mg / 5 mg või 80 mg / 5 mg) või amlodipiini eraldi (5 või 10 mg). Pärast 8 ravinädalat oli kumbki kombinatsioon mõlemast amlodipiini monoteeraapia annusest statistiliselt oluliselt parem süstoolse ja diastoolse vererõhu langetamises (-13,6/-9,4 mmHg ja -15,0/-10,6 mmHg 40 mg / 5 ja 80 mg / 5 mg annuse puhul *versus* -6,2/5,7 mmHg ja -11,1/-8,0 mmHg amlodipiini 5 mg ja 10 mg annuse puhul) ning võrreldes vastavate monoteeraapiatega saavutati suuremad diastoolse vererõhu reguleerimise suhtarvud (56,7% ja 63,8% kombinatsioonidega 40 mg/5 mg ja 80 mg / 5 mg *versus* 42% ja 56,7% amlodipiini annustega 5 mg ja 10 mg). Tursete esinemissagedused olid kombinatsioonide 40 mg / 5 mg ja 80 mg / 5 mg puhul oluliselt madalamad kui amlodipiini 10 mg annuse puhul (vastavalt 4,4% ja 24,9%).

Ühes teises mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrollravimiga, paralleelrühmadega uuringus, millesse oli kaasatud kokku 947 kerge kuni raske hüpertensiooniga patsienti, kel ei esinenud piisavat ravivastust amlodipiini 10 mg annusele, manustati patsientidele Twynsta't (40 mg / 10 mg või 80 mg / 10 mg) või amlodipiini eraldi (10 mg). Pärast 8 ravinädalat oli kumbki kombinatsioon statistiliselt oluliselt parem süstoolse ja diastoolse vererõhu langetamises (-11,1/-9,2 mmHg ja -11,3/-9,3 mmHg vastavalt 40 mg / 10 mg ja 80 mg / 10 mg puhul *versus* -7,4/-6,5 mmHg amlodipiini 10 mg annuse puhul) ning saavutati suuremad diastoolse vererõhu normaliseerumise suhtarvud võrreldes monoteeraapiaga (63,7% ja 66,5% kombinatsioonidega 40 mg / 10 mg ja 80 mg / 10 mg *versus* 51,1% 10 mg amlodipiiniga).

Kahes vastavas avatud pikaajalises jätku-uuringus, mis kestsid täiendava 6 kuu jooksul, säilis Twynsta toime uuringuperioodi jooksul. Lisaks tõestati, et mõnedel patsientidel, kel ei esinenud piisavat ravivastust Twynsta kombinatsioonile 40 mg / 10 mg, esines täiendav vererõhu langus Twynsta annuse suurendamisel kombinatsioonini 80 mg / 10 mg.

Twynsta kliinilise uuringu programmis oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus väike – kõrvaltoimeid esines ainult 12,7%-l ravitud patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid perifeersed tursed ja peapööritus, vt ka lõik 4.8. Teatatud kõrvaltoimed olid kooskõlas nendega, mida võis eeldada komponentide telmisartaani ja amlodipiini ohutusprofiilide põhjal. Mingeid uusi ega raskemaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud. Tursetega seotud juhte (perifeerne turse, generaliseerunud turse ja turse) esines pidevalt harvemini Twynstaga ravitud patsientidel võrreldes nendega, kes said 10 mg amlodipiini. Faktoriaalse ülesehitusega uuringus olid tursete esinemissagedus Twynsta kombinatsioonide 40 mg / 5 mg ja 80 mg / 5 mg puhul 1,3%, Twynsta kombinatsioonide 40 mg / 10 mg ja 80 mg / 10 mg puhul 8,8% ning amlodipiini 10 mg annuse puhul 18,4%. Patsientidel, kes amlodipiini 5 mg annusega ravivastust ei saavutanud, oli tursete esinemissagedus kombinatsioonide 40 mg / 5 mg ja 80 mg / 5 mg puhul 4,4% ning amlodipiini 10 mg annuse puhul 24,9%.

Twynsta antihüpertensiivne toime ei olenenud vanusest ega soost ning diabeedi olemasolust või puudumisest.

Twynsta't ei ole uuritud peale hüpertensiooniga patsientide ühelgi patsiendipopulatsioonil peale hüpertensiooniga patsientide. Telmisartaani on uuritud suures tulemusuuringus 25 620 kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsiendil (ONTARGET). Amlodipiini on uuritud kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud südame isheemiatõvega patsientidel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Twynsta'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fikseeritud annuste kombinatsiooni farmakokineetika

Twynsta imendumise kiirus ja ulatus on võrdväärne telmisartaani ja amlodipiini biosaadavusega, kui neid manustada eraldi tablettidena.

Imendumine

Telmisartaan imendub kiiresti, kuid imendunud aine hulk on varieeruv. Telmisartaani keskmine absoluutne biosaadavus on umbes 50%. Kui telmisartaani võtta koos toiduga, varieerub plasmata telmisartaani kontsentratsiooni ja aja kõvera aluse pindala ($AUC_{0...∞}$) vähenemine alates ligikaudu 6% (40 mg annus) kuni ligikaudu 19% (160 mg annus). Olenemata sellest, kas telmisartaani võetakse tühja kõhuga või koos toiduga, on selle kontsentratsioon plasmata 3 tundi pärast manustamist sarnane.

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist imendub ravim hästi, kusjuures maksimaalne kontsentratsioon plasmata saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64 ja 80%. Söömine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Jaotumine

Telmisartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (> 99,5%), peamiselt albumiini ja α -1 happe glükoproteiiniga. Keskmine näiv jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni (V_{dss}) korral on ligikaudu 500 l.

Amlodipiini jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% tsirkuleeruvast amlodipiinist seondub hüpertensiivsetel patsientidel plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Telmisartaan metaboliseerub konjugatsiooni teel esialgse ühendi glükuroniidiks. Konjugaadil ei ole tuvastatud mingit farmakoloogilist aktiivsust.

Amlodipiin metaboliseeritakse ulatuslikult (ligikaudu 90%) maksas inaktiivseteks metaboliitideks.

Eritumine

Telmisartaani iseloomustab biekspponentsiaalne lõhustamisfarmakokineetika ja tema lõplik eritumise poolväärtusaeg on > 20 tunni. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) ja vähemal määral kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala (AUC) suurenevad annusega ebaproportsionaalselt. Telmisartaani kasutamisel soovituslikes annustes ei ole tuvastatud kliiniliselt olulist kumuleerumist. Kontsentratsioonid plasmas olid naistel kõrgemad kui meestel, ilma et see oleks oluliselt mõjutanud efektiivsust.

Pärast suukaudset (ja intravenooset) manustamist eritub telmisartaan väjaheitega peaaegu eranditult muutumatu ühendina. Kumulatiivne eritumine uriiniga on < 1% annusest. Totaalne plasmakliirens (Cl_{tot}) on suur (ligikaudu 1000 ml/min) võrreldes maksa verevooga (umbes 1500 ml/min).

Amlodipiini eritumine plasmast on kahefaasiline, lõplik eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi, mis vastab manustamisele üks kord ööpäevas. Püsikontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8-päevast pidevat manustamist. 10% esialgselt amlodipiinist ja 60% amlodipiini metaboliitidest erituvad uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Telmisartaani väike AUC vähenemine ei põhjusta arvatavasti terapeutilise efektiivuse vähenemist. Annuse ja plasmakontsentratsiooni vahel puudub lineaarne seos. C_{max} ja vähemal määral AUC suurenevad annustel üle 40 mg ebaproportsionaalselt.

Amlodipiini farmakokineetika on lineaarne.

Lapsed (vanuses alla 18 aasta)

Laste kohta farmakokineetika andmed puuduvad.

Sugu

Telmisartaani plasmakontsentratsioonide osas täheldati erinevusi, kusjuures naistel olid C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 3 ja 2 korda suuremad kui meestel.

Eakad

Telmisartaani farmakokineetika ei erinenud noortel ja eakatel patsientidel.

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on ühesugune nii eakatel kui ka noorematel. Eakatel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens aeglustuma, mille tulemuseks on AUC ja eritumise poolväärtusaja suurenemine.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel täheldati telmisartaani kontsentratsiooni kahekordistumist plasmas. Siiski täheldati dialüüsravi saavatel neerupuudulikkusega patsientidel väiksemaid kontsentratsioone plasmas. Telmisartaan on neerupuudulikkusega patsientidel plasmavalkudega väga seonduv, mistõttu teda ei saa dialüüsi abil eemaldada. Neerukahjustusega patsientidel ei muutu eritumise poolväärtusaeg. Amlodipiini farmakokineetikat neerukahjustus oluliselt ei mõjuta.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel läbiviidud farmakokineetika uuringud näitasid telmisartaani absoluutse biosaadavuse suurenemist kuni peaaegu 100%-ni. Maksakahjustusega patsientidel ei ole telmisartaani eritumise poolväärtusaeg muutunud. Maksakahjustusega patsientidel amlodipiini kliirens aeglustub, mille tulemuseks on AUC suurenemine ligikaudu 40...60%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuna telmisartaani ja amlodipiini mittekliinilised toksikoloogilised profiilid ei kattu, siis polnud oodata ka nende kombinatsiooni puhul toksilisust. Seda kinnitas subkrooniline (13-nädalane) toksikoloogia uuring rottidel, kel analüüsiti telmisartaani ja amlodipiini annuste tasemeid 3,2/0,8, 10/2,5 ja 40/10 mg/kg.

Selle fikseeritud annustega kombinatsiooni komponentide olemasolevad prekliinilisi andmeid on kirjeldatud allpool.

Telmisartaan

Prekliinilistes ohutusuringutes põhjustasid annused, mis kutsuvad esile kliiniliste terapeutiliste annustega saavutatuga võrreldava AUC (ekspositsiooni), vere punaliblede parameetrite (erütrotsüütide, hemoglobiini, hematokriti) väärtuste vähenemise, muutused neerude hemodünaamikas (vere uurealämmastiku ja kreatiini sisalduse suurenemine) ja kaaliumisisalduse suurenemise seerumis normotensiivsetel loomadel. Koertel täheldati neerutuubulite laienemist ja atroofiat. Rottidel ja koertel täheldati ka mao limaskesta kahjustusi (erosioone, haavandeid või põletikku). Neid farmakoloogilise põhjusega kõrvaltoimeid, mis on teada prekliinilistest uuringutest nii angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kui angiotensiin II retseptori antagonistidega, välditi suukaudse füsioloogilise NaCl-i lahuse lisamisega. Mõlemal loomaliigil täheldati reniini aktiivsuse suurenemist plasmas ja neerude jukstaglomerulaarsete rakkude hüpertroofiat/hüperplaasiat. Need muutused, mis on ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja teiste angiotensiin II retseptori antagonistide klassi toime, ei näi omavat kliinilist tähtsust.

Teratogeense toime kohta ei saadud selget tõestust, kuid telmisartaani toksiliste annuste tasemel täheldati toimet järglaste postnataalsele arengule nagu väiksem kaaluüve ja hilisem silmade avanemine.

In vitro uuringutes ei tuvastatud tõendeid mutageensuse ega olulise klastogeense aktiivsuse kohta ning rottidel ja hiirtel ei leidnud tõestust kartsinogeensust.

Amlodipiin

Reproduktsoonitoksilisus

Rottide ja hiirtega tehtud reproduktsooniuuringutes on annuste puhul, mis on ligikaudu 50 korda suuremad kui maksimaalsed soovitatavad mg/kg-l põhinevad annused inimestel, täheldatud poegimiskuupäeva edasilükkumist, pikemaajalist poegimistegevust ja järglaste elulemuse vähenemist.

Fertiilsuse kahjustumine

Rottidel, keda raviti suukaudselt amlodipiinmalaadiga annustes kuni 10 mg amlodipiini/kg ööpäevas (umbes 8-kordne* maksimaalne soovituslik annus inimesel, 10 mg ööpäevas mg/m² kohta) (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva jooksul enne paaritumist), ei tuvastatud mingeid toimeid fertiilsusele. Ühes teises rottidega tehtud uuringus, kus isasrotte raviti 30 päeva amlodipiinbesilaadi annusega, mis oli võrreldav inimeste annusega mg/kg alusel, ilmnisid folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosteroonisisalduse vähenemine plasmas ning seemnerakkude kontsentratsiooni, küpsete spermatiidide ning Sertoli rakkude arvu vähenemine.

Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta jooksul toidule lisatud amlodipiiniga (arvutuslikes kontsentratsioonides, millega saavutati igapäevased annused 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas) ravitud rottidel ja hiirtel ei täheldatud tõendeid kartsinogeensuse kohta. Suurim annus (hiirtel sama kui ja rottidel kaks korda* suurem kui maksimaalne soovitatav kliiniline annus 10 mg mg/m² kohta) oli ligilähedane maksimaalsele talutavale annusele hiirtel, kuid mitte rottidel.

Mutageensusuuringutes ei ilmnunud ravimiga seotud toimeid ei geeni ega kromosoomi tasandil.

* Põhineb patsiendi kehakaalul 50 kg

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Briljantsinine FCF (E 133)
Must raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Magneesiumstearaat
Maisitärklis
Meglumiin
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon K25
Eelželatiniseerituditärklis (valmistatud maisitärklisest)
Naatriumhüdrosiid
Sorbitool (E420)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.
Tabletid tuleb blisterpakendist välja võtta vahetult enne nende sissevõtmist.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blisterpakendid (PA/Al/PVC/Al) karbis, mis sisaldab 14, 28, 56, 98 tabletti või alumiinium/alumiiniumperforeeritud ühikannuse blisterpakendid (PA/Al/PVC/Al) karbis, mis sisaldab 30 x 1, 90 x 1 tableti, ja multipakendid, mis sisaldavad 360 (4 pakendit 90 x 1) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07. oktoober 2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. august 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 80 mg / 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Iga tablett sisaldab 337,28 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Sinised ja valged ovaalse kujuga kahekihilised, ligikaudu 16 mm pikkused tabletid, mille valgele kihile on graveeritud toote kood A4 ning firma logo.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel.

Lisaravi

Twynsta 80 mg / 10 mg on näidustatud täiskasvanutele, kelle vererõhk ei ole piisavalt langenud Twynsta 40 mg / 10 mg või Twynsta 80 mg / 5 mg annusega.

Asendusravi

Täiskasvanud patsiendid, kes võtavad telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena, võivad selle asemel võtta Twynsta't, mis sisaldab neid toimeaineid samades annustes.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Selle ravimi soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Maksimaalne soovitatav annus on üks tablett 80 mg telmisartaani / 10 mg amlodipiini ööpäevas. See ravim on näidustatud pikaajaliseks raviks.

Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudi mahlaga ei ole soovitatav, kuna mõnedel patsientidel võib biosaadavus suurenedada, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist (vt lõik 4.5).

Lisaravi

Twynsta 80 mg / 10 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole piisavalt langenud Twynsta 40 mg / 10 mg või Twynsta 80 mg / 5 mg annusega.

Enne fikseeritud annuste kombinatsioonile üleviimist soovitatakse komponentide annuste (st amlodipiini ja telmisartaani) individuaalset tiitrimist. Kui on kliiniliselt asjakohane, võib kaaluda otsesest üleviimist monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile.

Patsiendid, keda on ravitud 10 mg amlodipiiniga ja kel esineb mõni annust piirav kõrvaltoime, nt turse, võib üle viia Twynsta annusele 40 mg / 5 mg üks kord ööpäevas, vähendades seega amlodipiini annust, ilma et väheneks üldine oodatav antihüpertensiivne ravivastus.

