

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 40 mg/5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadržava 40 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadržava 168,64 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Dvoslojna plavo-bijela tableta ovalnog oblika, s utisnutom oznakom proizvoda A1 i logom tvrtke na bijelom sloju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije kod odraslih osoba:

Dodatna terapija

Twynsta 40 mg/5 mg je indicirana u liječenju odraslih osoba kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka monoterapijom amlodipinom od 5 mg.

Zamjenska terapija

Odrasli bolesnici koji primaju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete mogu, umjesto toga, uzimati Twynsta tablete koje sadrže jednake doze komponenti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza ovog lijeka je jedna tableta dnevno.

Maksimalna preporučena doza je jedna tableta od 80 mg telmisartana/10 mg amlodipina dnevno. Ovaj lijek je indiciran za dugotrajno liječenje.

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer kod pojedinih bolesnika može doći do povećane bioraspoloživosti koja rezultira povećanim učinkom snižavanja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5).

Dodatna terapija

Twynstu 40 mg/5 mg mogu primjenjivati bolesnici kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka monoterapijom amlodipinom od 5 mg.

Preporučuje se titracija pojedinačnih doza obje komponente (tj. amlodipina i telmisartana) prije prijelaza na fiksnu kombinaciju. U klinički prikladnim slučajevima, može se razmotriti izravan prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Bolesnici liječeni s 10 mg amlodipina, koji imaju nuspojave koje ograničavaju dozu, kao što je edem, mogu se prebaciti na Twynsta 40 mg/5 mg tablete jedanput dnevno, snižavajući dozu amlodipina bez smanjenja ukupnog očekivanog antihipertenzivnog učinka.

Zamjenska terapija

Bolesnici koji primjenjuju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete mogu, umjesto toga, uzimati tablete Twynsta koje sadrže jednake doze komponenti u jednoj tableti jedanput dnevno.

Starije osobe (> 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike. Dostupno je malo podataka za vrlo stare bolesnike.

Oštećenje bubrega

Ograničeno iskustvo dostupno je za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega ili bolesnike na hemodijalizi. Kod takvih bolesnika preporučuje se oprez u primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin, s obzirom da se niti amlodipin niti telmisartan ne uklanjaju dijalizom (također vidjeti dio 4.4).

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

Twynsta je kontraindicirana kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, kombinaciju telmisartan/amlodipin treba primjenjivati s oprezom. Doza telmisartana ne smije prelaziti 40 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kombinacije telmisartan/amlodipin u djece u dobi ispod 18 godina starosti nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Twynsta se može uzimati sa ili bez hrane. Preporučuje se uzimati Twynstu s malo tekućine.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, na derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Bilijarna opstrukcija i teško oštećenje jetre
- Šok (uključujući kardiogeni šok)
- Opstrukcija izlaznog dijela lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- Hemodinamički nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda

Istodobna primjena kombinacije telmisartan/amlodipin s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća

Liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se ne smije započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se produljeno liječenje antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju nastaviti liječenje pogodnim drugim antihipertenzivima koji imaju utvrđen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se mora odmah prekinuti, i ako je potrebno, nastaviti liječenje prikladnim drugim lijekom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje jetre

Telmisartan se uglavnom eliminira putem žuči. Kod bolesnika s bilijarnom opstrukcijom ili insuficijencijom jetre može se očekivati smanjen klirens. Nadalje, kao i uz sve antagoniste kalcija, poluvijek amlodipina je produljen kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, a preporuke za doziranje nisu utvrđene. Stoga je potreban oprez u primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin kod takvih bolesnika.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS).

Oštećenje bubrega i presađivanje bubrega

Kada se kombinacija telmisartan/amlodipin primjenjuje kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se povremeno praćenje serumskih vrijednosti kalija i kreatinina. Ne postoji iskustvo u pogledu primjene kombinacije telmisartan/amlodipin kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Telmisartan i amlodipin se ne uklanjaju dijalizom.

Intravaskularna hipovolemija

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, može se pojaviti kod bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija, zbog npr. snažne diuretske terapije, restrikcije soli u prehrani, proljeva, ili povraćanja. Ovakva stanja moraju biti korigirana prije početka primjene telmisartana. Ako dođe do pojave hipotenzije uz kombinaciju telmisartan/amlodipin, bolesnika treba staviti u ležeći/supinacijski položaj i, prema potrebi, dati intravensku infuziju obične fiziološke otopine. Liječenje se može nastaviti nakon stabilizacije krvnog tlaka.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Ostala stanja sa stimulacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron

Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega većinom ovise o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili podležećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom, ili, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena telmisartana.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je osobit oprez kod bolesnika koji pate od aortne ili mitralne stenoze, ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Nestabilna angina pectoris, akutni infarkt miokarda

Ne postoje podaci koji idu u prilog primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin u nestabilnoj angini pectoris te tijekom ili u roku 1 mjeseca nakon infarkta miokarda.

Zatajenje srca

U dugotrajnoj, placebo kontroliranoj studiji (PRAISE-2) s amlodipinom na bolesnicima sa zatajenjem srca neishemijskog porijekla NYHA grupa III i IV, amlodipin je bio povezan s većim brojem prijava plućnog edema usprkos neznačajnoj razlici u incidenciji pogoršanja zatajenja srca u usporedbi s placebo (vidjeti dio 5.1).

Dijabetičari koji se liječe inzulinom ili antidijabeticima

U ovoj skupini bolesnika može doći do pojave hipoglikemije tijekom liječenja telmisartanom. Stoga je kod ovih bolesnika potrebno razmoriti odgovarajuće praćenje glukoze u krvi; može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada je indicirano.

Hiperkalijemija

Primjena lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron može izazvati hiperkalijemiju. Kod starijih osoba, bolesnika s insuficijencijom bubrega, dijabetičara, osoba koje se istodobno liječe drugim lijekovima koji mogu povisiti vrijednosti kalija, i/ili bolesnika s interkurentnim događajima, hiperkalijemija može biti fatalna.

Prije razmatranja istodobne primjene lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron potrebno je ocijeniti omjer koristi i rizika.

Glavni rizični faktori za hiperkalijemiju koje je potrebno razmotriti su:

- dijabetes melitus, oštećenje bubrega, dob (> 70 godina)
- kombinacija s jednim ili više drugih lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron i/ili nadomjescima kalija. Lijekovi ili terapijske skupine lijekova koji mogu dovesti do hiperkalijemije su zamjena za soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i, uključujući selektivne COX-2 inhibitore), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ili takrolimus) i trimetoprim.
- interkurentni događaji, osobito dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolička acidoza, pogoršanje bubrežne funkcije, iznenadno pogoršanje stanja bubrega (npr. infektivne bolesti), liza stanica (npr. akutna ishemija uda, rabdomioliza, produljena trauma).

Potrebno je pratiti vrijednosti kalija u serumu u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži 168,64 mg sorbitola u jednoj tableti.

Ostalo

Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, prekomjerno sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemičnom kardiopatijom ili ishemičnom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu primijećene interakcije između dviju komponenti ove fiksne kombinacije u kliničkim studijama.

Interakcije koje su česte uz ovu kombinaciju

Ispitivanja interakcija lijekova nisu provedena.

Što je potrebno imati na umu pri istodobnoj primjeni

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Učinak snižavanja krvnog tlaka kombinacije telmisartan/amlodipin se može povećati istodobnom primjenom drugih antihipertenzivnih lijekova.

Lijekovi s potencijalnim učinkom snižavanja krvnog tlaka

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava, može se očekivati da sljedeći lijekovi mogu potencirati hipotenzivni učinak svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući ovaj lijek, npr. baklofen, amifostin,

neuroleptici, ili antidepresivi. Nadalje, ortostatska hipotenzija se može pogoršati uzimanjem alkohola.

Kortikosteroidi (sistemski put primjene)
Smanjenje anitihipertenzivnog učinka.

Interakcije povezane s telmisartanom

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Diuretici koji štede kalij ili nadomjesci kalija

Antagonisti receptora angiotenzina II, kao što je telmisartan, smanjuju gubitak kalija induciran diureticima. Diuretici koji štede kalij, npr. spirinolakton, eplerenon, triamteren, ili amilorid, nadomjesci kalija, ili zamjenske soli koje sadrže kalij mogu dovesti do značajnog povećanja kalija u serumu. Ako je indicirana istodobna primjena zbog prijavljene hipokalijemije, oni se primjenjuju s oprezom i uz često praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Litij

Tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze i s antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući telmisartan, prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracije litija u serumu i toksičnost. Ako se primjena kombinacije dokaže potrebnom, preporučuje se pažljivo praćenje vrijednosti litija u serumu.

Drugi antihipertenzivni lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS)

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1)

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu smanjiti antihipertenzivan učinak antagonista receptora angiotenzina II. Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom), istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je obično reverzibilno. Stoga se kombinacija treba primjenjivati s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati, treba razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije i povremeno nakon toga.

Ramipril

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do porasta od najviše 2,5 puta u AUC_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj ovog opažanja nije poznat.

Istodobna primjena koja se može razmotriti

Digoksin

Kada je telmisartan bio istodobno primjenjivan s digoksinom, primijećena su povećanja medijana vršnih koncentracija digoksina u plazmi (49 %) i koncentracija na kraju dozirnog intervala (20 %). Prilikom početka, prilagodbe i prekida liječenja, potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

Interakcije povezane s amlodipinom

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

CYP3A4 inhibitori

Uz istodobnu primjenu s CYP3A4 inhibitorom, eritromicinom, kod mladih osoba te diltiazema kod starijih osoba, koncentracije amlodipina u plazmi povećale su se za 22 %, odnosno 50 %. Međutim, klinički značaj ovog otkrića je neizvjestan. Ne može se isključiti da snažni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mogu povećati koncentracije amlodipina u plazmi u većoj mjeri nego diltiazem. Potreban je oprez u primjeni amlodipina istovremeno s CYP3A4 inhibitorima. Međutim, nisu prijavljene nuspojave koje se mogu pripisati takvim interakcijama.

CYP3A4 induktori

Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može varirati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, gospina trava).

Grejp i sok od grejpa

Istodobna primjena 240 ml soka od grejpa s jednostrukom oralnom dozom od 10 mg amlodipina na 20 zdravih dobrovoljaca nije pokazala značajan učinak na farmakokinetička svojstva amlodipina. Istodobna primjena amlodipina i grejpa ili soka od grejpa se još uvijek ne preporučuje kod bolesnika jer se bioraspoloživost amlodipina u nekim slučajevima može povećati te može rezultirati povećanjem hipotenzivnog učinka.