Asendusravi

Patsiendid, kes saavad telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena, võivad selle asemel võtta üks kord ööpäevas Twynsta tablette, mille üks tablett sisaldab samasuguse annuse kumbagi komponenti.

Eakad (> 65 aastat)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Väga eakate patsientide kohta on teavet vähe.

Eakatel on soovitatav kasutada amlodipiini tavalisi annustamisskeeme, kuid annust tuleb suurendada ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega või hemodialüüsi saavate patsientide osas on kogemus piiratud.

Telmisartaani/amlodipiini kasutamisel sellistel patsientidel soovitatakse ettevaatust, kuna amlodipiin ja telmisartaan ei ole dialüüsitavad (vt ka lõik 4.4).

Kerge või mõõduka raskusega neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Maksakahjustus

Twynsta on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3). Kerge või mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidele tuleb telmisartaani/amlodipiini manustada ettevaatusega.

Telmisartaani annus ei tohi ületada 40 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Lapsed

Telmisartaani/amlodipiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Twynsta't võib võtta toidust olenemata. Twynsta't soovitatakse võtta koos vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6)
- Sapiteede obstruktiivsed häired ja raske maksakahjustus
- Šokk (sh kardiogeenne šokk)
- Vasaku vatsakese väljavoolutee obstruktsioon (nt aordi stenoosi raske aste)
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti

Telmisartaani/amlodipiini samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimpreparaatidega on vastunäidustatud suhkurdiabeedi või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui peetakse oluliseks ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga, tuleb rasestumist planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mille ohutuse profiil on raseduse ajal kasutamisel tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajaduse korral alustada alternatiivset ravi (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Maksakahjustus

Telmisartaan eritub peamiselt sapiga. Võib eeldada, et sapiteede obstruktiivse häire või maksapuudulikkusega patsientidel on kliirens aeglasem.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; annustamissoovitusi ei ole kehtestatud. Seetõttu tuleb amlodipiiniga ravi alustada annusevahemiku väiksemate annustega ja nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel tuleb olla ettevaatlik.

Seetõttu tuleb sellistel patsientidel telmisartaani/amlodipiini kasutada ettevaatusega.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Kui patsiente, kel esineb kahepoolne neeruarteri stenoos või ainsa funktsioneeriva neeru arteri stenoos, ravitakse reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) mõjutavate ravimitega, esineb raske hüpertensiooni ja neerupuudulikkuse suurenenud risk.

Neerukahjustus ja neeru transplantatsioon

Kui telmisartaani/amlodipiini kasutatakse kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel, soovitatakse kaaliumi ja kreatiniini kontsentratsiooni seerumis perioodiliselt jälgida. Puudub kogemus telmisartaani/amlodipiini kasutamise kohta hiljuti siiratud neeruga patsientidel. Telmisartaan ja amlodipiin ei ole dialüüsitavad.

Intravaskulaarne hüповoleemia

Patsientidel, kel on vereruumala ja/või naatriumi sisaldus veres vähenenud, nt tugeva diureetilise ravi, toidusoola piiramise, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel, võib esineda sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimest annust. Neid seisundeid tuleb enne telmisartaani manustamist korrigeerida. Kui telmisartaani/amlodipiini manustamisega kaasneb hüpotensioon, tuleb patsient asetada selili asendisse ja, kui vajalik, siis infundeerida veeni füsioloogilist naatriumkloriidi lahust. Kui vererõhk on stabiliseerunud, võib ravi jätkata.

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni vähenemise (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüütide sisaldust ja vererõhku. AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Teised reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi stimuleerimisega seotud seisundid

Patsientidel, kelle veresoonte toonus ja neerufunktsioon sõltuvad eelkõige reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkuse või kaasuva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavate ravimite kasutamist seostatud ägeda hüpotensiooni, hüperasoteemia, oliguuria või harvadel juhtudel ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.8).

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsientidel ei esine tavaliselt ravivastust antihüpertensiiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiinsüsteemi inhibeerimise kaudu. Seega ei ole telmisartaani kasutamine soovitatav.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatoritega, on aordi- ja mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatia patsientide puhul näidustatud eriline ettevaatus.

Ebastabiilne stenokardia, äge müokardiinfarkt

Puuduvad andmed, mis toetaksid telmisartaani/amlodipiini kasutamist ebastabiilse stenokardia puhul ja müokardiinfarkti ajal või ühe kuu jooksul pärast seda.

Südamepuudulikkusega patsiendid

Amlodipiini pikaajalises platseeboga kontrollitud uuringus raske südamepuudulikkusega (NYHA III ja IV klass) patsientidel teatati kopsuturse esinemisest sagedamini amlodipiiniga ravitute rühmas kui platseeborühmas (vt lõik 5.1). Seetõttu tuleb südamepuudulikkusega patsiente ravida ettevaatusega. Kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini tuleb kasutada südame paispuudulikkusega patsientidel ettevaatusega, kuna need võivad suurendada edaspidi kardiovaskulaarsete episoodide ja suremuse riski.

Insuliini või diabeedivastaseid ravimeid saavad suhkurdiabeediga patsiendid

Neil patsientidel võib telmisartaanraviga kaasnedu hüpoglükeemia. Seega tuleb neil patsientidel kaaluda asjakohast vere glükoosisisalduse jälgimist. Vastaval näidustusel võib vajalikuks osutada insuliini või diabeedivastase ravimi annuse kohandamine.

Hüperkaleemia

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjustavate ravimite kasutamine võib põhjustada hüperkaleemiat. Hüperkaleemia võib lõppeda surmaga eakatel patsientidel, neerupuudulikkuse või diabeediga patsientidel, samaaegselt teisi, potentsiaalselt kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid kasutataval ja/või kaasuvate seisunditega patsientidel.

Enne reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjustavate ravimite samaaegse kasutamise kaalutlemist tuleb hinnata kasu ja riski suhet.

Hüperkaleemia peamiseks riskiteguriteks tuleb pidada:

- suhkurtõbe, neerukahjustust, vanust (> 70 aasta);
- kombinatsiooni vähemalt ühe teise reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjustava ravimi ja/või kaaliumipreparaadiga. Ravimid või ravimite terapeutilised rühmad, mis võivad esile kutsuda hüperkaleemiat, on kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d, sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid), hepariin, immunosuppressandid (tsüklosporiin või takroliimus) ja trimetoprim;
- kaasuvad seisundid, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, neerufunktsiooni halvenemine, neerude seisundi järsk halvenemine (nt infektsioonhaigused), rakkude lahustumine (nt äge jäsese isheemia, rabdomüolüüs, ulatuslik trauma).

Sellistel patsientidel tuleb kaaliumi sisaldust seerumis hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel tuleb amlodipiini annust suurendada ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Sorbitool

Ravimpreparaat sisaldab 337,28 mg sorbitooli ühes tabletis.

Sorbitool on fruktoosi allikas. Päriliku fruktoositalumatusega patsientidel ei ole Twynsta kasutamine soovitatav.

Naatrium

Iga tablett sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Muud

Nii nagu kõigi antihüpertensiivsete ravimitega, võib liigne vererõhu langetamine isheemilise kardiomiopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud selle fikseeritud annustega kombinatsiooni kahe komponendi vahel mingeid koostoimeid.

Kombinatsiooniga seotud koostoimed

Ravimi koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Teiste antihüpertensiivsete ravimpreparaatide samaaegsel kasutamisel võib telmisartaani/amlodipiini vererõhku langetav toime tugevneda.

Vererõhku langetava potentsiaaliga ravimid

Farmakoloogilistel omadustel põhinevalt võib eeldada, et järgmised ravimpreparaadid võivad potentseerida kõigi antihüpertensiivsete ravimite, sh selle ravimi hüpotensiivseid toimeid: baklofeen, amifostiin, neuroleptikumid või antidepressandid. Lisaks võib alkohol süvendada ortostaatilist hüpotensiooni.

Kortikosteroidid (süsteemselt)

Antihüpertensiivse toime vähenemine.

Telmisartaaniga seotud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Kaaliumi säästvad diureetikumid või kaaliumipreparaadid

Angiotensiin II retseptori antagonistid nagu telmisartaan nõrgendavad diureetikumi poolt esile kutsutud kaaliumi kadu. Kaaliumi säästvad diureetikumid, nagu spironolaktoon, eplerenoon, triamtereen või amiloriid, ning kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada olulist kaaliumi sisalduse suurenemist seerumis. Kui nende samaaegne kasutamine on näidustatud dokumenteeritud hüpokaleemia tõttu, tuleb neid kasutada ettevaatlikult ja mõõtes sageli kaaliumi sisaldust seerumis.

Liitium

Samaaegse liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ning angiotensiin II retseptori antagonistide, sh telmisartaani kasutamise ajal on täheldatud pöörduvat liitiumi kontsentratsiooni tõusu seerumis ja toksilisuse suurenemist. Kui osutub vajalikuks sellise kombinatsiooni kasutamine, soovitatakse liitiumi kontsentratsiooni seerumis hoolikalt jälgida.

Teised reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemile (RAAS) toimet avaldavad antihüpertensiivsed ained

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravis AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvaltoimete, nt hüpotensioon, hüperkaleemia ja vähenenud neerufunktsioon (k.a äge neerupuudulikkus), sagenemisega võrreldes monoteerapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

MSPVA-d (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustamisskeemides, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võivad vähendada angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivset toimet.

Mõnedel pärsitud neerufunktsiooniga patsientidel (nt dehüdreeritud või eakad pärsitud neerufunktsiooniga patsiendid) võib samaaegne angiotensiin II retseptori antagonistide ja tsüklo-oksügenaasi inhibiitorite manustamine põhjustada täiendavat neerufunktsiooni halvenemist, sh

võimalikku ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatlikult, eriti eakatele. Patsiente tuleb piisavalt hüdreerida ning kaaluda tuleb neerufunktsiooni jälgimise vajadust pärast samaaegse ravi alustamist ning seejärel perioodiliselt.

Ramipriil

Ühes uuringus, milles manustati samaaegselt telmisartaani ja ramipriili, oli tulemuseks ramipriili ja ramipriilaadi $AUC_{0...24}$ ja C_{max} kuni 2,5-kordne suurenemine. Selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta

Digoksiin

Telmisartaani ja digoksiini samaaegsel manustamisel täheldati digoksiini maksimaalse kontsentratsiooni ja minimaalse kontsentratsiooni keskmiste väärtuste suurenemist vastavalt 49% ja 20%. Telmisartaaniga ravi alustamisel, korrigeerimisel ja lõpetamisel tuleb jälgida digoksiini sisaldust plasmas, et hoida see terapeutilises vahemikus.

Amlodipiiniga seotud koostoimed

Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust

CYP3A4 inhibiitorid

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seentevastased asoolid, sellised makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini kontsentratsiooni olulist suurenemist, mille tagajärjel suureneb hüpotensioonirisk. Nende farmakokineetika variatsioonide kliiniline avaldumine võib olla eakatel rohkem märgatav. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad

Samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) puhul.

Dantroleen (infusioon)

Loomadel on täheldatud pärast verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamist hüperkaleemiaga seotud, letaalse lõppega vatsakeste virvendust ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia riski tõttu on soovitatav vältida selliste kaltsiumikanalite blokaatorite nagu amlodipiin koosmanustamist patsientidel, kes on vastuvõtlikud pahaloomulisele hüpertermiale, ja pahaloomulise hüpertermia ravis.

Greipfruut ja greipfruudi mahl

Twynsta manustamine koos greipfruudi või greipfruudi mahlaga ei ole soovitatav, kuna teatavatel patsientidel võib biosaadavus suurenedada, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel

Takroliimus

Takroliimuse ja amlodipiini samaaegse manustamisega kaasneb risk takroliimuse sisalduse suurenemiseks veres, kuid selle koostoime farmakokineetiline mehhanism ei ole täielikult teada. Takroliimuse toksilisuse vältimiseks on vaja samaaegselt amlodipiinravi saavatel patsientidel jälgida takroliimuse sisaldust veres ning vajaduse korral takroliimuse annust kohandada.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini ja amlodipiiniga ei ole ravimite koostoime uuringuid läbi viidud tervetel vabatahtlikel ega teistel populatsioonidel, välja arvatud neeru siirdamise läbinud patsientidel, kel täheldati

tsüklosporiini minimaalse kontsentratsiooni muutlikke tõuse (keskmise 0...40%). Neeru siirdamise läbinud ja amlodipiinravi saavatel patsientidel tuleb kaaluda tsüklosporiinisalduse jälgimise vajadust ning vajaduse korral vähendada tsüklosporiini annust.

Rapamütsiini mehhanistliku sihtmärgi (mechanistic target of rapamycin, mTOR) inhibiitorid
mTOR-i inhibiitorid, nt siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus, on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A inhibiitor. Samaaegsel kasutamisel koos mTOR-i inhibiitoritega võib amlodipiin suurendada mTOR-i inhibiitorite ekspositsiooni.

Simvastatiin

Amlodipiini 10 mg ja simvastatiini 80 mg korduvate annuste koosmanustamise tagajärjel suurenes simvastatiini kontsentratsioon kuni 77% võrreldes ainult simvastatiiniga. Seega tuleb amlodipiini saavatel patsientidel piirata simvastatiini annust 20 mg-ni ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Telmisartaani/amlodipiini kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud. Reproduktsoonitoksilisuse uuringuid loomadel ei ole telmisartaani/amlodipiiniga läbi viidud.

Telmisartaan

Angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamist ei soovitata raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Telmisartaani uuringud loomadel on näidanud reproduktsoonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal, mis puudutab teratogeensuse riski pärast ekspositsiooni AKE inhibiitoritele raseduse esimese trimestri jooksul, ei ole olnud otsustav, kuid siiski ei saa välistada vähest riski suurenemist. Samas kui puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühma puhul. Välja arvatud juhul, kui jätkuvat ravi angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasedustumist planeerivad patsiendid viia üle alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mis omavad tõestatud ohutusprofiili raseduse ajal kasutamiseks. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et angiotensiin II retseptori antagonisti ravi toime raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui angiotensiin II retseptori antagonistide toime peaks esinema alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav läbi viia neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring.

Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagoniste, tuleb tähelepanelikult jälgida võimaliku hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Amlodipiin

Amlodipiini ohtutus raseduse korral ei ole tõestatud.

Loomkatsetes täheldati suurte annuste korral reproduktsoonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Imetamine

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt saab imik ema annusest 3...7% (kvartiilide vahe), maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada.

Kuna telmisartaani kasutamise kohta imetamise ajal teave puudub, telmisartaani/amlodipiini ei soovitata ning tuleb eelistada alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini tõestatud – eriti, kui imetatakse vastsündinut või enneaegset last.

Fertiilsus

Fikseeritud annuste kombinatsiooni või üksikute komponentide kohta kontrollrühmaga kliiniliste uuringute andmed puuduvad.

Eraldi reproduktsioonitoksilisuse uuringuid telmisartaani ja amlodipiini kombinatsiooniga ei ole läbi viidud.

Prekliinilistes uuringutes ei täheldatud mingeid telmisartaani toimeid meeste ega naiste fertiilsusele.

Mõnel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsiendil on teatatud pöörduvatest biokeemilistest muutustest spermatoosidide peades. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku toime kohta fertiilsusele on ebapiisavad. Ühes rottidel tehtud uuringus täheldati isasloomadel fertiilsusega seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Twynsta mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et neil võivad ravi ajal esineda kõrvaltoimed, nagu sünnikoop, unisus, pearinglus või vertiigo (vt lõik 4.8). Seega tuleb soovitada ettevaatust autojuhtimisel või masinate käsitlemisel. Kui patsientidel esinevad sellised kõrvaltoimed, peavad nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine või masinate käsitlemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on pearinglus ja perifeersed tursed. Harva võib esineda raskekujuline sünnikoop (vähem kui üks juht 1000 patsiendi kohta).