Istodobna primjena koja se može razmotriti

Takrolimus

Postoji rizik od povišenih vrijednosti takrolimusa u krvi kada se uzima istodobno s amlodipinom. Međutim, farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razumljiv. U cilju izbjegavanja toksičnosti takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika koji se liječe takrolimusom zahtijeva praćenje vrijednosti takrolimusa u krvi kao i, u odgovarajućem slučaju, prilagodbu doze takrolimusa.

Ciklosporin

Nisu provedena ispitivanja interakcija s ciklosporinom i amlodipinom u zdravih dobrovoljaca ili u drugim populacijama, uz iznimku bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je primijećeno varijabilno povećanje koncentracija ciklosporina na kraju dozirnog intervala (prosjeak 0 % - 40 %). Potrebno je razmotriti praćenje vrijednosti ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji primjenjuju amlodipin te im se, prema potrebi, treba sniziti doza ciklosporina.

Simvastatin

Istodobna primjena višestrukih doza amlodipina i simvastatina od 80 mg rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu do 77 % u usporedbi s monoterapijom simvastatina. Stoga, doza simvastatina za bolesnike na amlodipinu mora biti ograničena na 20 mg dnevno.

Drugi

Amlodipin se sigurno primjenjuje uz digoksin, varfarin, atorvastatin, sildenafil, antacidne lijekove (aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid, simetikon), cimetidin, antibiotike i oralne hipoglikemijske lijekove. Kada su se amlodipin i sildenafil primjenjivali u kombinaciji, svaki lijek je zasebno imao svoj vlastiti učinak snižavanja krvnog tlaka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin u trudnoći. Nisu provedene studije reproduktivne toksičnosti s kombinacijom telmisartan/amlodipin na životinjama.

Telmisartan

Primjena antagonista receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Ispitivanja telmisartana na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki podaci o povećanom teratogenom riziku nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu konačni; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku nakon izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II, mogu postojati slični rizici uz ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koji planiraju trudnoću moraju prijeći na pogodno zamjensko liječenje antihipertenzivima sa sigurnim profilom primjene u trudnoći. Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se mora odmah prekinuti, te ako je potrebno početi s zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost antagonistu receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramniji, usporenje osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ukoliko dođe do izlaganja antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja nadalje, preporučuje se ultrazvučna kontrola bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II se moraju pažljivo promatrati radi moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Amlodipin

Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća ne ukazuju da amlodipin ili drugi antagonisti kalcijevih receptora imaju štetan učinak na zdravlje fetusa. Međutim, može postojati rizik od produljenog porođaja.

Dojenje

Amlodipin se u ljudi izlučuje u majčino mlijeko. Udio majčine doze koju primi dojenče procijenjen je na interkvartilni raspon od 3 do 7 %, uz maksimalnu vrijednost od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat.

Zbog nedostupnih informacija o primjeni telmisartana tijekom dojenja, kombinacija telmisartan/amlodipin se ne preporučuje, već se preporučuje zamjensko liječenje sa sigurnim profilom primjene tijekom dojenja, osobito u dojenju novorođenčadi ili prijevremeno rođene djece.

Plodnost

Nisu dostupni podaci iz kontroliranih kliničkih studija s fiksnom kombinacijom niti s individualnim komponentama.

Zasebne studije reproduktivne toksičnosti s kombinacijom telmisartana i amlodipina nisu provedene.

U pretkliničkim studijama, nije uočen učinak telmisartana na mušku i ženku plodnost.

Slično tome, nisu prijavljeni učinci amlodipina na mušku i žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

Reverzibilne biokemijske promjene glave spermija koje mogu poremetiti oplodnju su primijećene za blokatore kalcijevih kanala u pretkliničkim i *in vitro* studijama. Nije utvrđen klinički značaj.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ovaj lijek umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Potrebno je upozoriti bolesnike na mogućnost nuspojava, kao što su sinkopa, somnolencija, omaglica, ili vrtoglavica tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8). Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja automobilom ili strojem. Ako bolesnici imaju ove nuspojave, moraju izbjegavati potencijalno rizične radnje kao što su upravljanje vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Pregled profila sigurnosti

Najčešće nuspojave uključuju omaglicu i periferni edem. Rijetko može doći do pojave ozbiljne sinkope (manje od 1 slučaja na 1000 bolesnika).

Nuspojave koje su prethodno bile prijavljene uz jednu od pojedinih komponenti (telmisartan ili amlodipin) također predstavljaju potencijalne nuspojave uz Twynstu, čak iako nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Tabelarni prikaz nuspojava

Sigurnost i podnošljivost Twynste su ocjenjivane u pet kontroliranih kliničkih studija na više od 3500 bolesnika, od kojih je preko 2500 primalo telmisartan u kombinaciji s amlodipinom.

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti uz uporabu sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nije poznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<i>Infekcije i infestacije</i>			
Manje često		infekcije gornjeg dišnog sustava uključujući faringitis i sinusitits, infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis	
Rijetko	cistitis	sepsa uključujući smrtni ishod ¹	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>			
Manje često		anemija	
Rijetko		trombocitopenija, eozinofilija	
Vrlo rijetko			leukocitopenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>			
Rijetko		preosjetljivost, anafilaktička reakcija	
Vrlo rijetko			preosjetljivost

<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			
Manje često		hiperkalijemija	
Rijetko		hipoglikemija (u dijabetičara)	
Vrlo rijetko			hiperglikemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>			
Manje često			promjene raspoloženja
Rijetko	depresija, anksioznost, nesanica		konfuzija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>			
Često	omaglica		
Manje često	somnolencija, migrena, glavobolja, paraestezijska		
Rijetko	sinkopa, periferna neuropatija, hipoestezijska, disgeuzijska, tremor		
Vrlo rijetko			ekstrapiramidalni sindrom
<i>Poremećaji oka</i>			
Manje često			oštećenje vida
Rijetko		poremećaj vida	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			
Manje često	vrtočlavinica		tinitus
<i>Srčani poremećaji</i>			
Manje često	bradikardija, palpitacije		
Rijetko		tahikardija	
Vrlo rijetko			infarkt miokarda, aritmija, ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija
<i>Krvožilni poremećaji</i>			
Manje često	hipotenzija, ortostatska		

	hipotenzija, crvenilo praćeno osjećajem vrućine		
Vrlo rijetko			vaskulitis
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>			
Manje često	kašalj	dispneja	dispneja, rinitis
Vrlo rijetko	intersticijska bolest pluća ³		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>			
Manje često	abdominalna bol, proljev, mućnina	flatulencija	promjene uobićajenog rada crijeva
Rijetko	povraćanje, hipertrofija desni, dispepsija, suhoća usta	nelagoda u želucu	
Vrlo rijetko			pankreatitis, gastritis
<i>Poremećaji jetre i žući</i>			
Rijetko		poremećena jetrena funkcija, poremećaj jetre ²	
Vrlo rijetko			hepatitis, žutica, povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom uvijek uz kolestazu)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
Manje često	pruritus	hiperhidroza	alopecija, purpura, diskoloracija kože, hiperhidroza
Rijetko	ekcem, eritem, osip	angioedem (sa smrtnim ishodom), izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksićnim učinkom lijeka, urtikarija	
Vrlo rijetko			angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom,

			fotosenzibilnost
Nepoznato			toksična epidermalna nekroliza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>			
Manje često	artralgija, spazam mišića (grčevi u nogama), mialgija		
Rijetko	bol u leđima, bol u udovima (bol u nogama)	bol u tetivama (simptomi slični tendinitisu)	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>			
Manje često		oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega	poremećaj mokrenja, polakizurija
Rijetko	nokturija		
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>			
Manje često	erektilna disfunkcija		ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>			
Često	periferni edem		
Manje često	astenija, bol u prsima, umor, edem		bol
Rijetko	malaksalost	bolest nalik gripi	
<i>Pretrage</i>			
Manje često	povišene vrijednosti jetrenih enzima	povišene vrijednosti kreatinina u krvi	povećana tjelesna težina, smanjena tjelesna težina
Rijetko	povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi, snižene vrijednosti hemoglobina	

¹: događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom

²: većina slučajeva poremećene jetrene funkcije/poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom se javilo kod japanskih bolesnika. Japanski bolesnici će vjerojatno češće imati ove nuspojave u odnosu na ostale bolesnike.

³: slučajevi intersticijske bolesti pluća (uglavnom intersticijska upala pluća i eozinofilna upala pluća) su prijavljeni uz telmisartan iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V***.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Očekuje se da znakovi i simptomi predoziranja odgovaraju prekomjernim farmakološkim učincima. Kao najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom očekuju se hipotenzija i tahikardija; također su prijavljeni bradikardija, omaglica, povišeni kreatinin u serumu i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje amlodipinom može rezultirati prekomjernom perifernom vazodilatacijom i mogućom refleksnom tahikardijom. Prijavljena je izražena i vjerojatno produljena sistemska hipotenzija, uključujući i šok sa smrtnim ishodom.

Liječenje

Bolesnika se mora pažljivo nadzirati, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Liječenje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja, i telmisartanom i amlodipinom.

Serumski elektroliti i kreatinin moraju se često pratiti. Ako dođe do pojave hipotenzije, bolesnika treba staviti u ležeci položaj s podignutim donjim ekstremitetima, uz brzu nadoknadu volumena i soli. Potrebno je suportivno liječenje. Intravenski kalcijev glukonat može imati pozitivne učinke u prekidanju učinaka blokade kalcijevih kanala. Telmisartan i amlodipin se ne uklanjaju hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin, antagonisti angiotenzina II i blokatori kalcijevih kanala; ATK oznaka: C09DB04.

Twynsta kombinira dvije antihipertenzivne tvari s komplementarnim mehanizmima za kontrolu krvnog tlaka kod bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: antagonist receptora angiotenzina II, telmisartan i dihidropiridinski blokator kalcijevih kanala, amlodipin.

Kombinacija ovih tvari ima dodatan antihipertenzivni učinak, snižujući krvni tlak u većoj mjeri nego svaka od komponenti zasebno.

Primjena Twynste jedanput dnevno dovodi do učinkovitog i stalnog sniženja krvnog tlaka tijekom 24-satnog terapijskog raspona doziranja.

Telmisartan

Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tipa AT₁).