Kõrvaltoimeid, millest teatati varem mõlema komponendi toimeaine (telmisartaan või amlodipiin) puhul eraldi, võivad olla ka Twynsta potentsiaalsed kõrvaltoimed, isegi kui neid ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil.

Koondtabelina loetletud kõrvaltoimed

Twynsta ohutust ja taluvust hinnati viies kontrollrühmaga kliinilises uuringus, millesse oli kaasatud üle 3500 patsiendi, kellest üle 2500 said telmisartaani kombinatsioonis amlodipiiniga.

Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse alusel järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Twynsta	Telmisartaan	Amlodipiin
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>			
Aeg-ajalt		Ülemiste hingamisteede infektsioon, sh farüngiit ja sinuiit, kuseteede infektsioon sh tsüstiit,	
Harv:	Tsüstiit	Sepsis, sh letaalse lõppega ¹	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			
Aeg-ajalt		Aneemia	
Harv		Trombotsütopeenia, eosinofiilia	
Väga harv			Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			
Harv		Ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon	
Väga harv			Ülitundlikkus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>			
Aeg-ajalt		Hüperkaleemia	
Harv		Hüpoglükeemia (diabeediga patsientidel)	
Väga harv			Hüperglükeemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>			
Aeg-ajalt			Tuju kõikumised
Harv	Depressioon, ärevus, unetus		Segasus
<i>Närvisüsteemi häired</i>			
Sage	Pearinglus		
Aeg-ajalt	Unisus, migreen, peavalu, paresteesia		
Harv	Sünkoop, perifeerne neuropaatia, hüpesteesia, maitsehäired, treemor		

Väga harv			Ekstrapüramidaal-sümptomite sündroom, Hüpertoonია
Silma kahjustused			
Sage			Nägemishäired (sh diploopia)
Aeg-ajalt			Nägemise halvenemine
Harv		Nägemishäired	
Kõrva ja labürindi kahjustused			
Aeg-ajalt	Vertiigo		Tinnitus
Südame häired			
Aeg-ajalt	Bradükardia, südamepekslemine		
Harv		Tahhükardia	
Väga harv			Müokardiinfarkt, arütmia, ventrikulaarne tahhükardia, kodade virvendus
Vaskulaarsed häired			
Aeg-ajalt	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, õhetus		
Väga harv			Vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Aeg-ajalt	Kõha	Düspnoe	Düspnoe, nohu
Väga harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus ³		
Seedetrakti häired			
Sage			Muutused sooletegevuses (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)
Aeg-ajalt	Kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus	Kõhupuhitus	
Harv	Oksendamine, igemete hüpertroofia, düspepsia, Suukuivus	Ebamugavustunne kõhus	
Väga harv			Pankreatiit, gastriit

<i>Maksa- ja sapiteede häired</i>			
Harv		Maksafunktsiooni häire/maksa häire ²	
Väga harv			Hepatiit, kollatõbi, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (enamasti koos kolestaasiga)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>			
Aeg-ajalt	Sügelus	Liighigistamine	Alopeetsia, purpur, nahavärvi muutused, liighigistamine
Harv	Ekseem, erüteem, lööve	Angioödeem (letaalse lõppega), ravimlööve, toksiline epidermise lööve, urtikaaria	
Väga harv			Angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, valgustundlikkus
Teadmata			Toksiline epidermise nekrolüüs
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>			
Sage			Pahklude turse
Aeg-ajalt	Liigesevalu, lihasekrampid (krampid jalgades), müalgia		
Harv	Seljavalu, valu kätes, jalgades (valu jalgades)	Kõõlusvalu (kõõlusepõletikule omased sümptomid)	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>			
Aeg-ajalt		Neerukahjustus, sh äge neerupuudulikkus	Urineerimishäire, pollakisuuria
Harv	Sage öine urineerimine		
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			
Aeg-ajalt	Erektsioonihäired		Günekomastia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Sage	Perifeerne turse		
Aeg-ajalt	Asteenia, valu rindkeres, väsimus, turse		Valu
Harv	Halb enesetunne	Gripilaadne haigus	
Uuringud			
Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Kreatiniinisalduse suurenemine veres	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus
Harv	Kusihappe kontsentratsiooni suurenemine veres	Kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres, hemoglobiinisalduse vähenemine	

¹ See juht võib olla juhuslik leid või olla seotud seni teadmata mehhanismiga.

² Enamik turuletulekujärgselt registreeritud ebanormaalse maksafunktsiooni / maksa häire juhte seoses telmisartaaniga esines Jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

³ Turuletulekujärgselt on seoses telmisartaaniga teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest (valdavalt interstitsiaalne kopsupõletik ja eosinofiilne kopsupõletik).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise nähud ja sümptomid vastavad eeldatavasti võimendunud farmakoloogilistele toimetele. Telmisartaani üleannustamise peamised nähud on eeldatavasti hüpotensioon ja tahhükardia, bradükardia, peapööritus, kreatiniinisalduse suurenemine seerumis ning samuti on teatatud ägedast neerupuudulikkusest.

Amlodipiini üleannustamise tulemuseks võivad olla liigne perifeerne vasodilatatsioon ja võimalik, et ka reflektorne tahhükardia. On teatatud märkimisväärsest ja arvatavasti pikaajalisest süsteemisest hüpotensioonist kuni šokini, mis hõlmab letaalse lõppega šokki.

Ravi

Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Ravi oleneb sellest, kui kaua on möödunud ravimi manustamisest, ja sümptomite raskusastmest. Soovitavateks abinõudeks on muu hulgas oksendamise esile kutsumine ja/või maoloputus. Aktiveeritud söest võib abi olla nii telmisartaani kui ka amlodipiini üleannustamise ravis.

Sageli tuleb jälgida elektrolüütide ja kreatiini sisaldust seerumis. Hüpotensiooni esinemisel tuleb patsient asetada seliliasendisse, jäsemed kõrgemal, ning taastada kiiresti soola kontsentratsioon ja vereruumala. Tuleb alustada toetusravi.

Kasulikuks võib osutada intravenoosne kaltsiumglükonaadi manustamine, et neutraliseerida kaltsiumikanali blokaadi toimed.

Mõnel juhul võib olla kasu maoloputusest. Aktiivsõe kasutamisel kuni 2 tundi pärast amlodipiini 10 mg annuse manustamist vähenes tervetel vabatahtlikel amlodipiini imendumiskiirus.

Telmisartaan ja amlodipiin ei ole dialüüsi abil eemaldatavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB-d) ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09DB04

Twynsta's on ühendatud kaks antihüpertensiivset ühendit, millel on teineteist täiendav vererõhku reguleeriv mehhanism essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide puhul: angiotensiin II retseptori antagonist telmisartaan ja dihüdropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaator amlodipiin. Nende ainete kombinatsioon omab summeerunud antihüpertensiivset toimet, vähendades vererõhku suuremal määral kui kumbki komponent eraldi. Twynsta, manustatuna üks kord ööpäevas, kutsub esile efektiivse ja püsiva vererõhu languse kogu terapeutilises annusevahemikus 24 tunni jooksul.

Telmisartaan

Telmisartaan on suukaudselt toimiv ja spetsiifiline angiotensiin II retseptori (AT₁ tüübi) antagonist. Telmisartaan tõrjub angiotensiin II väga kõrge afiinsusega välja selle seondumiskohast AT₁-retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Telmisartaan ei oma mingit osalist agonistlikku toimet AT₁-retseptoril. Telmisartaan seondub selektiivselt AT₁-retseptoriga. Seondumine on pikaajaline. Telmisartaan ei oma afiinsust teiste retseptorite, sh AT₂ ega teiste, vähem spetsiifiliste AT-retseptorite suhtes. Nende retseptorite funktsionaalne roll ei ole teada, nagu pole teada ka nende võimalikust ülestimuleerimisest tulenev toime angiotensiin II poolt, mille kontsentratsiooni telmisartaan tõstab. Telmisartaan vähendab aldosterooni sisaldust plasmas. Telmisartaan ei inhibeeri reniini inimplasmas ega blokeeri ioonkanaleid. Telmisartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), mis on ka bradükiniini lõhustav ensüüm. Seega ei ole oodata bradükiniinist vahendatud kõrvaltoimete potentseerumist.

Inimestel inhibeerib telmisartaani 80 mg annus peaaegu täielikult angiotensiin II esile kutsutud vererõhu tõusu. Inhibeeriv toime kestab üle 24 tunni ning on mõõdetav veel kuni 48 tunni pärast.

Pärast telmisartaani esimest annust ilmneb antihüpertensiivne toime järk-järgult 3 tunni jooksul. Vererõhu maksimaalne langus saavutatakse tavaliselt 4...8 nädalat pärast ravi alustamist ning püsib pikaajalise ravi jooksul.

Antihüpertensiivne toime püsib ühtlasena 24 tundi pärast annustamist, mille hulka kuuluvad ka viimased 4 tundi enne järgmist annust, mida on tõestanud ambulatoorsed vererõhu mõõtmised. Seda on kinnitanud minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhtarvud, mis on olnud järjekindlalt üle 80% pärast telmisartaani 40 ja 80 mg annuseid platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes. Süstoolse vererõhu uuringueelse väärtuse saavutamiseks kuluv aeg näib sõltuvat annuse suuruselt. Selles osas on diastoolset vererõhku puudutavad andmed vastuolulised.

Hüpertensiooniga patsientidel vähendab telmisartaan nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku, muutmata pulsisagedust. Ravimi diureetilise ja natriureetilise toime lisandumine tema hüpotensiivsele toimele vajab veel määratlemist. Telmisartaani antihüpertensiivne efektiivsus on võrreldav antihüpertensiivsete ravimite teiste rühmade esindajate (tõestatud kliinilistes uuringutes, milles võrreldi telmisartaani amlodipiini, atenooli, enalapriili, hüdroklorotiasiidi ja lisinopriiliga) puhul täheldatuga.

Pärast telmisartaanravi järsku lõpetamist taastub järk-järgult mitme päeva jooksul ravieelne vererõhk, ilma et esineks hüpertensiooni tagasilöögi ilminguid.

Kliinilistes uuringutes, milles võrreldi otseselt kahte antihüpertensiivset ravimit (telmisartaani ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid), esines kuiv köha telmisartaaniga ravi saanud patsientidel tunduvalt harvemini.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringus (ONTARGET (*ON*going *Tel*misartan *Al*one and in combination with *Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi ACE inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundikahjustusega patsiente.

VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringutes ilmnud olulise kasuliku toime puudumine neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste ACE inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide puhul, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

ACE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile ACE inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult kahjulike toimete riski suurenemise tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhte oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvaltoimetest ja rasketest kõrvaltoimetest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerufunktsiooni häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Amlodipiin

Amlodipiin on dihidropüridiini rühma kuuluv kaltsiumiioonide sissevoolu inhibiitor (aeglase kanali blokaator ehk kaltsiumiioonide antagonist) ning inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonkonna silelihastes. Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on tingitud otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihastele, mille tulemuseks on veresoonte perifeerse resistentsuse vähenemine ja vererõhu langus. Eksperimentaalandmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihidropüridiini kui ka mittedihidropüridiini seondumiskohtadega. Amlodipiin on suhteliselt vaskulaarselektiivne, avaldades tugevamat toimet veresoonte silelihasrakkudele kui südamelihase rakkudele.

Hüpertensiooniga patsientidel tagab manustamine üks kord ööpäevas kliiniliselt olulise vererõhu languse nii selili- kui ka seisvas asendis kogu ööpäeva jooksul. Kuna ravimi toime saabub aeglaselt, siis amlodipiini manustamisega ei kaasne ägedat hüpotensiooni.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel põhjustasid amlodipiini terapeutilised annused neeruveresoonte resistentsuse vähenemist ja glomerulaarfiltratsiooni kiirenemist ning efektiivset plasmavoogu neerudes ilma filtratsiooni fraktsiooni muutuse või proteiinuuriata.

Amlodipiiniga ei ole kaasnenud mingeid metaboolseid kõrvaltoimeid ega lipiididesisalduse muutusi plasmas, mistõttu see sobib kasutamiseks astma, diabeedi ja podagra patsientidele.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Hemodünaamika uuringud ja koormuspõhised kontrollrühmaga kliinilised uuringud, mis viidi läbi NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsientidel, näitasid, et amlodipiin ei põhjusta südamepuudulikkuse kliinilist halvenemist, mida mõõdeti koormustaluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ja kliinilise sümptomaatika alusel.

Platseeboga kontrollitud uuring (PRAISE), mis oli kavandatud nende NYHA III...IV klassi südamepuudulikkusega patsientide hindamiseks, kes said digoksiini, diureetikume ja ACE inhibiitoreid, näitas, et amlodipiin ei suurendanud suremuse riski ega südamepuudulikkuse korral kombineeritud suremuse ja haigestumuse riski.

NYHA III ja IV klassi südamepuudulikkusega ja ilma kaasuvale isheemiatõvele osutavate kliiniliste sümptomite või objektiivsete leidudeta patsientidega läbiviidud amlodipiini pikaajalistes platseeboga kontrollitud jätku-uuringutes (PRAISE-2), kus patsiendid said AKE inhibiitorite, digitaalise ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei avaldanud amlodipiin toimet üldisele kardiovaskulaarsele suremusele. Samas populatsioonis seostati amlodipiiniga rohkem teateid kopsuturse kohta.

Telmisartaan/amlodipiin

1461 kerge kuni raske hüpertensiooniga (keskmine diastoolne vererõhk istudes ≥ 95 ja < 119 mmHg) patsientidel läbiviidud 8-nädalase kestusega mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud, paralleelrühmadega faktoriaaluuringus oli iga Twynsta kombinatsioonannusega ravi tulemuseks oluliselt suurem diastoolse ja süstoolse vererõhu langus ning kiirem reguleerimine kui vastavate komponentide monoteeraapia puhul.

Twynsta'ga esinesid annuse suurusel olenevad süstoolse/diastoolse vererõhu langused terapeutilise annusevahemikus: 21,8/-16,5 mmHg (40 mg / 5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg / 5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg / 10 mg) ja -26,4/-20,1 mmHg (80 mg / 10 mg). Diastoolse vererõhu langus alla 90 mmHg saavutati vastavalt 71,6%, 74,8%, 82,1% ja 85,3% patsientidest. Väärtused on kohandatud uuringueelse väärtuse ja riigi järgi.

Enamik antihüpertensiivsest toimest saabus 2 nädala jooksul pärast ravi algust.

Mõõduka kuni raske hüpertensiooniga (DVR ≥ 100 mmHg) 1050 patsiendiga alarühmast esines 32,7...51,8%-l piisav ravivastus kas telmisartaani või amlodipiini monoteeraapiale. Täheldatud keskmised süstoolse/diastoolse vererõhu muutused kombineeritud ravi puhul, mis sisaldas amlodipiini 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg annusega 40 mg / 5 mg; -22,5/-19,1 mmHg annusega 80 mg / 5 mg), olid võrreldavad või suuremad kui amlodipiini 10 mg annusega (-21,0/-17,6 mmHg) ning nendega seostati oluliselt vähem turseid (1,4% annusega 40 mg / 5 mg; 0,5% annusega 80 mg / 5 mg; 17,6% amlodipiini 10 mg annusega).

Automatiseeritud ambulatoorne vererõhu kontrollimine (AVRK), mis viidi läbi 562 patsiendiga alarühmas, kinnitas samu tulemusi, mida täheldati statsionaarselt süstoolse ja diastoolse vererõhu languse osas kogu manustamiste vahelise 24-tunnise perioodi jooksul.

Ühes edasises mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrollravimiga, paralleelrühmadega uuringus, millesse oli kaasatud kokku 1097 kerge kuni raske hüpertensiooniga patsienti, kel ei esinenud piisavat ravivastust amlodipiini 5 mg annusele, manustati patsientidele Twynsta't (40 mg / 5 mg või 80 mg / 5 mg) või amlodipiini eraldi (5 või 10 mg). Pärast 8 ravinädalat oli kumbki kombinatsioon mõlemast amlodipiini monoteeraapia annusest statistiliselt oluliselt parem süstoolse ja diastoolse vererõhu langetamises (-13,6/-9,4 mmHg ja -15,0/-10,6 mmHg 40 mg / 5 ja 80 mg / 5 mg annuse puhul *versus* -6,2/5,7 mmHg ja -11,1/-8,0 mmHg amlodipiini 5 mg ja 10 mg annuse puhul) ning võrreldes vastavate monoteeraapiatega saavutati suuremad diastoolse vererõhu reguleerimise suhtarvud (56,7% ja 63,8% kombinatsioonidega 40 mg/5 mg ja 80 mg / 5 mg *versus* 42% ja 56,7% amlodipiini annustega 5 mg ja 10 mg). Tursete esinemissagedused olid kombinatsioonide 40 mg / 5 mg ja 80 mg / 5 mg puhul oluliselt madalamad kui amlodipiini 10 mg annuse puhul (vastavalt 4,4% ja 24,9%).

Ühes teises mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrollravimiga, paralleelrühmadega uuringus, millesse oli kaasatud kokku 947 kerge kuni raske hüpertensiooniga patsienti, kel ei esinenud piisavat ravivastust amlodipiini 10 mg annusele, manustati patsientidele Twynsta't (40 mg / 10 mg või 80 mg / 10 mg) või amlodipiini eraldi (10 mg). Pärast 8 ravinädalat oli kumbki kombinatsioon statistiliselt oluliselt parem süstoolse ja diastoolse vererõhu langetamises (-11,1/-9,2 mmHg ja -11,3/-9,3 mmHg vastavalt 40 mg / 10 mg ja 80 mg / 10 mg puhul *versus* -7,4/-6,5 mmHg amlodipiini 10 mg annuse puhul) ning saavutati suuremad diastoolse vererõhu normaliseerumise suhtarvud võrreldes monoteeraapiaga (63,7% ja 66,5% kombinatsioonidega 40 mg / 10 mg ja 80 mg / 10 mg *versus* 51,1% 10 mg amlodipiiniga).

Kahes vastavas avatud pikaajalises jätku-uuringus, mis kestsid täiendava 6 kuu jooksul, säilis Twynsta toime uuringuperioodi jooksul. Lisaks tõestati, et mõnedel patsientidel, kel ei esinenud piisavat ravivastust Twynsta kombinatsioonile 40 mg / 10 mg, esines täiendav vererõhu langus Twynsta annuse suurendamisel kombinatsioonini 80 mg / 10 mg.

Twynsta kliinilise uuringu programmis oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus väike – kõrvaltoimeid esines ainult 12,7%-l ravitud patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid perifeersed tursed ja peapööritus, vt ka lõik 4.8. Teatatud kõrvaltoimed olid kooskõlas nendega, mida võis eeldada komponentide telmisartaani ja amlodipiini ohutusprofiilide põhjal. Mingeid uusi ega raskemaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud. Tursetega seotud juhte (perifeerne turse, generaliseerunud turse ja turse) esines pidevalt harvemini Twynstaga ravitud patsientidel võrreldes nendega, kes said 10 mg amlodipiini. Faktoriaalse ülesehitusega uuringus olid tursete esinemissagedus Twynsta kombinatsioonide 40 mg / 5 mg ja 80 mg / 5 mg puhul 1,3%, Twynsta kombinatsioonide 40 mg / 10 mg ja 80 mg / 10 mg puhul 8,8% ning amlodipiini 10 mg annuse puhul 18,4%. Patsientidel, kes amlodipiini 5 mg annusega ravivastust ei saavutanud, oli tursete esinemissagedus kombinatsioonide 40 mg / 5 mg ja 80 mg / 5 mg puhul 4,4% ning amlodipiini 10 mg annuse puhul 24,9%.

Twynsta antihüpertensiivne toime ei olenenud vanusest ega soost ning diabeedi olemasolust või puudumisest.

Twynsta't ei ole uuritud peale hüpertensiooniga patsientide ühelgi patsiendipopulatsioonil peale hüpertensiooniga patsientide. Telmisartaani on uuritud suures tulemusuuringus 25 620 kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsiendil (ONTARGET). Amlodipiini on uuritud kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud südame isheemiatõvega patsientidel.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Twynsta'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fikseeritud annuste kombinatsiooni farmakokineetika

Twynsta imendumise kiirus ja ulatus on võrdväärne telmisartaani ja amlodipiini biosaadavusega, kui neid manustada eraldi tablettidena.

Imendumine

Telmisartaan imendub kiiresti, kuid imendunud aine hulk on varieeruv. Telmisartaani keskmine absoluutne biosaadavus on umbes 50%. Kui telmisartaani võtta koos toiduga, varieerub plasmatselmisartaani kontsentratsiooni ja aja kõvera aluse pindala ($AUC_{0...∞}$) vähenemine alates ligikaudu 6% (40 mg annus) kuni ligikaudu 19% (160 mg annus). Olenemata sellest, kas telmisartaani võetakse tühja kõhuga või koos toiduga, on selle kontsentratsioon plasmats 3 tundi pärast manustamist sarnane.

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist imendub ravim hästi, kusjuures maksimaalne kontsentratsioon plasmats saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64 ja 80%. Söömine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Jaotumine

Telmisartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (> 99,5%), peamiselt albumiini ja α -1 happe glükoproteiiniga. Keskmine näiv jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni (V_{dss}) korral on ligikaudu 500 l.

Amlodipiini jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% tsirkuleeruvast amlodipiinist seondub hüpertensiivsetel patsientidel plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Telmisartaan metaboliseerub konjugatsiooni teel esialgse ühendi glükuroniidiks. Konjugaadil ei ole tuvastatud mingit farmakoloogilist aktiivsust.

Amlodipiin metaboliseeritakse ulatuslikult (ligikaudu 90%) maksas inaktiivseteks metaboliitideks.

Eritumine

Telmisartaani iseloomustab bieksponeentsiaalne lõhustamisfarmakokineetika ja tema lõplik eritumise poolväärtusaeg on > 20 tunni. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) ja vähemal määral kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala (AUC) suurenevad annusega ebaproportsionaalselt. Telmisartaani kasutamisel soovituslikes annustes ei ole tuvastatud kliiniliselt olulist kumuleerumist. Kontsentratsioonid plasmas olid naistel kõrgemad kui meestel, ilma et see oleks oluliselt mõjutanud efektiivsust.

Pärast suukaudset (ja intravenooset) manustamist eritub telmisartaan väjaheitega peaaegu eranditult muutumatu ühendina. Kumulatiivne eritumine uriiniga on < 1% annusest. Totaalne plasmakliirens (Cl_{tot}) on suur (ligikaudu 1000 ml/min) võrreldes maksa verevooga (umbes 1500 ml/min).

Amlodipiini eritumine plasmast on kahefaasiline, lõplik eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi, mis vastab manustamisele üks kord ööpäevas. Püsikontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8-päevast pidevat manustamist. 10% esialgsest amlodipiinist ja 60% amlodipiini metaboliitidest erituvad uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Telmisartaani väike AUC vähenemine ei põhjusta arvatavasti terapeutilise efektiivuse vähenemist. Annuse ja plasmakontsentratsiooni vahel puudub lineaarne seos. C_{max} ja vähemal määral AUC suurenevad annustel üle 40 mg ebaproportsionaalselt.

Amlodipiini farmakokineetika on lineaarne.

Lapsed (vanuses alla 18 aasta)

Laste kohta farmakokineetika andmed puuduvad.

Sugu

Telmisartaani plasmakontsentratsioonide osas täheldati erinevusi, kusjuures naistel olid C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 3 ja 2 korda suuremad kui meestel.

Eakad

Telmisartaani farmakokineetika ei erinenud noortel ja eakatel patsientidel.

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on ühesugune nii eakatel kui ka noorematel. Eakatel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens aeglustuma, mille tulemuseks on AUC ja eritumise poolväärtusaja suurenemine.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel täheldati telmisartaani kontsentratsiooni kahekordistumist plasmas. Siiski täheldati dialüüsravi saavatel neerupuudulikkusega patsientidel väiksemaid kontsentratsioone plasmas. Telmisartaan on neerupuudulikkusega patsientidel plasmavalkudega väga seonduv, mistõttu teda ei saa dialüüsi abil eemaldada. Neerukahjustusega patsientidel ei muutu eritumise poolväärtusaeg. Amlodipiini farmakokineetikat neerukahjustus oluliselt ei mõjuta.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel läbiviidud farmakokineetika uuringud näitasid telmisartaani absoluutse biosaadavuse suurenemist kuni peaaegu 100%-ni. Maksakahjustusega patsientidel ei ole telmisartaani eritumise poolväärtusaeg muutunud. Maksakahjustusega patsientidel amlodipiini kliirens aeglustub, mille tulemuseks on AUC suurenemine ligikaudu 40...60%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuna telmisartaani ja amlodipiini mittekliinilised toksikoloogilised profiilid ei kattu, siis polnud oodata ka nende kombinatsiooni puhul toksilisust. Seda kinnitas subkrooniline (13-nädalane) toksikoloogia uuring rottidel, kel analüüsiti telmisartaani ja amlodipiini annuste tasemeid 3,2/0,8, 10/2,5 ja 40/10 mg/kg.

Selle fikseeritud annustega kombinatsiooni komponentide olemasolevad prekliinilisi andmeid on kirjeldatud allpool.

Telmisartaan

Prekliinilistes ohutusuringutes põhjustasid annused, mis kutsuvad esile kliiniliste terapeutiliste annustega saavutatuga võrreldava AUC (ekspositsiooni), vere punaliblede parameetrite (erütrotsüütide, hemoglobiini, hematokriti) väärtuste vähenemise, muutused neerude hemodünaamikas (vere ureaalämmastiku ja kreatiini sisalduse suurenemine) ja kaaliumisisalduse suurenemise seerumis normotensiivsetel loomadel. Koertel täheldati neerutuubulite laienemist ja atroofiat. Rottidel ja koertel täheldati ka mao limaskesta kahjustusi (erosioone, haavandeid või põletikku). Neid farmakoloogilise põhjusega kõrvaltoimeid, mis on teada prekliinilistest uuringutest nii angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kui angiotensiin II retseptori antagonistidega, välditi suukaudse füsioloogilise NaCl-i lahuse lisamisega. Mõlemal loomaliigil täheldati reniini aktiivsuse suurenemist plasmas ja neerude jukstaglomerulaarsete rakkude hüpertroofiat/hüperplaasiat. Need muutused, mis on ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja teiste angiotensiin II retseptori antagonistide klassi toime, ei näi omavat kliinilist tähtsust.

Teratogeense toime kohta ei saadud selget tõestust, kuid telmisartaani toksiliste annuste tasemel täheldati toimet järglaste postnataalsele arengule nagu väiksem kaaluüve ja hilisem silmade avanemine.

In vitro uuringutes ei tuvastatud tõendeid mutageensuse ega olulise klastogeense aktiivsuse kohta ning rottidel ja hiirtel ei leidnud tõestust kartsinogeensust.

Amlodipiin

Reproduktsoonitoksilisus

Rottide ja hiirtega tehtud reproduktsooniuuringutes on annuste puhul, mis on ligikaudu 50 korda suuremad kui maksimaalsed soovitatavad mg/kg-l põhinevad annused inimestel, täheldatud poegimiskuupäeva edasilükkumist, pikemaajalist poegimistegevust ja järglaste elulemuse vähenemist.

Fertiilsuse kahjustumine

Rottidel, keda raviti suukaudselt amlodipiinmalaadiga annustes kuni 10 mg amlodipiini/kg ööpäevas (umbes 8-kordne* maksimaalne soovituslik annus inimesel, 10 mg ööpäevas mg/m² kohta) (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva jooksul enne paaritumist), ei tuvastatud mingeid toimeid fertiilsusele. Ühes teises rottidega tehtud uuringus, kus isasrotte raviti 30 päeva amlodipiinbesilaadi annusega, mis oli võrreldav inimeste annusega mg/kg alusel, ilmnisid folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosteroonisisalduse vähenemine plasmas ning seemnerakkude kontsentratsiooni, küpsete spermatiidide ning Sertoli rakkude arvu vähenemine.

Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta jooksul toidule lisatud amlodipiiniga (arvutuslikes kontsentratsioonides, millega saavutati igapäevased annused 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas) ravitud rottidel ja hiirtel ei täheldatud tõendeid kartsinogeensuse kohta. Suurim annus (hiirtel sama kui ja rottidel kaks korda* suurem kui maksimaalne soovitatav kliiniline annus 10 mg mg/m² kohta) oli ligilähedane maksimaalsele talutavale annusele hiirtel, kuid mitte rottidel.

Mutageensusuuringutes ei ilmnunud ravimiga seotud toimeid ei geeni ega kromosoomi tasandil.