Telmisartan istiskuje angiotenzin II s vrlo visokim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT₁ receptorskom podtipu, koji je odgovoran za poznato djelovanje angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT₁ receptoru. Telmisartan se selektivno veže na AT₁ receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT₂ i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, a niti učinak njihove moguće pretjerane stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi smanjuju se telmisartanom. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira angiotenzin konvertirajući enzim (kininaza II), enzim koji također razgrađuje bradikinin. Stoga se ne očekuju nuspojave posredovane bradikininom.

Kod ljudi, doza od 80 mg telmisartana gotovo potpuno inhibira povišenje krvnog tlaka izazvano angiotenzinom II. Inhibicijski učinak se održava tijekom 24 sata, a može se još uvijek izmjeriti do 48 sati.

Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivni učinak postupno postaje vidljiv u roku 3 sata. Maksimalno sniženje krvnog tlaka općenito se postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja te se održava tijekom duljeg razdoblja liječenja.

Prema ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka, antihipertenzivni učinak se zadržava konstantno tijekom 24 sata od doziranja, te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze. Ovo je potvrđeno odnosom minimalnih i maksimalnih vrijednosti stalno iznad 80 %, a koje su zabilježene nakon doza od 40 i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Postoji očigledan trend odnosa doze s vremenom potrebnim za oporavak početne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka. U vezi s tim, podaci koji se tiču dijastoličkog krvnog tlaka nisu dosljedni.

Kod bolesnika s hipertenzijom, telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na puls. Utjecaj diuretskog i natriuretskog djelovanja lijeka na njegov hipotenzivni učinak još nije definiran. Antihipertenzivni učinak telmisartana usporediv je s antihipertenzivnim učinkom drugih skupina antihipertenziva (pokazalo se u kliničkim ispitivanjima usporedbe telmisartana s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom nekoliko dana, bez dokaza o povratnoj hipertenziji.

Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih koji su liječeni inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze u kliničkim ispitivanjima u kojima se izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar boje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor ulaska (dotoka) kalcijevih iona dihidropiridinske skupine (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona), i inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatke mišićne krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom relaksirajućem učinku na glatke mišićne krvnih žila, čime se smanjuje periferni otpor u krvnim žilama i krvni tlak. Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin veže na dihidropiridinska i nedihidropiridinska vezna mjesta. Amlodipin je relativno selektivan za krvne žile, s većim učinkom na glatke mišićne stanice krvnih žila nego na stanice srčanog mišića.

Kod bolesnika s hipertenzijom, doziranje jedanput dnevno osigurava klinički značajno sniženje

krvnog tlaka u ležećem i uspravnom položaju, tijekom 24 satnog razdoblja. Zbog polaganog nastupa djelovanja terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

Kod hipertenzivnih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežnog vaskularnog otpora i porastom brzine glomerularne filtracije te učinkovitim protokom plazme kroz bubrežni bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Amlodipin nije povezan sa štetnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Primjena kod bolesnika sa zatajenjem srca

Hemodinamička ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja temeljena na tjelesnoj aktivnosti bolesnika sa srčanim zatajenjem NYHA klase II-IV pokazala su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje na osnovu mjerenja podnošenja tjelesnih aktivnosti, istisne frakcije lijeve klijetke te kliničkih simptoma.

Placebom kontrolirano ispitivanje (PRAISE) u kojem su ocjenjivani bolesnici sa srčanim zatajenjem NYHA klase III-IV i koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore pokazalo je da amlodipin ne dovodi do povećanog rizika od smrtnosti ili kombinacije mortaliteta i pobola u bolesnika sa zatajenjem srca.

U dugotrajnoj, placebom kontroliranoj studiji praćenja (PRAISE-2) amlodipina kod bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji ukazuje na ishemijsku bolest u podlozi, na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U istoj skupini amlodipin je bio povezan s povećanim brojem slučajeva plućnog edema unatoč činjenici da nije opažena značajna razlika u incidenciji zatajenja srca u usporedbi s placebom.

Telmisartan/Amlodipin

U 8-tjednoj, multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, placebom kontroliranoj, faktorijalnoj studiji na paralelnim skupinama na 1461 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom (prosječni dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju ≥ 95 i ≤ 119 mmHg), liječenje svakom od kombiniranih doza Twynste rezultiralo je značajno većim sniženjem dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka te višom stopom kontrole u usporedbi s relevantnim monoterapijskim komponentama.

Twynsta je, ovisno o rasponu doza, pokazala sniženje sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od -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) i -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Sniženje dijastoličkog krvnog tlaka < 90 mmHg bilo je postignuto kod 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % bolesnika, po istom redoslijedu. Vrijednosti su prilagođene prema početnoj vrijednosti i zemlji.

Antihipertenzivni učinak postignut je u većini slučajeva 2 tjedna nakon početka liječenja. U podskupini od 1050 bolesnika s umjerenom do teškom hipertenzijom (DKT ≥ 100 mmHg) 32,7-51,8 % je reagiralo dostatno na monoterapiju, bilo telmisartanom ili amlodipinom. Primijećene prosječne promjene sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka uz kombiniranu terapiju s amlodipinom 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg s 40 mg/5 mg; -22,5/19,1 mmHg uz 80 mg/5 mg) bile su usporedive ili veće od onih primijećenih uz amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) te povezane sa značajno nižom učestalošću edema (1,4 % uz 40 mg/5 mg; 0,5 % uz 80 mg/5 mg; 17,6 % uz amlodipin 10 mg).

Automatizirana ambulantna praćenja krvnog tlaka, izvedena u podskupini od 562 bolesnika, potvrdila su kliničke rezultate o dosljednom sniženju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka tijekom 24-satnog razdoblja

U daljnjoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, aktivno kontroliranoj studiji na paralelnim skupinama, ukupno je 1 097 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 5 mg primalo Twynstu (40 mg/5 mg ili 80 mg/5 mg) ili samo amlodipin (5 mg ili 10 mg). Nakon 8 tjedana liječenja, svaka od kombinacija bila je statistički superiorna u odnosu na obje monoterapijske doze amlodipina u snižavanju sistoličkog i dijastoličkog

krvnog tlaka (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg uz 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg u odnosu na -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg uz amlodipin 5 mg i 10 mg, a postignuta je viša stopa kontrole dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s relevantnim monoterapijama (56,7 %, 63,8 % uz 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg u odnosu na 42 %, 56,7 % uz amlodipin 5 mg i 10 mg). Stopa edema bila je značajno niža uz 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg u usporedbi s amlodipinom 10 mg (4,4 % u odnosu na 24,9 %).

U drugoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, aktivno kontroliranoj studiji na paralelnim skupinama, ukupno 947 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 10 mg primalo je Twynstu (40 mg/10 mg ili 80 mg/10 mg) ili samo amlodipin (10 mg). Nakon 8 tjedana liječenja, sva kombinirana liječenja bila su statistički značajno superiorna monoterapiji amlodipinom u sniženju dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg uz 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg u odnosu na -7,4/-6,5 mmHg uz amlodipin 10 mg), te je postignuta viša stopa normalizacije dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s monoterapijom (63,7 %, 66,5 % uz 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg u odnosu na 51,1 % uz amlodipin 10 mg).

U dvjema podudarnim, otvorenim, dugotrajnim studijama praćenja, provedenim tijekom daljnjih 6 mjeseci, učinak Twynste bio je održavan tijekom razdoblja ispitivanja. Nadalje, pokazano je da neki bolesnici koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani uz Twynstu 40 mg/10 mg, podizanjem doze na Twynsta 80mg/10 mg imaju dodatno sniženje krvnog tlaka.

Ukupna incidencija nuspojava uz Twynstu u kliničkim ispitivanjima je bila niska, samo 12,7 % bolesnika koji su liječeni Twynstom je imalo nuspojave. Najčešće nuspojave bile su periferni edem i omaglica, vidjeti također dio 4.8. Prijavljene nuspojave odgovarale su onima koje su predviđene sigurnosnim profilima komponenata telmisartana i amlodipina. Nisu primijećene nove ili teže nuspojave. Bilo je konstatno manje edema (periferni edem, generalizirani edem i edem) kod bolesnika koji su primali Twynstu u usporedbi s bolesnicima koji su primali amlodipin 10 mg. U ispitivanju s faktorijalnim dizajnom, stope edema bile su 1,3 % uz Twynstu 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg, te 8,8 % uz Twynstu 40 mg/10 mg i 80 mg/10 mg, kao i 18,4 % uz amlodipin 10 mg. Kod bolesnika kod kojih nije postignuta kontrola amlodipinom 5 mg, stopa edema bila je 4,4 % za 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg, te 24,9 % za amlodipin 10 mg.

Antihipertenzivni učinak Twynste bio je sličan, bez obzira na dob i spol, te je bio sličan kod bolesnika sa i bez dijabetesa.

Twynsta nije ispitivana niti na jednoj drugoj skupini bolesnika osim bolesnika sa hipertenzijom. Telmisartan je ispitivan u velikoj studiji ishoda na 25 620 ispitanika s visokim kardiovaskularnim rizikom (ONTARGET). Amlodipin je ispitivan na bolesnicima s kroničnom stabilnom anginom, vazospastičnom anginom i angiografski potvrđenom koronarnom bolešću.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Twynsta u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika fiksne kombinacije

Brzina i opseg apsorpcije Twynste su ekvivalentni bioraspoloživosti telmisartana i amlodipina kada se primjenjuju zasebno.

Apsorpcija

Apsorpcija telmisartana je vrlo brza, iako apsorbirana količina varira. Prosječna apsolutna bioraspoloživost telmisartana je oko 50 %. Kada se telmisartan uzima s hranom, smanjenje u površini pod krivuljom (AUC_{0-∞}) telmisartana varira od približno 6 % (doza od 40 mg) do približno 19 % (doza od 160 mg). 3 sata nakon primjene, koncentracije u plazmi su slične, bez obzira je li telmisartan primjenjivan sa ili bez hrane.

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira s maksimalnim vrijednostima u krvi između 6-12 sati nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost je procijenjena na između 64 i 80 %. Hrana ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Telmisartan se u velikoj mjeri veže na proteine plazme (> 99,5 %), uglavnom albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein. Prosječni prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) je približno 500 l.

Volumen distribucije amlodipina je oko 21 l/kg. *In vitro* studije su pokazale da se oko 97,5 % amlodipina u cirkulaciji veže na proteine plazme kod hipertenzivnih bolesnika.

Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom izvorne tvari na glukuronid. Nije pokazana farmakološka aktivnost za konjugat.

Amlodipin se u velikoj mjeri (oko 90 %) metabolizira u jetri u neaktivne metabolite.

Eliminacija

Telmisartan je karakteriziran bieksponecijalnom eliminacijskom farmakokinetikom, s terminalnim poluvijekom eliminacije od > 20 sati. Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}), i u manjoj mjeri površina ispod krivulje-vrijeme (AUC) povećavaju se disproporcionalno s dozom. Ne postoje dokazi klinički relevantnog nakupljanja telmisartana uzetog u preporučenoj dozi. Koncentracije u plazmi bile su više kod žena nego kod muškaraca, bez relevantnog utjecaja na djelotvornost.

Nakon peroralne (i intravenske) primjene telmisartan se gotovo isključivo izlučivao fecesom, uglavnom u nepromijenjenom obliku. Kumulativna urinarna ekskrecija je < 1 % doze. Ukupni plazmatski klirens (Cl_{tot}) je visok (približno 1 000 ml/min) u usporedbi s protokom krvi u jetri (oko 1 500 ml/min).

Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna, s terminalnim poluvijekom eliminacije od oko 30 do 50 sati uz jednokratno dnevno doziranje. Vrijednosti u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže postiže se nakon stalne primjene od 7-8 dana. Deset posto originalnog amlodipina i 60 % metabolita amlodipina se izlučuje putem urina.

Linearnost/nelinearnost

Ne smatra se da malo smanjenje AUC-a za telmisartan dovodi do smanjenog terapijskog učinka. Ne postoji linearan odnos između doza i vrijednosti u plazmi. C_{max} i, u manjoj mjeri, AUC se disproporcionalno povećavaju pri dozama iznad 40 mg.

Amlodipin pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Pedijatrijska populacija (dob ispod 18 godina starosti)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju.

Spol

Primijećene su razlike koncentracija telmisartana u plazmi, tako što su C_{max} i AUC oko 3 odnosno 2 puta veći, kod žena u usporedbi s muškarcima.

Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između mladih i starijih bolesnika.

Vrijeme do postizanja maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi je slično kod starijih i mlađih ispitanika. Kod starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina što uzrokuje povećanje AUC-a i poluvremena eliminacije.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s blagim do umjerenim i teškim oštećenjem bubrega primijećeno je udvostručenje koncentracija telmisartana u plazmi. Međutim, niže koncentracije u plazmi primijećene su kod bolesnika s insuficijencijom bubrega podvrgnutih dijalizi. Telmisartan se uveliko veže za proteine plazme kod osoba s insuficijencijom bubrega, te se ne može ukloniti dijalizom. Poluvijek eliminacije nije promijenjen kod bolesnika s oštećenjem bubrega. Farmakokinetika amlodipina ne utječe značajno na oštećenje bubrega.

Oštećenje jetre

Farmakokinetička ispitivanja bolesnika s oštećenjem jetre pokazala su povećanje apsolutne bioraspoloživosti telmisartana do gotovo 100 %. Poluvijek eliminacije telmisartana ostalo je nepromijenjen kod bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, s rezultirajućim porastom u AUC od oko 40-60 %.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

S obzirom da se neklinički profili toksičnosti telmisartana i amlodipina ne preklapaju, nije se očekivalo pogoršanje toksičnosti za kombinaciju. Ovo je potvrđeno u subkroničnoj (13-tjednoj) toksikološkoj studiji na štakorima, u kojoj su bile ispitivane razine doza od 3,2/0,8, 10/2,5 i 40/10 mg/kg telmisartana i amlodipina.

Pretklinički podaci dostupni za komponente ove fiksne kombinacije su prijavljeni u nastavku.

Telmisartan

U pretkliničkim studijama sigurnosti, doze čija je izloženost usporediva s onom dozom unutar kliničkog terapijskog raspona izazvale su smanjene parametre crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i promjene u renalnoj hemodinamici (povišeni dušik iz ureje i kreatinin u krvi), kao i porast kalija u serumu kod normotenzivnih životinja. Kod pasa su primijećene renalna tubularna dilatacija i atrofija. Također su primijećene ozljede želučane sluznice (erozija, ulkusi, ili upala) kod štakora i pasa. Ove farmakološki posredovane nuspojave, poznate iz pretkliničkih studija i uz inhibitore enzima angiotenzin-konvertaze i uz antagoniste angiotenzina II, spriječene su oralnim nadomjescima soli. Kod obje vrste zabilježene su povišena aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija renalnih jukstaglomerularnih stanica. Ove promjene, koje su također učinak skupine svih inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze i drugih antagonista receptora angiotenzina II, nisu klinički značajne.

Ne postoje dokazi teratogenog učinka, ali studije na životinjama pokazale su potencijalni štetni učinak toksičnih doza telmisartana na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su manja tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju.

Nema dokaza mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama te nema dokaza kancerogenosti kod štakora i miševa.

Amlodipin

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U studijama reproduktivne toksičnosti na štakorima, primijećen je odgođen porođaj, otežani trudovi i narušeno fetalno preživljenje, kao i preživljenje štenaca pri visokim dozama. Nije bilo učinka na plodnost štakora oralno liječenih amlodipinmaleatom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama do 10 mg amlodipin/kg/dan (oko 10 puta više od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg/dan na mg/m² baze).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Brilliant blue FCF (E 133)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
magnezijev stearat
kukuruzni škrob
meglumin
celuloza, mikrokristalična
povidon (K25)
škrob, prethodno geliran (pripravljen od kukuruznog škroba)
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Izvaditi tablete iz blistera tek neposredno prije primjene.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminijski blisteri (PA/Al/PVC/Al) u kutiji koja sadrži 14, 28, 56, 98 tableta ili aluminij/aluminijski perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze (PA/Al/PVC/Al) u kutiji koja sadrži 30 x 1, 90 x 1 tabletu i višestruka pakiranja koja sadrže 360 (4 pakiranja od 90 x 1) tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. listopada 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. kolovoza 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 40 mg/10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadržava 40 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadržava 168,64 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Dvoslojna plavo-bijela tableta ovalnog oblika, s utisnutom oznakom proizvoda A2 i logom tvrtke na bijelom sloju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije kod odraslih osoba:

Dodatna terapija

Twynsta 40 mg/10 mg je indicirana u liječenju odraslih osoba kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka monoterapijom amlodipinom od 10 mg.

Zamjenska terapija

Odrasli bolesnici koji primaju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete mogu, umjesto toga, uzimati Twynsta tablete koje sadrže jednake doze komponenti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza ovog lijeka je jedna tableta dnevno.

Maksimalna preporučena doza je jedna tableta od 80 mg telmisartana/10 mg amlodipina dnevno. Ovaj lijek je indiciran za dugotrajno liječenje.

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer kod pojedinih bolesnika može doći do povećane bioraspoloživosti koja rezultira povećanim učinkom snižavanja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5).

Dodatna terapija

Twynsta 40 mg/10 mg tablete mogu primjenjivati bolesnici kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka monoterapijom amlodipinom od 10 mg.

Preporučuje se titracija pojedinačnih doza obje komponente (tj. amlodipina i telmisartana) prije prijelaza na fiksnu kombinaciju. U klinički prikladnim slučajevima, može se razmotriti izravan prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Bolesnici liječeni s 10 mg amlodipina, koji imaju nuspojave koje ograničavaju dozu, kao što je edem, mogu se prebaciti na Twynsta 40 mg/5 mg tablete jedanput dnevno, snižavajući dozu amlodipina bez smanjenja ukupnog očekivanog antihipertenzivnog učinka.

Zamjenska terapija

Bolesnici koji primjenjuju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete mogu, umjesto toga, uzimati tablete Twynsta koje sadrže jednake doze komponenti u jednoj tableti jedanput dnevno.

Starije osobe (> 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike. Dostupno je malo podataka za vrlo stare bolesnike.

Oštećenje bubrega

Ograničeno iskustvo dostupno je za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega ili bolesnike na hemodijalizi. Kod takvih bolesnika preporučuje se oprez u primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin, s obzirom da se niti amlodipin niti telmisartan ne uklanjaju dijalizom (također vidjeti dio 4.4).

Nije potrebno prilagođavanje doze za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

Twynsta je kontraindicirana kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, kombinaciju telmisartan/amlodipin treba primjenjivati s oprezom. Doza telmisartana ne smije prelaziti 40 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kombinacije telmisartan/amlodipin u djece u dobi ispod 18 godina starosti nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Twynsta se može uzimati sa ili bez hrane. Preporučuje se uzimati Twynstu s malo tekućine.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, na derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Bilijarna opstrukcija i teško oštećenje jetre
- Šok (uključujući kardiogeni šok)
- Opstrukcija izlaznog dijela lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- Hemodinamički nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda

Istodobna primjena kombinacije telmisartan/amlodipin s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća

Liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se ne smije započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se produljeno liječenje antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju nastaviti liječenje pogodnim drugim antihipertenzivima koji imaju utvrđen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se mora odmah prekinuti, i ako je potrebno, nastaviti liječenje prikladnim drugim lijekom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje jetre

Telmisartan se uglavnom eliminira putem žuči. Kod bolesnika s bilijarnom opstrukcijom ili insuficijencijom jetre može se očekivati smanjen klirens. Nadalje, kao i uz sve antagoniste kalcija, poluživot amlodipina je produljen kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, a preporuke za doziranje nisu utvrđene. Stoga je potreban oprez u primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin kod takvih bolesnika.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS).

Oštećenje bubrega i presađivanje bubrega

Kada se kombinacija telmisartan/amlodipin primjenjuje kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se povremeno praćenje serumskih vrijednosti kalija i kreatinina. Ne postoji iskustvo u pogledu primjene kombinacije telmisartan/amlodipin kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Telmisartan i amlodipin se ne uklanjaju dijalizom.

Intravaskularna hipovolemija

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, može se pojaviti kod bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija, zbog npr. snažne diuretske terapije, restrikcije soli u prehrani, proljeva, ili povraćanja. Ovakva stanja moraju biti korigirana prije početka primjene telmisartana. Ako dođe do pojave hipotenzije uz kombinaciju telmisartan/amlodipin, bolesnika treba staviti u ležeći/supinacijski položaj i, prema potrebi, dati intravensku infuziju obične fiziološke otopine. Liječenje se može nastaviti nakon stabilizacije krvnog tlaka.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Ostala stanja sa stimulacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron

Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega većinom ovise o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili podležećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom, ili, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena telmisartana.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je osobit oprez kod bolesnika koji pate od aortne ili mitralne stenoze, ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Nestabilna angina pectoris, akutni infarkt miokarda

Ne postoje podaci koji idu u prilog primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin u nestabilnoj angini pectoris te tijekom ili u roku 1 mjeseca nakon infarkta miokarda.