* Põhineb patsiendi kehakaalul 50 kg

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Briljantsinine FCF (E 133)
Must raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Magneesiumstearaat
Maisitärklis
Meglumiin
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon K25
Eelželatiniseerituditärklis (valmistatud maisitärklisest)
Naatriumhüdrosiid
Sorbitool (E420)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.
Tabletid tuleb blisterpakendist välja võtta vahetult enne nende sissevõtmist.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blisterpakendid (PA/Al/PVC/Al) karbis, mis sisaldab 14, 28, 56, 98 tabletti või alumiinium/alumiiniumperforeeritud ühikannuse blisterpakendid (PA/Al/PVC/Al) karbis, mis sisaldab 30 x 1, 90 x 1 tableti, ja multipakendid, mis sisaldavad 360 (4 pakendit 90 x 1) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07. oktoober 2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. august 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP 40 mg / 5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 40 mg / 5 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
30 x 1 tablett
56 tabletti
90 x 1 tablett
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Twynsta 40 mg / 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**360 TABLETIGA MULTIPAKENDI VÄLISETIKETT (4 PAKKI 90 x 1 TABLETT) –
SISALDAB RIIGIKOHAST TEAVET / 40 mg / 5 mg**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 40 mg / 5 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakend: 360 (4 pakki 90 x 1) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Twynsta 40 mg / 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**360 TABLETIGA MULTIPAKENDI VAHEKARP (4 PAKKI 90 x 1 TABLETT) –
RIIGIKOHASE TEABETA – 40 mg / 5 mg**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 40 mg / 5 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 tabletti.
Multipakendi osa, eraldi ei saa müüa.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Twynsta 40 mg / 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

7 tabletiga blister – 40 mg / 5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 40 mg / 5 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

10 tabletiga blister – 40 mg / 5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 40 mg / 5 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP 40 mg / 10 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Twynsta 40 mg / 10 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
30 x 1 tablett
56 tabletti
90 x 1 tablett
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Twynsta 40 mg / 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**360 TABLETIGA MULTIPAKENDI VÄLISETIKETT (4 PAKKI 90 x 1 TABLETT) –
SISALDAB RIIGIKOHAST TEAVET / 40 mg / 10 mg**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 40 mg / 10 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakend: 360 (4 pakki 90 x 1) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Twynsta 40 mg / 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**360 TABLETIGA MULTIPAKENDI VAHEKARP (4 PAKKI 90 x 1 TABLETT) –
RIIGIKOHASE TEABETA – 40 mg / 10 mg**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 40 mg / 10 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 tabletti.
Multipakendi osa, eraldi ei saa müüa.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Twynsta 40 mg / 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

7 tabletiga blister – 40 mg / 10 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 40 mg / 10 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

10 tabletiga blister – 40 mg / 10 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 40 mg / 10 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP 80 mg / 5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 80 mg / 5 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
30 x 1 tablett
56 tabletti
90 x 1 tablett
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Twynsta 80 mg / 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**360 TABLETIGA MULTIPAKENDI VÄLISETIKETT (4 PAKKI 90 x 1 TABLETT) –
SISALDAB RIIGIKOHAST TEAVET / 80 mg / 5 mg**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 80 mg / 5 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakend: 360 (4 pakki 90 x 1) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakki 90 x 1) tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Twynsta 80 mg / 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**360 TABLETIGA MULTIPAKENDI VAHEKARP (4 PAKKI 90 x 1 TABLETT) –
RIIGIKOHASE TEABETA – 80 mg / 5 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Twynsta 80 mg / 5 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 tabletti.
Multipakendi osa, eraldi ei saa müüa.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakki 90 x 1) tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Twynsta 80 mg / 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

7 tabletiga blister – 80 mg / 5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 80 mg / 5 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

10 tabletiga blister – 80 mg / 5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 80 mg / 5 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP 80 mg / 10 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Twynsta 80 mg / 10 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
30 x 1 tablett
56 tabletti
90 x 1 tablett
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Twynsta 80 mg / 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**360 TABLETIGA MULTIPAKENDI VÄLISETIKETT (4 PAKKI 90 x 1 TABLETT) –
SISALDAB RIIGIKOHAST TEAVET / 80 mg / 10 mg**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 80 mg / 10 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakend: 360 (4 pakki 90 x 1) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakki 90 x 1) tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Twynsta 80 mg / 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**360 TABLETIGA MULTIPAKENDI VAHEKARP (4 PAKKI 90 x 1 TABLETT) –
RIIGIKOHASE TEABETA – 80 mg / 10 mg**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 80 mg / 10 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 tabletti.
Multipakendi osa, eraldi ei saa müüa.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakki 90 x 1) tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Twynsta 80 mg / 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

7 tabletiga blister – 80 mg / 10 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 80 mg / 10 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

10 tabletiga blister – 80 mg / 10 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Twynsta 80 mg / 10 mg tabletid
telmisartanum/amlodipinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Twynsta 40 mg / 5 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Twynsta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Twynsta võtmist
3. Kuidas Twynsta't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Twynsta't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Twynsta ja milleks seda kasutatakse

Twynsta tabletid sisaldavad kahte toimeainet – telmisartaani ja amlodipiini. Mõlemad toimeained aitavad alandada teie kõrget vererõhku.

- Telmisartaan kuulub ravimirühma, mida nimetatakseangiotensiin II retseptori antagonistideks. Angiotensiin II on organismis toodetav aine, mis põhjustab veresoonte ahenemist, tõstes seega vererõhku. Telmisartaani toimeks on angiotensiin II toime blokeerimine.
- Amlodipiin kuulub ravimirühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks. Amlodipiin peatab kaltsiumi liikumise veresoonte seina, mis vähendab veresoonte toonust.

See tähendab, et mõlemad toimeained toimivad koos, vähendamaks veresoonte pingulolekut. Selle tulemusel veresooned lõõgastuvad ja vererõhk langeb.

Twynsta't kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks

- täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt langenud ainult amlodipiiniga.
- täiskasvanud patsientidel, kes kasutavad juba telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena ning kes soovivad selle asemel mugavuse tõttu võtta samasuguseid annuseid ühes tabletis.

Ravimata kõrge vererõhk võib kahjustada mitme organi veresooni, mis kujutab endast patsientidele raskete tagajärgede – südameinfarkti, südame- või neerupuudulikkuse, insuldi või pimedaks jäämise – riski. Tavaliselt ei esine mingeid kõrge vererõhu sümptomeid, enne kui tekib kahjustus. Seega on oluline regulaarselt vererõhku mõõta, veendumaks, et see on normi piires.

2. Mida on vaja teada enne Twynsta võtmist

Twynsta't ei tohi võtta

- kui olete telmisartaani või amlodipiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline teiste dihidropüridiini tüüpi ravimite (üks tüüp kaltsiumikanali blokaatoreid) suhtes;
- kui olete üle 3 kuu rase. (Samuti on parem vältida Twynsta võtmist raseduse algstaadiumis – vt lõik „Rasedus“);
- kui teil on rasked maksahäired või sapiteede ummistus (maksast ja sapipõiest sapi ärajuhtimise häire);

- kui teil on südame aordiklapi ahenemine (aordistenoos) või kardiogeenne šokk (seisund, mille korral teie süda ei ole võimeline organismi piisavalt verd pumpama);
- kui teil on pärast südameinfarkti südamepuudulikkus;
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Kui mõni ülal nimetatud olukordadest kehtib teie kohta, siis enne Twynsta võtmist teatage sellest arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Twynsta võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb või on kunagi esinenud mõni järgmistest seisunditest või haigustest.

- Neeruhaigus või neeru siirdamine
- Ühte või mõlemasse neeru suubuvate veresoonte kitsenemine (neeruarteri stenoos)
- Maksahaigus
- Südame häired
- Aldosteroonisisalduse suurenemine (mis põhjustab organismis vee ja soola peetust, millega kaasneb mitmesuguste veremineraalide tasakaaluhäire)
- Madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt siis, kui olete dehüdreeritud (olete liigselt kaotanud vett organismist) või teil esineb soolapuudus diureetilise ravi (vett väljutavad tabletid), vähese soolasisaldusega dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel
- Vere suurenenud kaaliumisisaldus
- Suhkurtõbi
- Aordi kitsenemine (aordistenoos)
- Südamega seostatav valu rinna piirkonnas ka rahuolekus või minimaalsel pingutusel (ebastabiilne stenokardia)
- Kui teil on viimase nelja nädala jooksul esinenud südameinfarkt

Enne Twynsta võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid;
 - aliskireen.
 Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres. Vt ka lõik „Twynsta’t ei tohi võtta“);
- kui olete eakas ja teie annust tuleb suurendada.

Enne kirurgilist operatsiooni või tuimastust teatage arstile, et võtate Twynsta’t.

Lapsed ja noorukid

Twynsta ei ole soovitatav lastele ja kuni 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Twynsta

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Arst võib vajalikuks pidada teiste ravimite annuse muutmist või rakendada teisi ettevaatusabinõusid. Mõnedel juhtudel peate võib-olla lõpetama mõne ravimi kasutamise. See käib eriti allpool loetletud ravimite kohta:

- liitiumi sisaldavad ravimid, millega ravitakse mõnda tüüpi depressiooni
- ravimid, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust veres, nagu kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid (teatavad vett väljutavad tabletid)
- angiotensiin II retseptori antagonistid
- AKE inhibiitorid või aliskireen (vt ka teavet allpool „Twynsta’t ei tohi võtta“ ning „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“)
- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape või ibuprofeen), hepariin, immunosuppressandid (nt tsüklosporiin või takroliimus) ja antibiootikum trimetoprim

- rifampitsiin, erütromütsiin, klaritromütsiin (antibiootikumid)
- naistepuna
- dantroleen (infusiooni teel manustatav ravim kehatemperatuuri tõsiste kõrvalekallete raviks)
- ravimid, mida kasutatakse teie immuunsüsteemi töö kohandamiseks (nt siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus)
- HIV/AIDS-i ravimid (nt ritonaviir) või seeninfektsioonide ravimid (nt ketokonasool)
- diltiaseem (südameravim)
- simvastatiin suure kolesteroolisisalduse raviks
- digoksiin

Nagu ka teiste vererõhku langetavate ravimitega, võib Twynsta toime väheneda, kui te kasutate samal ajal mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (nt atsetüülsalitsüülhapet või ibuprofeeni) või neerupealise koore hormone.

Twynsta võib tugevdada teiste vererõhku langetavate ravimite või vererõhku langetava potentsiaaliga ravimite (nt baklofeeni, amifostiini, neuroleptikumide või antidepressantide) vererõhku langetavat toimet.

Twynsta koos toidu ja joogiga

Alkohol võib süvendada vererõhu langust. Te võite täheldada seda peapööritusena püsti tõusmisel.

Kui te võtate Twynsta't, ärge tarbige greibimahla ja greipfruuti. Seda seetõttu, et greipfruut ja greibimahl võivad samaaegselt manustamisel amlodipiini biosaadavust suurendada, põhjustades Twynsta vererõhku langetava toime tugevnemist.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Te peate teatama arstile, kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Arst soovib tavaliselt Twynstaga ravi lõpetada, enne kui te rasestute või niipea, kui olete teada saanud, et olete rase, ning soovib teil Twynsta asemel võtta mõnda teist ravimit. Twynsta ei ole soovitatav varajase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta, kui rasedus on kestnud üle 3 kuu, kuna see võib põhjustada suurt kahju teie lapsele, kui ravimit on kasutatud pärast raseduse 3. kuud.

Imetamine

Amlodipiin eritub teadaolevalt väikestes kogustes rinnapiima.

Teatage oma arstile, kui te imetate või kavatsete hakata imetama. Twynsta ei ole soovitatav imetavatele emadele. Kui te soovite last imetada, võib arst määrata teile teise ravi – eriti, kui laps on vastsündinu või enneaegselt sündinud.

Enne mis tahes ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõnel inimesel võivad vererõhku langetava ravi ajal esineda sellised kõrvaltoimed nagu minestamine, unisus, peapööritus või vertiigo. Kui te täheldate endal neid kõrvaltoimeid, siis ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Twynsta sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 168,64 mg sorbitooli ühes tablettis.

Twynsta sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Twynsta't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks tablett ööpäevas. Püüdke võtta tablett iga päev samal kellaajal. Eemaldage Twynsta tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle sissevõtmist.

Te võite Twynsta't võtta kas koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb alla neelata koos vee või mõne muu mittealkohoolse joogiga.

Kui teie maks ei funktsioneerigi õigesti, siis tavaline annus ei tohi ületada ühte 40 mg / 5 mg või ühte 40 mg / 10 mg tabletti ööpäevas.

Kui te võtate Twynsta't rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju tablette, siis pöörduge otsekohe oma arsti, apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonna poole. Teil võib esineda madal vererõhk ja südame kiire löögisagedus. On teateid ka südame aeglase löögisageduse, pearingluse, neerutalitluse languse, sh neerupuudulikkuse, olulise ja pikaajalise madala vererõhu, sh šoki, ja surmajuhtumite kohta.

Kui te unustate Twynsta't võtta

Kui te olete unustanud annuse võtmata, siis võtke see niipea, kui see teile meenub, ning seejärel jätkake manustamist nagu varem. Kui te pole ühel päeval oma tabletti võtnud, siis võtke järgmisel päeval oma tavaline annus. **Ärge võtke** kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Twynsta võtmise

On oluline, et võtaksite Twynsta't iga päev, kuni arst otsustab teisiti. Kui teile tundub, et Twynsta toime on liiga tugev või liiga nõrk, siis pidage nõu arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ning vajada kohest meditsiinilist sekkumist

Kui te täheldate endal mõnda järgmistest sümptomitest, peate otsekohe arstiga konsulteerima:

Sepsis (sageli nimetatakse veremürgistuseks, mis on kogu organismi raskekujuline põletikuline reaktsioon vastusena infektsioonile, mis väljendub kõrge palaviku ja väga halva enesetundega), naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödeem). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st), kuid äärmiselt rasked, ning patsiendid peavad lõpetama selle ravimi võtmise ning konsulteerima kohe arstiga. Ravimata jätmisel võivad need kõrvaltoimed lõppeda surmaga. Sepsise esinemissageduse suurenemist on täheldatud ainult telmisartaaniga, kuid seda ei saa välistada ka Twynsta puhul.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

peapööritus, pahklude turse (ödeem)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

unisus, migreen, peavalu, torkimis- või tuimustunne labakätes ja -jalgades, vertiigo, südame löögisageduse vähenemine, südamepekslemine (tunnete oma südamelööke), madal vererõhk (hüpotensioon), pearinglus ülestõusmisel (ortostaatiline hüpotensioon), õhetus, köha, kõhuvalu,

kõhulahtisus, iiveldus, sügelus, liigesevalu, lihasekrampid, lihasevalu, erektsioonivõimetus, nõrkus, valu rindkeres, väsimus, paistetud (turse), maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

kusepõie infektsioon, kurbusetunne (depressioon), ärevus, unetus, minestamine, närvikahjustus labakätes või -jalgades, puutetundlikkuse vähenemine, maitsetundlikkuse häired, värisemine, oksendamine, igemete turse, ebamugavustunne kõhus, suukuivus, ekseem (naha kahjustus), naha punetus, lööve, seljavalu, jalasäärte valu, öine urineerimisvajadus, halb (haiglane) enesetunne, kusihappesisalduse suurenemine veres.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

progressseeruv kopsukoe armistumine (interstitsiaalne kopsuhaigus [interstitsiaalne kopsupõletik ja eosinofiilne kopsupõletik])

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud telmisartaani või amlodipiini komponentidega ning need võivad esineda ka Twynsta'ga.

Telmisartaan

Ainult telmisartaani kasutataval patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

kusetee infektsioonid, ülemiste hingamisteede infektsioonid (nt kurguvalu, nina kõrvalurgete põletik, nohu), vere punaliblede vähesus (aneemia), veres suur kaaliumisisaldus, õhupuudus, kõhupuhitus, rohke higistamine, neerukahjustus, sh ootamatu neerutalitluse lakkamine, kreatiniinisalduse suurenemine.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

teatavate vere valgeliblede vähesus (eosinofiilia), vereliistakute arvu vähesus (trombotsütopeenia), allergiline reaktsioon (nt lööve, sügelus, hingamisraskus, kähisev hingamine, näoturse või madal vererõhk), vere suhkruisisalduse vähenemine (suhkurtõvega patsientidel), nägemishäire, südame suur löögisagedus, seedehäired, ebanormaalne maksatalitus, nõgestõbi (urtikaaria), ravimlööve, kõõlustepõletik, gripitaoline haigus (nt lihasevalu, üldine halb enesetunne), hemoglobiinisalduse (verevalgu) vähenemine, kreatiniinifosfokinaasi sisalduse suurenemine veres.