Zatajenje srca

U dugotrajnoj, placebo kontroliranoj studiji (PRAISE-2) s amlodipinom na bolesnicima sa zatajenjem srca neishemijskog porijekla NYHA grupa III i IV, amlodipin je bio povezan s većim brojem prijava plućnog edema usprkos neznačajnoj razlici u incidenciji pogoršanja zatajenja srca u usporedbi s placebo (vidjeti dio 5.1).

Dijabetičari koji se liječe inzulinom ili antidijabeticima

U ovoj skupini bolesnika može doći do pojave hipoglikemije tijekom liječenja telmisartanom. Stoga je kod ovih bolesnika potrebno razmoriti odgovarajuće praćenje glukoze u krvi; može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada je indicirano.

Hiperkalijemija

Primjena lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron može izazvati hiperkalijemiju. Kod starijih osoba, bolesnika s insuficijencijom bubrega, dijabetičara, osoba koje se istodobno liječe drugim lijekovima koji mogu povisiti vrijednosti kalija, i/ili bolesnika s interkurentnim događajima, hiperkalijemija može biti fatalna.

Prije razmatranja istodobne primjene lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron potrebno je ocijeniti omjer koristi i rizika.

Glavni rizični faktori za hiperkalijemiju koje je potrebno razmotriti su:

- dijabetes melitus, oštećenje bubrega, dob (>70 godina)
- kombinacija s jednim ili više drugih lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron i/ili nadomjescima kalija. Lijekovi ili terapijske skupine lijekova koji mogu dovesti do hiperkalijemije su zamjena za soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i, uključujući selektivne COX-2 inhibitore), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ili takrolimus) i trimetoprim.
- interkurentni događaji, osobito dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolička acidoza, pogoršanje bubrežne funkcije, iznenadno pogoršanje stanja bubrega (npr. infektivne bolesti), liza stanica (npr. akutna ishemija uda, rabdomioliza, produljena trauma).

Potrebno je pratiti vrijednosti kalija u serumu u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži 168,64 mg sorbitola u jednoj tableti.

Ostalo

Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, prekomjerno sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemičnom kardiopatijom ili ishemičnom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu primijećene interakcije između dviju komponenti ove fiksne kombinacije u kliničkim studijama.

Interakcije koje su česte uz ovu kombinaciju

Ispitivanja interakcija lijekova nisu provedena.

Što je potrebno imati na umu pri istodobnoj primjeni

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Učinak snižavanja krvnog tlaka kombinacije telmisartan/amlodipin se može povećati istodobnom primjenom drugih antihipertenzivnih lijekova.

Lijekovi s potencijalnim učinkom snižavanja krvnog tlaka

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava, može se očekivati da sljedeći lijekovi mogu potencirati hipotenzivni učinak svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući ovaj lijek, npr. baklofen, amifostin,

neuroleptici, ili antidepresivi. Nadalje, ortostatska hipotenzija se može pogoršati uzimanjem alkohola.

Kortikosteroidi (sistemski put primjene)
Smanjenje anitihipertenzivnog učinka.

Interakcije povezane s telmisartanom

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Diuretici koji štede kalij ili nadomjesci kalija

Antagonisti receptora angiotenzina II, kao što je telmisartan, smanjuju gubitak kalija induciran diureticima. Diuretici koji štede kalij, npr. spirinolakton, eplerenon, triamteren, ili amilorid, nadomjesci kalija, ili zamjenske soli koje sadrže kalij mogu dovesti do značajnog povećanja kalija u serumu. Ako je indicirana istodobna primjena zbog prijavljene hipokalijemije, oni se primjenjuju s oprezom i uz često praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Litij

Tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze i s antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući telmisartan, prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracije litija u serumu i toksičnost. Ako se primjena kombinacije dokaže potrebnom, preporučuje se pažljivo praćenje vrijednosti litija u serumu.

Drugi antihipertenzivni lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS)

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1)

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu smanjiti antihipertenzivan učinak antagonista receptora angiotenzina II. Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom), istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je obično reverzibilno. Stoga se kombinacija treba primjenjivati s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati, treba razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije i povremeno nakon toga.

Ramipril

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do porasta od najviše 2,5 puta u AUC_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj ovog opažanja nije poznat.

Istodobna primjena koja se može razmotriti

Digoksin

Kada je telmisartan bio istodobno primjenjivan s digoksinom, primijećena su povećanja medijana vršnih koncentracija digoksina u plazmi (49 %) i koncentracija na kraju dozirnog intervala (20 %). Prilikom početka, prilagodbe i prekida liječenja, potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

Interakcije povezane s amlodipinom

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

CYP3A4 inhibitori

Uz istodobnu primjenu s CYP3A4 inhibitorom, eritromicinom, kod mladih osoba te diltiazema kod starijih osoba, koncentracije amlodipina u plazmi povećale su se za 22 %, odnosno 50 %. Međutim, klinički značaj ovog otkrića je neizvjestan. Ne može se isključiti da snažni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) mogu povećati koncentracije amlodipina u plazmi u većoj mjeri nego diltiazem. Potreban je oprez u primjeni amlodipina istovremeno s CYP3A4 inhibitorima. Međutim, nisu prijavljene nuspojave koje se mogu pripisati takvim interakcijama.

CYP3A4 induktori

Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može varirati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, gospina trava).

Grejp i sok od grejpa

Istodobna primjena 240 ml soka od grejpa s jednostrukom oralnom dozom od 10 mg amlodipina na 20 zdravih dobrovoljaca nije pokazala značajan učinak na farmakokinetička svojstva amlodipina. Istodobna primjena amlodipina i grejpa ili soka od grejpa se još uvijek ne preporučuje kod bolesnika jer se bioraspoloživost amlodipina u nekim slučajevima može povećati te može rezultirati povećanjem hipotenzivnog učinka.

Istodobna primjena koja se može razmotriti

Takrolimus

Postoji rizik od povišenih vrijednosti takrolimusa u krvi kada se uzima istodobno s amlodipinom. Međutim, farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razumljiv. U cilju izbjegavanja toksičnosti takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika koji se liječe takrolimusom zahtijeva praćenje vrijednosti takrolimusa u krvi kao i, u odgovarajućem slučaju, prilagodbu doze takrolimusa.

Ciklosporin

Nisu provedena ispitivanja interakcija s ciklosporinom i amlodipinom u zdravih dobrovoljaca ili u drugim populacijama, uz iznimku bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je primijećeno varijabilno povećanje koncentracija ciklosporina na kraju dozirnog intervala (prosjeck 0 % - 40 %). Potrebno je razmotriti praćenje vrijednosti ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji primjenjuju amlodipin te im se, prema potrebi, treba sniziti doza ciklosporina.

Simvastatin

Istodobna primjena višestrukih doza amlodipina i simvastatina od 80 mg rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu do 77 % u usporedbi s monoterapijom simvastatina. Stoga, doza simvastatina za bolesnike na amlodipinu mora biti ograničena na 20 mg dnevno.

Drugi

Amlodipin se sigurno primjenjuje uz digoksin, varfarin, atorvastatin, sildenafil, antacidne lijekove (aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid, simetikon), cimetidin, antibiotike i oralne hipoglikemijske lijekove. Kada su se amlodipin i sildenafil primjenjivali u kombinaciji, svaki lijek je zasebno imao svoj vlastiti učinak snižavanja krvnog tlaka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin u trudnoći. Nisu provedene studije reproduktivne toksičnosti na životinjama s kombinacijom telmisartan/amlodipin.

Telmisartan

Primjena antagonista receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Ispitivanja telmisartana na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki podaci o povećanom teratogenom riziku nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu konačni; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku nakon izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II, mogu postojati slični rizici uz ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koji planiraju trudnoću moraju prijeći na pogodno zamjensko liječenje antihipertenzivima sa sigurnim profilom primjene u trudnoći. Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se mora odmah prekinuti, te ako je potrebno početi s zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost antagonistu receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnija, usporenje osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ukoliko dođe do izlaganja antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja nadalje, preporučuje se ultrazvučna kontrola bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II se moraju pažljivo promatrati radi moguće hipotenzije (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Amlodipin

Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća ne ukazuju da amlodipin ili drugi antagonisti kalcijevih receptora imaju štetan učinak na zdravlje fetusa. Međutim, može postojati rizik od produljenog porođaja.

Dojenje

Amlodipin se u ljudi izlučuje u majčino mlijeko. Udio majčine doze koju primi dojenče procijenjen je na interkvartilni raspon od 3 do 7 %, uz maksimalnu vrijednost od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat.

Zbog nedostupnih informacija o primjeni telmisartana tijekom dojenja, kombinacija telmisartan/amlodipin se ne preporučuje, već se preporučuje zamjensko liječenje sa sigurnim profilom primjene tijekom dojenja, osobito u dojenju novorođenčadi ili prijevremeno rođene djece.

Plodnost

Nisu dostupni podaci iz kontroliranih kliničkih studija s fiksnom kombinacijom niti s individualnim komponentama.

Zasebne studije reproduktivne toksičnosti s kombinacijom telmisartana i amlodipina nisu provedene.

U pretkliničkim studijama, nije uočen učinak telmisartana na mušku i ženku plodnost.

Slično tome, nisu prijavljeni učinci amlodopina na mušku i žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

Reverzibilne biokemijske promjene glave spermija koje mogu poremetiti oplodnju su primijećene za blokatore kalcijevih kanala u pretkliničkim i *in vitro* studijama. Nije utvrđen klinički značaj.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ovaj lijek umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Potrebno je upozoriti bolesnike na mogućnost nuspojava, kao što su sinkopa, somnolencija, omaglica, ili vrtoglavica tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8). Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja automobilom ili strojem. Ako bolesnici imaju ove nuspojave, moraju izbjegavati potencijalno rizične radnje kao što su upravljanje vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Pregled profila sigurnosti

Najčešće nuspojave uključuju omaglicu i periferni edem. Rijetko može doći do pojave ozbiljne sinkope (manje od 1 slučaja na 1000 bolesnika).