Enamik turuletulekujärgselt registreeritud ebanormaalse maksatalitluse / maksa häire juhte esines Jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

Amlodipiin

Ainult amlodipiini võtvatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

muutused sooletegevuses, kõhulahtisus, kõhukinnisus, nägemishäired, kahelinägemine, pahklude turse.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

meeleolu muutused, nägemishäire, helin kõrvus, hingamisraskus, aevastamine/nohu, juuste väljalangus, ebaharilik verevalumite ja veritsuste teke (vere punaliblede kahjustus), nahavärvi muutus, rohke higistamine, urineerimisraskus, suurenenud urineerimisvajadus (eriti öine), rinnanäärmete suurenemine meestel, valu, kehakaalu tõus, kehakaalu langus.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

segasus.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

vere valgeliblede arvu vähesus (leukopeenia), vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), allergiline reaktsioon (nt lööve, sügelus, hingamisraskus, kähisev hingamine, näoturse või madal vererõhk), vere

liigne suhkruisaldus, üksikjuhtudel kontrollimatud tõmblevad või vappuvad liigutused, südameinfarkt, ebaregulaarsed südamelöögid, veresoontepõletik, kõhunäärmpõletik, mao limaskesta põletik (gastriit), maksapõletik, naha kollasus (kollatõbi), maksaensüümide aktiivsuse suurenemine koos kollasusega, turse kiire teke nahal ja limaskestadel (angioödeem), rasked nahareaktsioonid, nõgestõbi (urtikaaria), rasked allergilised reaktsioonid naha ja limaskestade villilise lööbega (eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom), naha suurenenud päikesetundlikkus, suurenenud lihasepinge.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

rasked allergilised reaktsioonid naha ja limaskestade villilise lööbega (naha toksiline nekrolüüs).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Twynsta't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult. Eemaldage Twynsta tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle sissevõtmist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Twynsta sisaldab

- Toimeained on telmisartaan ja amlodipiin.
Iga tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).
- Teised koostisosad on kolloidne veevaba ränidioksiid, briljantsinine FCF (E133), must raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), magneesiumstearaat, maisitärklis, meglumiin, mikrokristalne tselluloos, povidoon K25, maisitärklisest valmistatud eelželatiniseeritud tärklis, naatriumhüdroksiid (vt lõik 2), sorbitool (E420) (vt lõik 2).

Kuidas Twynsta välja näeb ja pakendi sisu

Twynsta 40 mg / 5 mg tabletid on sinised ja valged ovaalse kujuga kahekihilised, ligikaudu 14 mm pikkused tabletid, mille valgele kihile on graveeritud toote kood A1 ja firma logo.

Twynsta on müügil karbis, mis sisaldab 14, 28, 56, 98 tabletti alumiinium/alumiinium blisterpakendites või mis sisaldab 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletti alumiinium/alumiiniumperforeeritud ühikannuse blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

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

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

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

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

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

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Twynsta 40 mg / 10 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Twynsta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Twynsta võtmist
3. Kuidas Twynsta't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Twynsta't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Twynsta ja milleks seda kasutatakse

Twynsta tabletid sisaldavad kahte toimeainet – telmisartaani ja amlodipiini. Mõlemad toimeained aitavad alandada teie kõrget vererõhku.

- Telmisartaan kuulub ravimirühma, mida nimetatakseangiotensiin II retseptori antagonistideks. Angiotensiin II on organismis toodetav aine, mis põhjustab veresoonte ahenemist, tõstes seega vererõhku. Telmisartaani toimeks on angiotensiin II toime blokeerimine.
- Amlodipiin kuulub ravimirühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks. Amlodipiin peatab kaltsiumi liikumise veresoonte seina, mis vähendab veresoonte toonust.

See tähendab, et mõlemad toimeained toimivad koos, vähendamaks veresoonte pingulolekut. Selle tulemusel veresooned lõõgastuvad ja vererõhk langeb.

Twynsta't kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks

- täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt langenud ainult amlodipiiniga.
- täiskasvanud patsientidel, kes kasutavad juba telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena ning kes soovivad selle asemel mugavuse tõttu võtta samasuguseid annuseid ühes tabletis.

Ravimata kõrge vererõhk võib kahjustada mitme organi veresooni, mis kujutab endast patsientidele raskete tagajärgede – südameinfarkti, südame- või neerupuudulikkuse, insuldi või pimedaks jäämise – riski. Tavaliselt ei esine mingeid kõrge vererõhu sümptomeid, enne kui tekib kahjustus. Seega on oluline regulaarselt vererõhku mõõta, veendumaks, et see on normi piires.

2. Mida on vaja teada enne Twynsta võtmist

Twynsta't ei tohi võtta

- kui olete telmisartaani või amlodipiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline teiste dihüdropüridiini tüüpi ravimite (üks tüüp kaltsiumikanali blokaatoreid) suhtes;
- kui olete üle 3 kuu rase. (Samuti on arem vältida Twynsta võtmist raseduse algstaadiumis – vt lõik „Rasedus“);
- kui teil on rasked maksahäired või sapiteede ummistus (maksast ja sapipõiest sapi ärajuhtimise häire);

- kui teil on südame aordiklapi ahenemine (aordistenoos) või kardiogeenne šokk (seisund, mille korral teie süda ei ole võimeline organismi piisavalt verd pumpama);
- kui teil on pärast südameinfarkti südamepuudulikkus;
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Kui mõni ülal nimetatud olukordadest kehtib teie kohta, siis enne Twynsta võtmist teatage sellest arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Twynsta võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb või on kunagi esinenud mõni järgmistest seisunditest või haigustest.

- Neeruhaigus või neeru siirdamine
- Ühte või mõlemasse neeru suubuvate veresoonte kitsenemine (neeruarteri stenoos)
- Maksahaigus
- Südame häired
- Aldosteroonisisalduse suurenemine (mis põhjustab organismis vee ja soola peetust, millega kaasneb mitmesuguste veremineraalide tasakaaluhäire)
- Madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt siis, kui olete dehüdreeritud (olete liigselt kaotanud vett organismist) või teil esineb soolapuudus diureetilise ravi (vett väljutavad tabletid), vähese soolasisaldusega dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel
- Vere suurenenud kaaliumisisaldus
- Suhkurtõbi
- Aordi kitsenemine (aordistenoos)
- Südamega seostatav valu rinna piirkonnas ka rahuolekus või minimaalsel pingutusel (ebastabiilne stenokardia)
- Kui teil on viimase nelja nädala jooksul esinenud südameinfarkt

Enne Twynsta võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid;
 - aliskireen.
 Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres. Vt ka lõik „Twynsta’t ei tohi võtta“);
- kui olete eakas ja teie annust tuleb suurendada.

Enne kirurgilist operatsiooni või tuimastust teatage arstile, et võtate Twynsta’t.

Lapsed ja noorukid

Twynsta ei ole soovitatav lastele ja kuni 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Twynsta

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Arst võib vajalikuks pidada teiste ravimite annuse muutmist või rakendada teisi ettevaatusabinõusid. Mõnedel juhtudel peate võib-olla lõpetama mõne ravimi kasutamise. See käib eriti allpool loetletud ravimite kohta:

- liitiumi sisaldavad ravimid, millega ravitakse mõnda tüüpi depressiooni
- ravimid, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust veres, nagu kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid (teatavad vett väljutavad tabletid)
- angiotensiin II retseptori antagonistid
- AKE inhibiitorid või aliskireen (vt ka teavet allpool „Twynsta’t ei tohi võtta“ ning „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“)
- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape või ibuprofeen), hepariin, immunosuppressandid (nt tsüklosporiin või takroliimus) ja antibiootikum trimetoprim

- rifampitsiin, erütromütsiin, klaritromütsiin (antibiootikumid)
- naistepuna
- dantroleen (infusiooni teel manustatav ravim kehatemperatuuri tõsiste kõrvalekallete raviks)
- ravimid, mida kasutatakse teie immuunsüsteemi töö kohandamiseks (nt siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus)
- HIV/AIDS-i ravimid (nt ritonaviir) või seeninfektsioonide ravimid (nt ketokonasool)
- diltiaseem (südameravim)
- simvastatiin suure kolesteroolisisalduse raviks
- digoksiin

Nagu ka teiste vererõhku langetavate ravimitega, võib Twynsta toime väheneda, kui te kasutate samal ajal mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (nt atsetüülsalitsüülhapet või ibuprofeeni) või neerupealise koore hormone.

Twynsta võib tugevdada teiste vererõhku langetavate ravimite või vererõhku langetava potentsiaaliga ravimite (nt baklofeeni, amifostiini, neuroleptikumide või antidepressantide) vererõhku langetavat toimet.

Twynsta koos toidu ja joogiga

Alkohol võib süvendada vererõhu langust. Te võite täheldada seda peapööritusena püsti tõusmisel.

Kui te võtate Twynsta't, ärge tarbige greibimahla ja greipfruuti. Seda seetõttu, et greipfruut ja greibimahl võivad samaaegselt manustamisel amlodipiini biosaadavust suurendada, põhjustades Twynsta vererõhku langetava toime tugevnemist.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Te peate teatama arstile, kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Arst soovib tavaliselt Twynstaga ravi lõpetada, enne kui te rasestute või niipea, kui olete teada saanud, et olete rase, ning soovib teil Twynsta asemel võtta mõnda teist ravimit. Twynsta ei ole soovitatav varajase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta, kui rasedus on kestnud üle 3 kuu, kuna see võib põhjustada suurt kahju teie lapsele, kui ravimit on kasutatud pärast raseduse 3. kuud.

Imetamine

Amlodipiin eritub teadaolevalt väikestes kogustes rinnapiima.

Teatage oma arstile, kui te imetate või kavatsete hakata imetama. Twynsta ei ole soovitatav imetavatele emadele. Kui te soovite last imetada, võib arst määrata teile teise ravi – eriti, kui laps on vastsündinu või enneaegselt sündinud.

Enne mis tahes ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõnel inimesel võivad vererõhku langetava ravi ajal esineda sellised kõrvaltoimed nagu minestamine, unisus, peapööritus või vertiigo. Kui te täheldate endal neid kõrvaltoimeid, siis ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Twynsta sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 168,64 mg sorbitooli ühes tablettis.

Twynsta sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Twynsta't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks tablett ööpäevas. Püüdke võtta tablett iga päev samal kellaajal. Eemaldage Twynsta tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle sissevõtmist.

Te võite Twynsta't võtta kas koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb alla neelata koos vee või mõne muu mittealkohoolse joogiga.

Kui teie maks ei funktsioneerigi õigesti, siis tavaline annus ei tohi ületada ühte 40 mg / 5 mg või ühte 40 mg / 10 mg tabletti ööpäevas.

Kui te võtate Twynsta't rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju tablette, siis pöörduge otsekohe oma arsti, apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonna poole. Teil võib esineda madal vererõhk ja südame kiire löögisagedus. On teateid ka südame aeglase löögisageduse, pearingluse, neerutalitluse languse, sh neerupuudulikkuse, olulise ja pikaajalise madala vererõhu, sh šoki, ja surmajuhtumite kohta.

Kui te unustate Twynsta't võtta

Kui te olete unustanud annuse võtmata, siis võtke see niipea, kui see teile meenub, ning seejärel jätkake manustamist nagu varem. Kui te pole ühel päeval oma tabletti võtnud, siis võtke järgmisel päeval oma tavaline annus. **Ärge võtke** kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Twynsta võtmise

On oluline, et võtaksite Twynsta't iga päev, kuni arst otsustab teisiti. Kui teile tundub, et Twynsta toime on liiga tugev või liiga nõrk, siis pidage nõu arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ning vajada kohest meditsiinilist sekkumist

Kui te täheldate endal mõnda järgmistest sümptomitest, peate otsekohe arstiga konsulteerima:

Sepsis (sageli nimetatakse veremürgistuseks, mis on kogu organismi raskekujuline põletikuline reaktsioon vastusena infektsioonile, mis väljendub kõrge palaviku ja väga halva enesetundega), naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödeem). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st), kuid äärmiselt rasked, ning patsiendid peavad lõpetama selle ravimi võtmise ning konsulteerima kohe arstiga. Ravimata jätmisel võivad need kõrvaltoimed lõppeda surmaga. Sepsise esinemissageduse suurenemist on täheldatud ainult telmisartaaniga, kuid seda ei saa välistada ka Twynsta puhul.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

peapööritus, pahkluu turse (ödeem)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

unisus, migreen, peavalu, torkimis- või tuimustunne labakätes ja -jalgades, vertiigo, südame löögisageduse vähenemine, südamepekslemine (tunnete oma südamelööke), madal vererõhk (hüpotensioon), pearinglus ülestõusmisel (ortostaatiline hüpotensioon), õhetus, köha, kõhuvalu,

kõhulahtisus, iiveldus, sügelus, liigesevalu, lihasekrampid, lihasevalu, erektsioonivõimetus, nõrkus, valu rindkeres, väsimus, paistetud (turse), maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

kusepõie infektsioon, kurbusetunne (depressioon), ärevus, unetus, minestamine, närvikahjustus labakätes või -jalgades, puuetundlikkuse vähenemine, maitsetundlikkuse häired, värisemine, oksendamine, igemete turse, ebamugavustunne kõhus, suukuivus, ekseem (naha kahjustus), naha punetus, lööve, seljavalu, jalasäärte valu, öine urineerimisvajadus, halb (haiglane) enesetunne, kusihappesisalduse suurenemine veres.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

progressseeruv kopsukoe armistumine (interstitsiaalne kopsuhaigus [interstitsiaalne kopsupõletik ja eosinofiilne kopsupõletik])

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud telmisartaani või amlodipiini komponentidega ning need võivad esineda ka Twynsta'ga.

Telmisartaan

Ainult telmisartaani kasutataval patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

kuseteede infektsioonid, ülemiste hingamisteede infektsioonid (nt kurguvalu, nina kõrvalurgete põletik, nohu), vere punaliblede vähesus (aneemia), veres suur kaaliumisisaldus, õhupuudus, kõhupuhitus, rohke higistamine, neerukahjustus, sh ootamatu neerutalitluse lakkamine, kreatiniinisalduse suurenemine.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

teatavate vere valgeliblede vähesus (eosinofiilia), vereliistakute arvu vähesus (trombotsütopeenia), allergiline reaktsioon (nt lööve, sügelus, hingamisraskus, kähisev hingamine, näoturse või madal vererõhk), vere suhkruisisalduse vähenemine (suhkurtõvega patsientidel), nägemishäire, südame suur löögisagedus, seedehäired, ebanormaalne maksatalitus, nõgestõbi (urtikaaria), ravimlööve, kõõlustepõletik, gripitaoline haigus (nt lihasevalu, üldine halb enesetunne), hemoglobiinisalduse (verevalgu) vähenemine, kreatiniinifosfokinaasi sisalduse suurenemine veres.

Enamik turuletulekujärgselt registreeritud ebanormaalse maksatalitluse / maksa häire juhte esines Jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

Amlodipiin

Ainult amlodipiini võtvatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

muutused sooletegevuses, kõhulahtisus, kõhukinnisus, nägemishäired, kahelinägemine, pahklude turse.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

meeleolu muutused, nägemishäire, helin kõrvus, hingamisraskus, aevastamine/nohu, juuste väljalangus, ebaharilik verevalumite ja veritsuste teke (vere punaliblede kahjustus), nahavärvi muutus, rohke higistamine, urineerimisraskus, suurenenud urineerimisvajadus (eriti öine), rinnanäärmete suurenemine meestel, valu, kehakaalu tõus, kehakaalu langus.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

segasus.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

vere valgeliblede arvu vähesus (leukopeenia), vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), allergiline reaktsioon (nt lööve, sügelus, hingamisraskus, kähisev hingamine, näoturse või madal vererõhk), vere

liigne suhkrusisaldus, üksikjuhtudel kontrollimatud tõmblevad või vappuvad liigutused, südameinfarkt, ebaregulaarsed südamelöögid, veresoontepõletik, kõhunäärmpõletik, mao limaskesta põletik (gastriit), maksapõletik, naha kollasus (kollatõbi), maksaensüümide aktiivsuse suurenemine koos kollasusega, turse kiire teke nahal ja limaskestadel (angioödeem), rasked nahareaktsioonid, nõgestõbi (urtikaaria), rasked allergilised reaktsioonid naha ja limaskestade villilise lööbega (eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom), naha suurenenud päikesetundlikkus, suurenenud lihasepinge.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

rasked allergilised reaktsioonid naha ja limaskestade villilise lööbega (naha toksiline nekrolüüs).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Twynsta't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult. Eemaldage Twynsta tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle sissevõtmist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Twynsta sisaldab

- Toimeained on telmisartaan ja amlodipiin.
Iga tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).
- Teised koostisosad on kolloidne veevaba ränidioksiid, briljantsinine FCF (E133), must raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), magneesiumstearaat, maisitärklis, meglumiin, mikrokristalne tselluloos, povidoon K25, maisitärklisest valmistatud eelželatiniseeritud tärklis, naatriumhüdroksiid (vt lõik 2), sorbitool (E420) (vt lõik 2).

Kuidas Twynsta välja näeb ja pakendi sisu

Twynsta 40 mg / 10 mg tabletid on sinised ja valged ovaalse kujuga kahekihilised, ligikaudu 14 mm pikkused tabletid, mille valgele kihile on graveeritud toote kood A2 ja firma logo.

Twynsta on müügil karbis, mis sisaldab 14, 28, 56, 98 tabletti alumiinium/alumiinium blisterpakendites või mis sisaldab 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletti alumiinium/alumiiniumperforeeritud ühikannuse blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

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

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

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

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

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

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Twynsta 80 mg / 5 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Twynsta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Twynsta võtmist
3. Kuidas Twynsta't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Twynsta't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Twynsta ja milleks seda kasutatakse

Twynsta tabletid sisaldavad kahte toimeainet – telmisartaani ja amlodipiini. Mõlemad toimeained aitavad alandada teie kõrget vererõhku.

- Telmisartaan kuulub ravimirühma, mida nimetatakseangiotensiin II retseptori antagonistideks. Angiotensiin II on organismis toodetav aine, mis põhjustab veresoonte ahenemist, tõstes seega vererõhku. Telmisartaani toimeks on angiotensiin II toime blokeerimine.
- Amlodipiin kuulub ravimirühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks. Amlodipiin peatab kaltsiumi liikumise veresoonte seina, mis vähendab veresoonte toonust.

See tähendab, et mõlemad toimeained toimivad koos, vähendamaks veresoonte pingulolekut. Selle tulemusel veresooned lõõgastuvad ja vererõhk langeb.

Twynsta't kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks

- täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt langenud ainult amlodipiiniga.
- täiskasvanud patsientidel, kes kasutavad juba telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena ning kes soovivad selle asemel mugavuse tõttu võtta samasuguseid annuseid ühes tabletis.

Ravimata kõrge vererõhk võib kahjustada mitme organi veresooni, mis kujutab endast patsientidele raskete tagajärgede – südameinfarkti, südame- või neerupuudulikkuse, insuldi või pimedaks jäämise – riski. Tavaliselt ei esine mingeid kõrge vererõhu sümptomeid, enne kui tekib kahjustus. Seega on oluline regulaarselt vererõhku mõõta, veendumaks, et see on normi piires.

2. Mida on vaja teada enne Twynsta võtmist

Twynsta't ei tohi võtta

- kui olete telmisartaani või amlodipiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline teiste dihhüdropüridiini tüüpi ravimite (üks tüüp kaltsiumikanali blokaatoreid) suhtes;
- kui olete üle 3 kuu rase. (Samuti on parem vältida Twynsta võtmist raseduse algstaadiumis – vt lõik „Rasedus“);
- kui teil on rasked maksahäired või sapiteede ummistus (maksast ja sapipõiest sapi ärajuhtimise häire);

- kui teil on südame aordiklapi ahenemine (aordistenoos) või kardiogeenne šokk (seisund, mille korral teie süda ei ole võimeline organismi piisavalt verd pumpama);
- kui teil on pärast südameinfarkti südamepuudulikkus;
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Kui mõni ülal nimetatud olukordadest kehtib teie kohta, siis enne Twynsta võtmist teatage sellest arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Twynsta võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb või on kunagi esinenud mõni järgmistest seisunditest või haigustest.

- Neeruhaigus või neeru siirdamine
- Ühte või mõlemasse neeru suubuvate veresoonte kitsenemine (neeruarteri stenoos)
- Maksahaigus
- Südame häired
- Aldosteroonisisalduse suurenemine (mis põhjustab organismis vee ja soola peetust, millega kaasneb mitmesuguste veremineraalide tasakaaluhäire)
- Madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt siis, kui olete dehüdreeritud (olete liigselt kaotanud vett organismist) või teil esineb soolapuudus diureetilise ravi (vett väljutavad tabletid), vähese soolasisaldusega dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel
- Vere suurenenud kaaliumisisaldus
- Suhkurtõbi
- Aordi kitsenemine (aordistenoos)
- Südamega seostatav valu rinna piirkonnas ka rahuolekus või minimaalsel pingutusel (ebastabiilne stenokardia)
- Kui teil on viimase nelja nädala jooksul esinenud südameinfarkt

Enne Twynsta võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid;
 - aliskireen.
 Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres. Vt ka lõik „Twynsta’t ei tohi võtta“);
- kui olete eakas ja teie annust tuleb suurendada.

Enne kirurgilist operatsiooni või tuimastust teatage arstile, et võtate Twynsta’t.

Lapsed ja noorukid

Twynsta ei ole soovitatav lastele ja kuni 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Twynsta

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Arst võib vajalikuks pidada teiste ravimite annuse muutmist või rakendada teisi ettevaatusabinõusid. Mõnedel juhtudel peate võib-olla lõpetama mõne ravimi kasutamise. See käib eriti allpool loetletud ravimite kohta:

- liitiumi sisaldavad ravimid, millega ravitakse mõnda tüüpi depressiooni
- ravimid, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust veres, nagu kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid (teatavad vett väljutavad tabletid)
- angiotensiin II retseptori antagonistid
- AKE inhibiitorid või aliskireen (vt ka teavet allpool „Twynsta’t ei tohi võtta“ ning „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“)
- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape või ibuprofeen), hepariin, immunosuppressandid (nt tsüklosporiin või takroliimus) ja antibiootikum trimetoprim

- rifampitsiin, erütromütsiin, klaritromütsiin (antibiootikumid)
- naistepuna
- dantroleen (infusiooni teel manustatav ravim kehatemperatuuri tõsiste kõrvalekallete raviks)
- ravimid, mida kasutatakse teie immuunsüsteemi töö kohandamiseks (nt siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus)
- HIV/AIDS-i ravimid (nt ritonaviir) või seeninfektsioonide ravimid (nt ketokonasool)
- diltiaseem (südameravim)
- simvastatiin suure kolesteroolisisalduse raviks
- digoksiin

Nagu ka teiste vererõhku langetavate ravimitega, võib Twynsta toime väheneda, kui te kasutate samal ajal mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (nt atsetüülsalitsüülhapet või ibuprofeeni) või neerupealise koore hormone.

Twynsta võib tugevdada teiste vererõhku langetavate ravimite või vererõhku langetava potentsiaaliga ravimite (nt baklofeeni, amifostiini, neuroleptikumide või antidepressantide) vererõhku langetavat toimet.

Twynsta koos toidu ja joogiga

Alkohol võib süvendada vererõhu langust. Te võite täheldada seda peapööritusena püsti tõusmisel.

Kui te võtate Twynsta't, ärge tarbige greibimahla ja greipfruuti. Seda seetõttu, et greipfruut ja greibimahl võivad samaaegselt manustamisel amlodipiini biosaadavust suurendada, põhjustades Twynsta vererõhku langetava toime tugevnemist.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Te peate teatama arstile, kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Arst soovib tavaliselt Twynstaga ravi lõpetada, enne kui te rasestute või niipea, kui olete teada saanud, et olete rase, ning soovib teil Twynsta asemel võtta mõnda teist ravimit. Twynsta ei ole soovitatav varajase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta, kui rasedus on kestnud üle 3 kuu, kuna see võib põhjustada suurt kahju teie lapsele, kui ravimit on kasutatud pärast raseduse 3. kuud.

Imetamine

Amlodipiin eritub teadaolevalt väikestes kogustes rinnapiima.

Teatage oma arstile, kui te imetate või kavatsete hakata imetama. Twynsta ei ole soovitatav imetavatele emadele. Kui te soovite last imetada, võib arst määrata teile teise ravi – eriti, kui laps on vastsündinu või enneaegselt sündinu.

Enne mis tahes ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõnel inimesel võivad vererõhku langetava ravi ajal esineda sellised kõrvaltoimed nagu minestamine, unisus, peapööritus või vertiigo. Kui te täheldate endal neid kõrvaltoimeid, siis ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Twynsta sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 337,28 mg sorbitooli ühes tablettis.

Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et teie ei talu teatud suhkruid või teil on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Twynsta sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Twynsta't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks tablett ööpäevas. Püüdke võtta tablett iga päev samal kellaajal. Eemaldage Twynsta tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle sissevõtmist.

Te võite Twynsta't võtta kas koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb alla neelata koos vee või mõne muu mittealkohoolse joogiga.

Kui teie maks ei funktsioneeris õigesti, siis tavaline annus ei tohi ületada ühte 40 mg / 5 mg või ühte 40 mg / 10 mg tabletti ööpäevas.

Kui te võtate Twynsta't rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju tablette, siis pöörduge otsekohe oma arsti, apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonna poole. Teil võib esineda madal vererõhk ja südame kiire löögisagedus. On teateid ka südame aeglase löögisageduse, pearingluse, neerutalitluse languse, sh neerupuudulikkuse, olulise ja pikaajalise madala vererõhu, sh šoki, ja surmajuhtumite kohta.

Kui te unustate Twynsta't võtta

Kui te olete unustanud annuse võtmata, siis võtke see niipea, kui see teile meenub, ning seejärel jätkake manustamist nagu varem. Kui te pole ühel päeval oma tabletti võtnud, siis võtke järgmisel päeval oma tavaline annus. **Ärge võtke** kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Twynsta võtmise

On oluline, et võtaksite Twynsta't iga päev, kuni arst otsustab teisiti. Kui teile tundub, et Twynsta toime on liiga tugev või liiga nõrk, siis pidage nõu arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ning vajada kohest meditsiinilist sekkumist

Kui te täheldate endal mõnda järgmistest sümptomitest, peate otsekohe arstiga konsulteerima:

Sepsis (sageli nimetatakse veremürgistuseks, mis on kogu organismi raskekujuline põletikuline reaktsioon vastusena infektsioonile, mis väljendub kõrge palaviku ja väga halva enesetundega), naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödeem). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st), kuid äärmiselt rasked, ning patsiendid peavad lõpetama selle ravimi võtmise ning konsulteerima kohe arstiga. Ravimata jätmisel võivad need kõrvaltoimed lõppeda surmaga. Sepsise esinemissageduse suurenemist on täheldatud ainult telmisartaaniga, kuid seda ei saa välistada ka Twynsta puhul.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

peapööritus, pahklude turse (ödeem)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

unisus, migreen, peavalu, torkimis- või tuimustunne labakätes ja -jalgades, vertiigo, südame löögisageduse vähenemine, südamepekslemine (tunnete oma südamelööke), madal vererõhk (hüpotensioon), peeringlus ülestõusmisel (ortostaatiline hüpotensioon), õhetus, köha, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, sügelus, liigesevalu, lihasekrampid, lihasevalu, erektsioonivõimetus, nõrkus, valu rindkeres, väsimus, paistetust (turse), maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

kusepõie infektsioon, kurbusetunne (depressioon), ärevus, unetus, minestamine, närvikahjustus labakätes või -jalgades, puuetundlikkuse vähenemine, maitsetundlikkuse häired, värisemine, oksendamine, igemete turse, ebamugavustunne kõhus, suukuivus, ekseem (naha kahjustus), naha punetus, lööve, seljavalu, jalgasäärte valu, öine urineerimisvajadus, halb (haiglane) enesetunne, kusihaepesisalduse suurenemine veres.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

progresseeruv kopsukoe armistumine (interstitsiaalne kopsuhaigus [interstitsiaalne kopsupõletik ja eosinofiilne kopsupõletik])

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud telmisartaani või amlodipiini komponentidega ning need võivad esineda ka Twynsta'ga.

Telmisartaan

Ainult telmisartaani kasutataval patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

kuseteede infektsioonid, ülemiste hingamisteede infektsioonid (nt kurguvalu, nina kõrvalurgete põletik, nohu), vere punaliblede vähesus (anemia), veres suur kaaliumisisaldus, õhupuudus, kõhupuhitus, rohke higistamine, neerukahjustus, sh ootamatu neerutalitluse lakkamine, kreatiniinisalduse suurenemine.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

teatavate vere valgeliblede vähesus (eosinofiilia), vereliistakute arvu vähesus (trombotsütopeenia), allergiline reaktsioon (nt lööve, sügelus, hingamisraskus, kähisev hingamine, näoturset või madal vererõhk), vere suhkruisisalduse vähenemine (suhkurtõvega patsientidel), nägemishäire, südame suur löögisagedus, seedehäired, ebanormaalne maksatalitus, nõgestõbi (urtikaaria), ravimlööve, kõõlustepõletik, gripitaoline haigus (nt lihasevalu, üldine halb enesetunne), hemoglobiinisalduse (verevalu) vähenemine, kreatiniinifosfokinaasi sisalduse suurenemine veres.

Enamik turuletulekujärgselt registreeritud ebanormaalse maksatalitluse / maksa häire juhte esines Jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

Amlodipiin

Ainult amlodipiini võtvatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

muutused sooletegevuses, kõhulahtisus, kõhukinnisus, nägemishäired, kahelinägemine, pahklude turse.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

meeleolu muutused, nägemishäire, helin kõrvus, hingamisraskus, aevastamine/nohu, juuste väljalangus, ebaharilik verevalumite ja veritsuste teke (vere punaliblede kahjustus), nahavärvi muutus, rohke higistamine, urineerimisraskus, suurenenud urineerimisvajadus (eriti öine), rinnanäärmete suurenemine meestel, valu, kehakaalu tõus, kehakaalu langus.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

segasus.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

vere valgeliblede arvu vähesus (leukopeenia), vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), allergiline reaktsioon (nt lööve, sügelus, hingamisraskus, kähisev hingamine, näoturse või madal vererõhk), vere liigne suhkrusisaldus, üksikjuhtudel kontrollimatud tõmblevad või vappuvad liigutused, südameinfarkt, ebaregulaarsed südamelöögid, veresoontepõletik, kõhunäärmepõletik, mao limaskesta põletik (gastriit), maksapõletik, naha kollasus (kollatõbi), maksaensüümide aktiivsuse suurenemine koos kollasusega, turse kiire teke nahal ja limaskestadel (angioödeem), rasked nahareaktsioonid, nõgestõbi (urtikaaria), rasked allergilised reaktsioonid naha ja limaskestade villilise lööbega (eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom), naha suurenenud päikesetundlikkus, suurenenud lihasepinge.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

rasked allergilised reaktsioonid naha ja limaskestade villilise lööbega (naha toksiline nekrolüüs).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Twynsta't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult. Eemaldage Twynsta tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle sissevõtmist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave**Mida Twynsta sisaldab**

- Toimeained on telmisartaan ja amlodipiin.
Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).
- Teised koostisosad on kolloidne veevaba ränidioksiid, briljantsinine FCF (E133), must raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), magneesiumstearaat, maisitärklis, meglumiin, mikrokristalne tselluloos, povidoon K25, maisitärklisest valmistatud eelželatiniseeritud tärklis, naatriumhüdrosiid (vt lõik 2), sorbitool (E420) (vt lõik 2).