Nuspojave koje su prethodno bile prijavljene uz jednu od pojedinih komponenti (telmisartan ili amlodipin) također predstavljaju potencijalne nuspojave uz Twynstu, čak iako nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Tabelarni prikaz nuspojava

Sigurnost i podnošljivost Twynste su ocjenjivane u pet kontroliranih kliničkih studija na više od 3500 bolesnika, od kojih je preko 2500 primalo telmisartan u kombinaciji s amlodipinom.

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti uz uporabu sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nije poznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<i>Infekcije i infestacije</i>			
Manje često		infekcije gornjeg dišnog sustava uključujući faringitis i sinusitis, infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis	
Rijetko	cistitis	sepsa uključujući smrtni ishod ¹	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>			
Manje često		anemija	
Rijetko		trombocitopenija, eozinofilija	
Vrlo rijetko			leukocitopenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>			
Rijetko		preosjetljivost, anafilaktička reakcija	
Vrlo rijetko			preosjetljivost

<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			
Manje često		hiperkalijemija	
Rijetko		hipoglikemija (u dijabetičara)	
Vrlo rijetko			hiperglikemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>			
Manje često			promjene raspoloženja
Rijetko	depresija, anksioznost, nesanica		konfuzija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>			
Često	omaglica		
Manje često	somnolencija, migrena, glavobolja, paraestezija		
Rijetko	sinkopa, periferna neuropatija, hipoestezija, disgeuzija, tremor		
Vrlo rijetko			ekstrapiramidalni sindrom
<i>Poremećaji oka</i>			
Manje često			oštećenje vida
Rijetko		poremećaj vida	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			
Manje često	vertoglavica		tinitus
<i>Srčani poremećaji srca</i>			
Manje često	bradikardija, palpitacije		
Rijetko		tahikardija	
Vrlo rijetko			infarkt miokarda, aritmija, ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija
<i>Krvožilni poremećaji</i>			
Manje često	hipotenzija, ortostatska		

	hipotenzija, crvenilo praćeno osjećajem vrućine		
Vrlo rijetko			vaskulitis
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>			
Manje često	kašalj	dispneja	dispneja, rinitis
Vrlo rijetko	intersticijska bolest pluća ³		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>			
Manje često	abdominalna bol, proljev, mučnina	flatulencija	promjene uobičajenog rada crijeva
Rijetko	povraćanje, hipertrofija desni, dispepsija, suhoća usta	nelagoda u želucu	
Vrlo rijetko			pankreatitis, gastritis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			
Rijetko		poremećena jetrena funkcija, poremećaj jetre ²	
Vrlo rijetko			hepatitis, žutica, povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom uvijek uz kolestazu)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
Manje često	pruritus	hiperhidroza	alopecija, purpura, diskoloracija kože, hiperhidroza
Rijetko	ekcem, eritem, osip	angioedem (sa smrtnim ishodom), izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka, urtikarija	
Vrlo rijetko			angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfolijativni dermatitis, Stevens- Johnsonov sindrom, fotosenzibilnost

Nepoznato			toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Manje često	artralgija, spazam mišića (grčevi u nogama), mialgija		
Rijetko	bol u leđima, bol u udovima (bol u nogama)	bol u tetivama (simptomi slični tendinitisu)	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Manje često		oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega	poremećaj mokrenja, polakizurija
Rijetko	nokturija		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			
Manje često	erektilna disfunkcija		ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Često	periferni edem		
Manje često	astenija, bol u prsima, umor, edem		bol
Rijetko	malaksalost	bolest nalik gripi	
Pretrage			
Manje često	povišene vrijednosti jetrenih enzima	povišene vrijednosti kreatinina u krvi	povećana tjelesna težina, smanjena tjelesna težina
Rijetko	povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi, snižene vrijednosti hemoglobina	

¹: događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom

²: većina slučajeva poremećene jetrene funkcije/poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom se javilo kod japanskih bolesnika. Japanski bolesnici će vjerojatno češće imati ove nuspojave u odnosu na ostale bolesnike

³: slučajevi intersticijske bolesti pluća (uglavnom intersticijska upala pluća i eozinofilna upala pluća) su prijavljeni uz telmisartan iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V***.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Očekuje se da znakovi i simptomi predoziranja odgovaraju prekomjernim farmakološkim učincima. Kao najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom očekuju se hipotenzija i tahikardija; također su prijavljeni bradikardija, omaglica, povišeni kreatinin u serumu i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje amlodipinom može rezultirati prekomjernom perifernom vazodilatacijom i mogućom refleksnom tahikardijom. Prijavljena je izražena i vjerojatno produljena sistemska hipotenzija, uključujući i šok sa smrtnim ishodom.

Liječenje

Bolesnika se mora pažljivo nadzirati, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Liječenje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja, i telmisartanom i amlodipinom.

Serumski elektroliti i kreatinin moraju se često pratiti. Ako dođe do pojave hipotenzije, bolesnika treba staviti u ležeći položaj s podignutim donjim ekstremitetima, uz brzu nadoknadu volumena i soli. Potrebno je suportivno liječenje. Intravenski kalcijev glukonat može imati pozitivne učinke u prekidanju učinaka blokade kalcijevih kanala. Telmisartan i amlodipin se ne uklanjaju hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin, antagonisti angiotenzina II i blokatori kalcijevih kanala; ATK oznaka: C09DB04.

Twynsta kombinira dvije antihipertenzivne tvari s komplementarnim mehanizmima za kontrolu krvnog tlaka kod bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: antagonist receptora angiotenzina II, telmisartan i dihidropiridinski blokator kalcijevih kanala, amlodipin.

Kombinacija ovih tvari ima dodatan antihipertenzivni učinak, snižujući krvni tlak u većoj mjeri nego svaka od komponenti zasebno.

Primjena Twynste jedanput dnevno dovodi do učinkovitog i stalnog sniženja krvnog tlaka tijekom 24-satnog terapijskog raspona doziranja.

Telmisartan

Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tipa AT₁).

Telmisartan istiskuje angiotenzin II s vrlo visokim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT₁ receptorskom podtipu, koji je odgovoran za poznato djelovanje angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT₁ receptoru. Telmisartan se selektivno veže na AT₁ receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT₂ i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, a niti učinak njihove moguće pretjerane stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi smanjuju se telmisartanom. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira angiotenzin konvertirajući enzim (kininaza II), enzim koji također razgrađuje bradikinin. Stoga se ne očekuju nuspojave posredovane bradikininom.

Kod ljudi, doza od 80 mg telmisartana gotovo potpuno inhibira povišenje krvnog tlaka izazvano angiotenzinom II. Inhibicijski učinak se održava tijekom 24 sata, a može se još uvijek izmjeriti do 48 sati.

Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivni učinak postupno postaje vidljiv u roku 3 sata. Maksimalno sniženje krvnog tlaka općenito se postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja te se održava tijekom duljeg razdoblja liječenja.

Prema ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka, antihipertenzivni učinak se zadržava konstantno tijekom 24 sata od doziranja, te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze. Ovo je potvrđeno odnosom minimalnih i maksimalnih vrijednosti stalno iznad 80 %, a koje su zabilježene nakon doza od 40 i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Postoji očigledan trend odnosa doze s vremenom potrebnim za oporavak početne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka. U vezi s tim, podaci koji se tiču dijastoličkog krvnog tlaka nisu dosljedni.

Kod bolesnika s hipertenzijom, telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na puls. Utjecaj diuretskog i natriuretskog djelovanja lijeka na njegov hipotenzivni učinak još nije definiran. Antihipertenzivni učinak telmisartana usporediv je s antihipertenzivnim učinkom drugih skupina antihipertenziva (pokazalo se u kliničkim ispitivanjima usporedbe telmisartana s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom nekoliko dana, bez dokaza o povratnoj hipertenziji.

Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih koji su liječeni inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze u kliničkim ispitivanjima u kojima se izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar boje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor ulaska (dotoka) kalcijevih iona dihidropiridinske skupine (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona), i inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom relaksirajućem učinku na glatke mišiće krvnih žila, čime se smanjuje periferni otpor u krvnim žilama i krvni tlak. Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin veže na dihidropiridinska i nedihidropiridinska vezna mjesta. Amlodipin je relativno selektivan za krvne žile, s većim učinkom na glatke mišićne stanice krvnih žila nego na stanice srčanog mišića.

Kod bolesnika s hipertenzijom, doziranje jedanput dnevno osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka u ležećem i uspravnom položaju, tijekom 24 satnog razdoblja. Zbog polaganog nastupa djelovanja terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

Kod hipertenzivnih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežnog vaskularnog otpora i porastom brzine glomerularne filtracije te

učinkovitim protokom plazme kroz bubrege bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Amlodipin nije povezan sa štetnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Primjena kod bolesnika sa zatajenjem srca

Hemodinamička ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja temeljena na tjelesnoj aktivnosti bolesnika sa srčanim zatajenjem NYHA klase II-IV pokazala su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje na osnovu mjerenja podnošenja tjelesnih aktivnosti, istisne frakcije lijeve klijetke te kliničkih simptoma.

Placebom kontrolirano ispitivanje (PRAISE) u kojem su ocjenjivani bolesnici sa srčanim zatajenjem NYHA klase III-IV i koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore pokazalo je da amlodipin ne dovodi do povećanog rizika od smrtnosti ili kombinacije mortaliteta i pobola u bolesnika sa zatajenjem srca.

U dugotrajnoj, placebom kontroliranoj studiji praćenja (PRAISE-2) amlodipina kod bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji ukazuje na ishemijsku bolest u podlozi, na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U istoj skupini amlodipin je bio povezan s povećanim brojem slučajeva plućnog edema unatoč činjenici da nije opažena značajna razlika u incidenciji zatajenja srca u usporedbi s placebom.

Telmisartan/Amlodipin

U 8-tjednoj, multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, placebom kontroliranoj, faktorijalnoj studiji na paralelnim skupinama na 1461 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom (prosječni dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju ≥ 95 i ≤ 119 mmHg), liječenje svakom od kombiniranih doza Twynste rezultiralo je značajno većim sniženjem dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka te višom stopom kontrole u usporedbi s relevantnim monoterapijskim komponentama.

Twynsta je, ovisno o rasponu doza, pokazala sniženje sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od -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) i -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Sniženje dijastoličkog krvnog tlaka < 90 mmHg bilo je postignuto kod 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % bolesnika, po istom redoslijedu. Vrijednosti su prilagođene prema početnoj vrijednosti i zemlji.