Kuidas Twynsta välja näeb ja pakendi sisu

Twynsta 80 mg / 5 mg tabletid on sinised ja valged ovaalse kujuga kahekihilised, ligikaudu 16 mm pikkused tabletid, mille valgele kihile on graveeritud toote kood A3 ja firma logo.

Twynsta on müügil karbis, mis sisaldab 14, 28, 56, 98 tabletti alumiinium/alumiinium blisterpakendites või mis sisaldab 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletti alumiinium/alumiiniumperforeeritud ühikannuse blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

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

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

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

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

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

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Twynsta 80 mg / 10 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Twynsta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Twynsta võtmist
3. Kuidas Twynsta't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Twynsta't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Twynsta ja milleks seda kasutatakse

Twynsta tabletid sisaldavad kahte toimeainet – telmisartaani ja amlodipiini. Mõlemad toimeained aitavad alandada teie kõrget vererõhku.

- Telmisartaan kuulub ravimirühma, mida nimetatakseangiotensiin II retseptori antagonistideks. Angiotensiin II on organismis toodetav aine, mis põhjustab veresoonte ahenemist, tõstes seega vererõhku. Telmisartaani toimeks on angiotensiin II toime blokeerimine.
- Amlodipiin kuulub ravimirühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks. Amlodipiin peatab kaltsiumi liikumise veresoonte seina, mis vähendab veresoonte toonust.

See tähendab, et mõlemad toimeained toimivad koos, vähendamaks veresoonte pingulolekut. Selle tulemusel veresooned lõõgastuvad ja vererõhk langeb.

Twynsta't kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks

- täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt langenud ainult amlodipiiniga.
- täiskasvanud patsientidel, kes kasutavad juba telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena ning kes soovivad selle asemel mugavuse tõttu võtta samasuguseid annuseid ühes tabletis.

Ravimata kõrge vererõhk võib kahjustada mitme organi veresooni, mis kujutab endast patsientidele raskete tagajärgede – südameinfarkti, südame- või neerupuudulikkuse, insuldi või pimedaks jäämise – riski. Tavaliselt ei esine mingeid kõrge vererõhu sümptomeid, enne kui tekib kahjustus. Seega on oluline regulaarselt vererõhku mõõta, veendumaks, et see on normi piires.

2. Mida on vaja teada enne Twynsta võtmist

Twynsta't ei tohi võtta

- kui olete telmisartaani või amlodipiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline teiste dihidropüridiini tüüpi ravimite (üks tüüp kaltsiumikanali blokaatoreid) suhtes;
- kui olete üle 3 kuu rase. (Samuti on parem vältida Twynsta võtmist raseduse algstaadiumis – vt lõik „Rasedus“);
- kui teil on rasked maksahäired või sapiteede ummistus (maksast ja sapipõiest sapi ärajuhtimise häire);

- kui teil on südame aordiklapi ahenemine (aordistenoos) või kardiogeenne šokk (seisund, mille korral teie süda ei ole võimeline organismi piisavalt verd pumpama);
- kui teil on pärast südameinfarkti südamepuudulikkus;
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Kui mõni ülal nimetatud olukordadest kehtib teie kohta, siis enne Twynsta võtmist teatage sellest arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Twynsta võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb või on kunagi esinenud mõni järgmistest seisunditest või haigustest.

- Neeruhaigus või neeru siirdamine
- Ühte või mõlemasse neeru suubuvate veresoonte kitsenemine (neeruarteri stenoos)
- Maksahaigus
- Südame häired
- Aldosteroonisisalduse suurenemine (mis põhjustab organismis vee ja soola peetust, millega kaasneb mitmesuguste veremineraalide tasakaaluhäire)
- Madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt siis, kui olete dehüdreeritud (olete liigselt kaotanud vett organismist) või teil esineb soolapuudus diureetilise ravi (vett väljutavad tabletid), vähese soolasisaldusega dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel
- Vere suurenenud kaaliumisisaldus
- Suhkurtõbi
- Aordi kitsenemine (aordistenoos)
- Südamega seostatav valu rinna piirkonnas ka rahuolekus või minimaalsel pingutusel (ebastabiilne stenokardia)
- Kui teil on viimase nelja nädala jooksul esinenud südameinfarkt

Enne Twynsta võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid;
 - aliskireen.
 Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres. Vt ka lõik „Twynsta’t ei tohi võtta“);
- kui olete eakas ja teie annust tuleb suurendada.

Enne kirurgilist operatsiooni või tuimastust teatage arstile, et võtate Twynsta’t.

Lapsed ja noorukid

Twynsta ei ole soovitatav lastele ja kuni 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Twynsta

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Arst võib vajalikuks pidada teiste ravimite annuse muutmist või rakendada teisi ettevaatusabinõusid. Mõnedel juhtudel peate võib-olla lõpetama mõne ravimi kasutamise. See käib eriti allpool loetletud ravimite kohta:

- liitiumi sisaldavad ravimid, millega ravitakse mõnda tüüpi depressiooni
- ravimid, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust veres, nagu kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid (teatavad vett väljutavad tabletid)
- angiotensiin II retseptori antagonistid
- AKE inhibiitorid või aliskireen (vt ka teavet allpool „Twynsta’t ei tohi võtta“ ning „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“)
- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape või ibuprofeen), hepariin, immunosuppressandid (nt tsüklosporiin või takroliimus) ja antibiootikum trimetoprim

- rifampitsiin, erütromütsiin, klaritromütsiin (antibiootikumid)
- naistepuna
- dantroleen (infusiooni teel manustatav ravim kehatemperatuuri tõsiste kõrvalekallete raviks)
- ravimid, mida kasutatakse teie immuunsüsteemi töö kohandamiseks (nt siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus)
- HIV/AIDS-i ravimid (nt ritonaviir) või seeninfektsioonide ravimid (nt ketokonasool)
- diltiaseem (südameravim)
- simvastatiin suure kolesteroolisisalduse raviks
- digoksiin

Nagu ka teiste vererõhku langetavate ravimitega, võib Twynsta toime väheneda, kui te kasutate samal ajal mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (nt atsetüülsalitsüülhapet või ibuprofeeni) või neerupealise koore hormone.

Twynsta võib tugevdada teiste vererõhku langetavate ravimite või vererõhku langetava potentsiaaliga ravimite (nt baklofeeni, amifostiini, neuroleptikumide või antidepressantide) vererõhku langetavat toimet.

Twynsta koos toidu ja joogiga

Alkohol võib süvendada vererõhu langust. Te võite täheldada seda peapööritusena püsti tõusmisel.

Kui te võtate Twynsta't, ärge tarbige greibimahla ja greipfruuti. Seda seetõttu, et greipfruut ja greibimahl võivad samaaegselt manustamisel amlodipiini biosaadavust suurendada, põhjustades Twynsta vererõhku langetava toime tugevnemist.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Te peate teatama arstile, kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Arst soovib tavaliselt Twynstaga ravi lõpetada, enne kui te rasestute või niipea, kui olete teada saanud, et olete rase, ning soovib teil Twynsta asemel võtta mõnda teist ravimit. Twynsta ei ole soovitatav varajase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta, kui rasedus on kestnud üle 3 kuu, kuna see võib põhjustada suurt kahju teie lapsele, kui ravimit on kasutatud pärast raseduse 3. kuud.

Imetamine

Amlodipiin eritub teadaolevalt väikestes kogustes rinnapiima.

Teatage oma arstile, kui te imetate või kavatsete hakata imetama. Twynsta ei ole soovitatav imetavatele emadele. Kui te soovite last imetada, võib arst määrata teile teise ravi – eriti, kui laps on vastsündinu või enneaegselt sündinu.

Enne mis tahes ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõnel inimesel võivad vererõhku langetava ravi ajal esineda sellised kõrvaltoimed nagu minestamine, unisus, peapööritus või vertiigo. Kui te täheldate endal neid kõrvaltoimeid, siis ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Twynsta sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 337,28 mg sorbitooli ühes tablettis.

Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et teie ei talu teatud suhkruid või teil on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Twynsta sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Twynsta't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks tablett ööpäevas. Püüdke võtta tablett iga päev samal kellaajal. Eemaldage Twynsta tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle sissevõtmist.

Te võite Twynsta't võtta kas koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb alla neelata koos vee või mõne muu mittealkohoolse joogiga.

Kui teie maks ei funktsioneerigi õigesti, siis tavaline annus ei tohi ületada ühte 40 mg / 5 mg või ühte 40 mg / 10 mg tabletti ööpäevas.

Kui te võtate Twynsta't rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju tablette, siis pöörduge otsekohe oma arsti, apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonna poole. Teil võib esineda madal vererõhk ja südame kiire löögisagedus. On teateid ka südame aeglase löögisageduse, pearingluse, neerutalitluse languse, sh neerupuudulikkuse, olulise ja pikaajalise madala vererõhu, sh šoki, ja surmajuhtumite kohta.

Kui te unustate Twynsta't võtta

Kui te olete unustanud annuse võtmata, siis võtke see niipea, kui see teile meenub, ning seejärel jätkake manustamist nagu varem. Kui te pole ühel päeval oma tabletti võtnud, siis võtke järgmisel päeval oma tavaline annus. **Ärge võtke** kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Twynsta võtmise

On oluline, et võtaksite Twynsta't iga päev, kuni arst otsustab teisiti. Kui teile tundub, et Twynsta toime on liiga tugev või liiga nõrk, siis pidage nõu arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ning vajada kohest meditsiinilist sekkumist

Kui te täheldate endal mõnda järgmistest sümptomitest, peate otsekohe arstiga konsulteerima:

Sepsis (sageli nimetatakse veremürgistuseks, mis on kogu organismi raskekujuline põletikuline reaktsioon vastusena infektsioonile, mis väljendub kõrge palaviku ja väga halva enesetundega), naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödeem). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st), kuid äärmiselt rasked, ning patsiendid peavad lõpetama selle ravimi võtmise ning konsulteerima kohe arstiga. Ravimata jätmisel võivad need kõrvaltoimed lõppeda surmaga. Sepsise esinemissageduse suurenemist on täheldatud ainult telmisartaaniga, kuid seda ei saa välistada ka Twynsta puhul.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

peapööritus, pahklude turse (ödeem)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

unisus, migreen, peavalu, torkimis- või tuimustunne labakätes ja -jalgades, vertiigo, südame löögisageduse vähenemine, südamepekslemine (tunnete oma südamelööke), madal vererõhk (hüpotensioon), pearinglus ülestõusmisel (ortostaatiline hüpotensioon), õhetus, köha, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, sügelus, liigesevalu, lihasekrampid, lihasevalu, erektsioonivõimetus, nõrkus, valu rindkeres, väsimus, paistetust (turse), maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

kusepõie infektsioon, kurbusetunne (depressioon), ärevus, unetus, minestamine, närvikahjustus labakätes või -jalgades, puuetundlikkuse vähenemine, maitsetundlikkuse häired, värisemine, oksendamine, igemete turse, ebamugavustunne kõhus, suukuivus, ekseem (naha kahjustus), naha punetus, lööve, seljavalu, jalgasäärte valu, öine urineerimisvajadus, halb (haiglane) enesetunne, kusihaepesisalduse suurenemine veres.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

progresseeruv kopsukoe armistumine (interstitsiaalne kopsuhaigus [interstitsiaalne kopsupõletik ja eosinofiilne kopsupõletik])

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud telmisartaani või amlodipiini komponentidega ning need võivad esineda ka Twynsta'ga.

Telmisartaan

Ainult telmisartaani kasutataval patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

kuseteede infektsioonid, ülemiste hingamisteede infektsioonid (nt kurguvalu, nina kõrvalurgete põletik, nohu), vere punaliblede vähesus (anemia), vere suur kaaliumisisaldus, õhupuudus, kõhupuhitus, rohke higistamine, neerukahjustus, sh ootamatu neerutalitluse lakkamine, kreatiniinisalduse suurenemine.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

teatavate vere valgeliblede vähesus (eosinofiilia), vereliistakute arvu vähesus (trombotsütopeenia), allergiline reaktsioon (nt lööve, sügelus, hingamisraskus, kähisev hingamine, näoturset või madal vererõhk), vere suhkruisisalduse vähenemine (suhkurtõvega patsientidel), nägemishäire, südame suur löögisagedus, seedehäired, ebanormaalne maksatalitus, nõgestõbi (urtikaaria), ravimlööve, kõõlustepõletik, gripitaoline haigus (nt lihasevalu, üldine halb enesetunne), hemoglobiinisalduse (verevalu) vähenemine, kreatiniinifosfokinaasi sisalduse suurenemine veres.

Enamik turuletulekujärgselt registreeritud ebanormaalse maksatalitluse / maksa häire juhte esines Jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

Amlodipiin

Ainult amlodipiini võtvatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

muutused sooletegevuses, kõhulahtisus, kõhukinnisus, nägemishäired, kahelinägemine, pahklude turse.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

meeleolu muutused, nägemishäire, helin kõrvus, hingamisraskus, aevastamine/nohu, juuste väljalangus, ebaharilik verevalumite ja veritsuste teke (vere punaliblede kahjustus), nahavärvi muutus, rohke higistamine, urineerimisraskus, suurenenud urineerimisvajadus (eriti öine), rinnanäärmete suurenemine meestel, valu, kehakaalu tõus, kehakaalu langus.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1 000-st):

segasus.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

vere valgeliblede arvu vähesus (leukopeenia), vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), allergiline reaktsioon (nt lööve, sügelus, hingamisraskus, kähisev hingamine, näoturse või madal vererõhk), vere liigne suhkrusisaldus, üksikjuhtudel kontrollimatud tõmblevad või vappuvad liigutused, südameinfarkt, ebaregulaarsed südamelöögid, veresoontepõletik, kõhunäärmpõletik, mao limaskesta põletik (gastriit), maksapõletik, naha kollasus (kollatõbi), maksaensüümide aktiivsuse suurenemine koos kollasusega, turse kiire teke nahal ja limaskestadel (angioödeem), rasked nahareaktsioonid, nõgestõbi (urtikaaria), rasked allergilised reaktsioonid naha ja limaskestade villilise lööbega (eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom), naha suurenenud päikesetundlikkus, suurenenud lihasepinge.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

rasked allergilised reaktsioonid naha ja limaskestade villilise lööbega (naha toksiline nekrolüüs).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Twynsta't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult. Eemaldage Twynsta tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle sissevõtmist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave**Mida Twynsta sisaldab**

- Toimeained on telmisartaan ja amlodipiin.
Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).
- Teised koostisosad on kolloidne veevaba ränidioksiid, briljantsinine FCF (E133), must raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), magneesiumstearaat, maisitärklis, meglumiin, mikrokristalne tselluloos, povidoon K25, maisitärklisest valmistatud eelželatiniseeritud tärklis, naatriumhüdrosiid (vt lõik 2), sorbitool (E420) (vt lõik 2).

Kuidas Twynsta välja näeb ja pakendi sisu

Twynsta 80 mg / 10 mg tabletid on sinised ja valged ovaalse kujuga kahekihilised, ligikaudu 16 mm pikkused tabletid, mille valgele kihile on graveeritud toote kood A4 ja firma logo.

Twynsta on müügil karbis, mis sisaldab 14, 28, 56, 98 tabletti alumiinium/alumiinium blisterpakendites või mis sisaldab 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletti alumiinium/alumiiniumperforeeritud ühikannuse blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

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

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

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

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

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

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.