Antihipertenzivni učinak postignut je u većini slučajeva 2 tjedna nakon početka liječenja. U podskupini od 1050 bolesnika s umjerenom do teškom hipertenzijom (DKT ≥ 100 mmHg) 32,7-51,8 % je reagiralo dostatno na monoterapiju, bilo telmisartanom ili amlodipinom. Primijećene prosječne promjene sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka uz kombiniranu terapiju s amlodipinom 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg s 40 mg/5 mg; -22,5/19,1 mmHg uz 80 mg/5 mg) bile su usporedive ili veće od onih primijećenih uz amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) te povezane sa značajno nižom učestalošću edema (1,4 % uz 40 mg/5 mg; 0,5 % uz 80 mg/5 mg; 17,6 % uz amlodipin 10 mg).

Automatizirana ambulatna praćenja krvnog tlaka, izvedena u podskupini od 562 bolesnika, potvrdila su kliničke rezultate o dosljednom sniženju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka tijekom 24-satnog razdoblja

U daljnjoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, aktivno kontroliranoj studiji na paralelnim skupinama, ukupno je 1097 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 5 mg primalo Twynstu (40 mg/5 mg ili 80 mg/5 mg) ili samo amlodipin (5 mg ili 10 mg). Nakon 8 tjedana liječenja, svaka od kombinacija bila je statistički superiorna u odnosu na obje monoterapijske doze amlodipina u snižavanju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg uz 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg u odnosu na -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg uz amlodipin 5 mg i 10 mg, a postignuta je viša stopa kontrole dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s relevantnim monoterapijama (56,7 %, 63,8 % uz 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg u odnosu na 42 %, 56,7 % uz amlodipin 5 mg i 10 mg). Stopa edema bila je značajno niža uz 40 mg/5

mg i 80 mg/5 mg u usporedbi s amlodipinom 10 mg (4,4 % u odnosu na 24,9 %).

U drugoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, aktivno kontroliranoj studiji na paralelnim skupinama, ukupno 947 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 10 mg primalo je Twynstu (40 mg/10 mg ili 80 mg/10 mg) ili samo amlodipin (10 mg). Nakon 8 tjedana liječenja, sva kombinirana liječenja bila su statistički značajno superiorna monoterapiji amlodipinom u sniženju dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg uz 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg u odnosu na -7,4/-6,5 mmHg uz amlodipin 10 mg), te je postignuta viša stopa normalizacije dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s monoterapijom (63,7 %, 66,5 % uz 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg u odnosu na 51,1 % uz amlodipin 10 mg).

U dvjema podudarnim, otvorenim, dugotrajnim studijama praćenja, provedenim tijekom daljnjih 6 mjeseci, učinak Twynste bio je održavan tijekom razdoblja ispitivanja. Nadalje, pokazano je da neki bolesnici koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani uz Twynstu 40 mg/10 mg, podizanjem doze na Twynsta 80 mg/10 mg imaju dodatno sniženje krvnog tlaka.

Ukupna incidencija nuspojava uz Twynstu u kliničkim ispitivanjima je bila niska, samo 12,7 % bolesnika koji su liječeni Twynstom je imalo nuspojave. Najčešće nuspojave bile su periferni edem i omaglica, vidjeti također dio 4.8. Prijavljene nuspojave odgovarale su onima koje su predviđene sigurnosnim profilima komponenata telmisartana i amlodipina. Nisu primijećene nove ili teže nuspojave. Bilo je konstatno manje edema (periferni edem, generalizirani edem i edem) kod bolesnika koji su primali Twynstu u usporedbi s bolesnicima koji su primali amlodipin 10 mg. U ispitivanju s faktorijalnim dizajnom, stope edema bile su 1,3 % uz Twynstu 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg, te 8,8 % uz Twynstu 40 mg/10 mg i 80 mg/10 mg, kao i 18,4 % uz amlodipin 10 mg. Kod bolesnika kod kojih nije postignuta kontrola amlodipinom 5 mg, stopa edema bila je 4,4 % za 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg, te 24,9 % za amlodipin 10 mg.

Antihipertenzivni učinak Twynste bio je sličan, bez obzira na dob i spol, te je bio sličan kod bolesnika sa i bez dijabetesa.

Twynsta nije ispitivana niti na jednoj drugoj skupini bolesnika osim bolesnika sa hipertenzijom. Telmisartan je ispitivan u velikoj studiji ishoda na 25 620 ispitanika s visokim kardiovaskularnim rizikom (ONTARGET). Amlodipin je ispitivan na bolesnicima s kroničnom stabilnom anginom, vazospastičnom anginom i angiografski potvrđenom koronarnom bolešću.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Twynsta u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika fiksne kombinacije

Brzina i opseg apsorpcije Twynste su ekvivalentni bioraspoloživosti telmisartana i amlodipina kada se primjenjuju zasebno.

Apsorpcija

Apsorpcija telmisartana je vrlo brza, iako apsorbirana količina varira. Prosječna apsolutna bioraspoloživost telmisartana je oko 50 %. Kada se telmisartan uzima s hranom, smanjenje u površini pod krivuljom (AUC_{0-∞}) telmisartana varira od približno 6 % (doza od 40 mg) do približno 19 % (doza od 160 mg). 3 sata nakon primjene, koncentracije u plazmi su slične, bez obzira je li telmisartan primjenjivan sa ili bez hrane.

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorpira s maksimalnim vrijednostima u krvi između 6-12 sati nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost je procijenjena na između 64 i 80 %. Hrana ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Telmisartan se u velikoj mjeri veže na proteine plazme (> 99,5 %), uglavnom albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein. Prosječni prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) je približno 500 l.

Volumen distribucije amlodipina je oko 21 l/kg. *In vitro* studije su pokazale da se oko 97,5 % amlodipina u cirkulaciji veže na proteine plazme kod hipertenzivnih bolesnika.

Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom izvorne tvari na glukuronid. Nije pokazana farmakološka aktivnost za konjugat.

Amlodipin se u velikoj mjeri (oko 90 %) metabolizira u jetri u neaktivne metabolite.

Eliminacija

Telmisartan je karakteriziran biekspencijalnom eliminacijskom farmakokinetikom, s terminalnim poluvijekom eliminacije od > 20 sati. Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}), i u manjoj mjeri površina ispod krivulje-vrijeme (AUC) povećavaju se disproporcionalno s dozom. Ne postoje dokazi klinički relevantnog nakupljanja telmisartana uzetog u preporučenoj dozi. Koncentracije u plazmi bile su više kod žena nego kod muškaraca, bez relevantnog utjecaja na djelotvornost.

Nakon peroralne (i intravenske) primjene telmisartan se gotovo isključivo izlučivao fecesom, uglavnom u nepromijenjenom obliku. Kumulativna urinarna ekskrecija je < 1 % doze. Ukupni plazmatski klirens (Cl_{tot}) je visok (približno 1 000 ml/min) u usporedbi s protokom krvi u jetri (oko 1 500 ml/min).

Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna, s terminalnim poluvijekom eliminacije od oko 30 do 50 sati uz jednokratno dnevno doziranje. Vrijednosti u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže postiže se nakon stalne primjene od 7-8 dana. Deset posto originalnog amlodipina i 60 % metabolita amlodipina se izlučuje putem urina.

Linearnost/nelinearnost

Ne smatra se da malo smanjenje AUC-a za telmisartan dovodi do smanjenog terapijskog učinka. Ne postoji linearni odnos između doza i vrijednosti u plazmi. C_{max} i, u manjoj mjeri, AUC se disproporcionalno povećavaju pri dozama iznad 40 mg.

Amlodipin pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Pedijatrijska populacija (dob ispod 18 godina starosti)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju.

Spol

Primijećene su razlike koncentracija telmisartana u plazmi, tako što su C_{max} i AUC oko 3 odnosno 2 puta veći, kod žena u usporedbi s muškarcima.

Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između mlađih i starijih bolesnika.

Vrijeme do postizanja maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi je slično kod starijih i mlađih ispitanika. Kod starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina što uzrokuje povećanje AUC-a i poluvremena eliminacije.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s blagim do umjerenim i teškim oštećenjem bubrega primijećeno je udvostručenje koncentracija telmisartana u plazmi. Međutim, niže koncentracije u plazmi primijećene su kod bolesnika s insuficijencijom bubrega podvrgnutih dijalizi. Telmisartan se uveliko veže za proteine

plazme kod osoba s insuficijencijom bubrega, te se ne može ukloniti dijalizom. Poluvijek eliminacije nije promijenjen kod bolesnika s oštećenjem bubrega. Farmakokinetika amlodipina ne utječe značajno na oštećenje bubrega.

Oštećenje jetre

Farmakokinetička ispitivanja bolesnika s oštećenjem jetre pokazala su povećanje apsolutne bioraspoloživosti telmisartana do gotovo 100 %. Poluvijek eliminacije telmisartana ostao je nepromijenjen kod bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, s rezultirajućim porastom u AUC od oko 40-60 %.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

S obzirom da se neklinički profili toksičnosti telmisartana i amlodipina ne preklapaju, nije se očekivalo pogoršanje toksičnosti za kombinaciju. Ovo je potvrđeno u subkroničnoj (13-tjednoj) toksikološkoj studiji na štakorima, u kojoj su bile ispitivane razine doza od 3,2/0,8, 10/2,5 i 40/10 mg/kg telmisartana i amlodipina.

Preklinički podaci dostupni za komponente ove fiksne kombinacije su prijavljeni u nastavku.

Telmisartan

U prekliničkim studijama sigurnosti, doze čija je izloženost usporediva s onom dozom unutar kliničkog terapijskog raspona izazvale su smanjene parametre crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i promjene u renalnoj hemodinamici (povišeni dušik iz ureje i kreatinin u krvi), kao i porast kalija u serumu kod normotenzivnih životinja. Kod pasa su primijećene renalna tubularna dilatacija i atrofija. Također su primijećene ozljede želučane sluznice (erozija, ulkusi, ili upala) kod štakora i pasa. Ove farmakološki posredovane nuspojave, poznate iz prekliničkih studija i uz inhibitore enzima angiotenzin-konvertaze i uz antagoniste angiotenzina II, spriječene su oralnim nadomjescima soli. Kod obje vrste zabilježene su povišena aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija renalnih jukstaglomerularnih stanica. Ove promjene, koje su također učinak skupine svih inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze i drugih antagonista receptora angiotenzina II, nisu klinički značajne.

Ne postoje dokazi teratogenog učinka, ali studije na životinjama pokazale su potencijalni štetni učinak toksičnih doza telmisartana na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su manja tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju.

Nema dokaza mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama te nema dokaza kancerogenosti kod štakora i miševa.

Amlodipin

Preklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U studijama reproduktivne toksičnosti na štakorima, primijećen je odgođen porođaj, otežani trudovi i narušeno fetalno preživljenje, kao i preživljenje štenaca pri visokim dozama. Nije bilo učinka na plodnost štakora oralno liječenih amlodipinmaleatom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama do 10 mg amlodipin/kg/dan (oko 10 puta više od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg/dan na mg/m² baze).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Brilliant blue FCF (E 133)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
magnezijev stearat

kukuruzni škrob
meglumin
celuloza, mikrokristalična
povidon (K25)
škrob, prethodno geliran (pripremljen od kukuruznog škroba)
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Izvaditi tablete iz blistera tek neposredno prije primjene.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminijski blisteri (PA/Al/PVC/Al) u kutiji koja sadrži 14, 28, 56, 98 tableta ili aluminij/aluminijski perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze (PA/Al/PVC/Al) u kutiji koja sadrži 30 x 1, 90 x 1 tabletu i višestruka pakiranja koja sadrže s 360 (4 pakiranja od 90 x 1) tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. listopada 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. kolovoza 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 80 mg/5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadržava 80 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadržava 337,28 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Dvoslojna plavo-bijela tableta ovalnog oblika, s utisnutom oznakom proizvoda A3 i logom tvrtke na bijelom sloju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije kod odraslih osoba:

Dodatna terapija

Twynsta 80 mg/5 mg je indicirana u liječenju odraslih osoba kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka uz Twynstu 40 mg/5 mg.

Zamjenska terapija

Odrasli bolesnici koji primaju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete mogu, umjesto toga, uzimati Twynsta tablete koje sadrže jednake doze komponenti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza ovog lijeka je jedna tableta dnevno.

Maksimalna preporučena doza je jedna tableta od 80 mg telmisartana/10 mg amlodipina dnevno. Ovaj lijek je indiciran za dugotrajno liječenje.

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer kod pojedinih bolesnika može doći do povećane bioraspoloživosti koja rezultira povećanim učinkom snižavanja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5).

Dodatna terapija

Twynsta 80 mg/5 mg tablete mogu primjenjivati bolesnici kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka s Twynstom 40 mg/5 mg.

Preporučuje se titracija pojedinačnih doza obje komponente (tj. amlodipina i telmisartana) prije prijelaza na fiksnu kombinaciju. U klinički prikladnim slučajevima, može se razmotriti izravan prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Bolesnici liječeni s 10 mg amlodipina, koji imaju nuspojave koje ograničavaju dozu, kao što je edem, mogu se prebaciti na Twynsta 40 mg/5 mg tablete jedanput dnevno, snižavajući dozu amlodipina bez smanjenja ukupnog očekivanog antihipertenzivnog učinka.

Zamjenska terapija

Bolesnici koji primjenjuju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete mogu, umjesto toga, uzimati tablete Twynsta koje sadrže jednake doze komponenti u jednoj tableti jedanput dnevno.

Starije osobe (> 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike. Dostupno je malo podataka za vrlo stare bolesnike.

Oštećenje bubrega

Ograničeno iskustvo dostupno je za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega ili bolesnike na hemodijalizi. Kod takvih bolesnika preporučuje se oprez u primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin, s obzirom da se niti amlodipin niti telmisartan ne uklanjaju dijalizom (vidjeti također dio 4.4.).

Nije potrebno prilagođavanje doze za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

Twynsta je kontraindicirana kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, kombinaciju telmisartan/amlodipin treba primjenjivati s oprezom. Doza telmisartana ne smije prelaziti 40 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kombinacije telmisartan/amlodipin u djece u dobi ispod 18 godina starosti nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Twynsta se može uzimati sa ili bez hrane. Preporučuje se uzimati Twynstu s malo tekućine.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, na derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Drugo i treće tromesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Bilijarna opstrukcija i teško oštećenje jetre
- Šok (uključujući kardiogeni šok)
- Opstrukcija izlaznog dijela lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- Hemodinamički nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda

Istodobna primjena kombinacije telmisartan/amlodipin s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća

Liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se ne smije započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se produljeno liječenje antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju nastaviti liječenje pogodnim drugim antihipertenzivima koji imaju utvrđen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se mora odmah prekinuti, i ako je potrebno, nastaviti liječenje prikladnim drugim lijekom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje jetre

Telmisartan se uglavnom eliminira putem žuči. Kod bolesnika s bilijarnom opstrukcijom ili insuficijencijom jetre može se očekivati smanjen klirens. Nadalje, kao i uz sve antagoniste kalcija, poluvijek amlodipina je produljen kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, a preporuke za doziranje nisu utvrđene. Stoga je potreban oprez u primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin kod takvih bolesnika.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS).

Oštećenje bubrega i presađivanje bubrega

Kada se kombinacija telmisartan/amlodipin primjenjuje kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se povremeno praćenje serumskih vrijednosti kalija i kreatinina. Ne postoji iskustvo u pogledu primjene kombinacije telmisartan/amlodipin kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Telmisartan i amlodipin se ne uklanjaju dijalizom.

Intravaskularna hipovolemija

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, može se pojaviti kod bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija, zbog npr. snažne diuretske terapije, restrikcije soli u prehrani, proljeva, ili povraćanja. Ovakva stanja moraju biti korigirana prije početka primjene telmisartana. Ako dođe do pojave hipotenzije uz kombinaciju telmisartan/amlodipin, bolesnika treba staviti u ležeći/supinacijski položaj i, prema potrebi, dati intravensku infuziju obične fiziološke otopine. Liječenje se može nastaviti nakon stabilizacije krvnog tlaka.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Ostala stanja sa stimulacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron

Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega većinom ovise o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili podležućom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom, ili, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena telmisartana.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je osobit oprez kod bolesnika koji pate od aortne ili mitralne stenoze, ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Nestabilna angina pectoris, akutni infarkt miokarda

Ne postoje podaci koji idu u prilog primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin u nestabilnoj angini pectoris te tijekom ili u roku 1 mjeseca nakon infarkta miokarda.

Zatajenje srca

U dugotrajnoj, placebo kontroliranoj studiji (PRAISE-2) s amlodipinom na bolesnicima sa zatajenjem srca neishemijskog porijekla NYHA grupa III i IV, amlodipin je bio povezan s većim brojem prijavi plućnog edema usprkos neznačajnoj razlici u incidenciji pogoršanja zatajenja srca u usporedbi s placebo (vidjeti dio 5.1).

Dijabetičari koji se liječe inzulinom ili antidijabeticima

U ovoj skupini bolesnika može doći do pojave hipoglikemije tijekom liječenja telmisartanom. Stoga je kod ovih bolesnika potrebno razmoriti odgovarajuće praćenje glukoze u krvi; može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada je indicirano.

Hiperkalijemija

Primjena lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron može izazvati hiperkalijemiju. Kod starijih osoba, bolesnika s insuficijencijom bubrega, dijabetičara, osoba koje se istodobno liječe drugim lijekovima koji mogu povisiti vrijednosti kalija, i/ili bolesnika s interkurentnim događajima, hiperkalijemija može biti fatalna.

Prije razmatranja istodobne primjene lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron potrebno je ocijeniti omjer koristi i rizika.

Glavni rizični faktori za hiperkalijemiju koje je potrebno razmotriti su:

- dijabetes melitus, oštećenje bubrega, dob (>70 godina)
- kombinacija s jednim ili više drugih lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron i/ili nadomjescima kalija. Lijekovi ili terapijske skupine lijekova koji mogu dovesti do hiperkalijemije su zamjena za soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i, uključujući selektivne COX-2 inhibitore), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ili takrolimus) i trimetoprim.
- interkurentni događaji, osobito dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolička acidoza, pogoršanje bubrežne funkcije, iznenadno pogoršanje stanja bubrega (npr. infektivne bolesti), liza stanica (npr. akutna ishemija uda, rabdomioliza, produljena trauma).

Potrebno je pratiti vrijednosti kalija u serumu u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži 337,28 mg sorbitola u jednoj tableti.

Sorbitol je izvor fruktoze. Ne preporučuje se primjena lijeka Twynsta u bolesnika s nasljednim nepodnošenjem fruktoze.

Ostalo

Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, prekomjerno sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemičnom kardiopatijom ili ishemičnom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu primijećene interakcije između dviju komponenti ove fiksne kombinacije u kliničkim studijama.

Interakcije koje su česte uz ovu kombinaciju

Ispitivanja interakcija lijekova nisu provedena.

Što je potrebno imati na umu pri istodobnoj primjeni

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Učinak snižavanja krvnog tlaka kombinacije telmisartan/amlodipin se može povećati istodobnom primjenom drugih antihipertenzivnih lijekova.

Lijekovi s potencijalnim učinkom snižavanja krvnog tlaka

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava, može se očekivati da sljedeći lijekovi mogu potencirati hipotenzivni učinak svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući ovaj lijek, npr. baklofen, amifostin, neuroleptici, ili antidepresivi. Nadalje, ortostatska hipotenzija se može pogoršati uzimanjem alkohola.

Kortikosteroidi (sistemski put primjene)

Smanjenje antihipertenzivnog učinka.

Interakcije povezane s telmisartanom

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Diuretici koji štede kalij ili nadomjesci kalija

Antagonisti receptora angiotenzina II, kao što je telmisartan, smanjuju gubitak kalija induciran diureticima. Diuretici koji štede kalij, npr. spirinolakton, eplerenon, triamteren, ili amilorid, nadomjesci kalija, ili zamjenske soli koje sadrže kalij mogu dovesti do značajnog povećanja kalija u serumu. Ako je indicirana istodobna primjena zbog prijavljene hipokalijemije, oni se primjenjuju s oprezom i uz često praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Litij

Tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze i s antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući telmisartan, prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracije litija u serumu i toksičnost. Ako se primjena kombinacije dokaže potrebnom, preporučuje se pažljivo praćenje vrijednosti litija u serumu.

Drugi antihipertenzivni lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS)

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1)

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu smanjiti antihipertenzivan učinak antagonista receptora angiotenzina II. Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom), istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je obično reverzibilno. Stoga se kombinacija treba primjenjivati s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati, treba razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije i povremeno nakon toga.

Ramipril

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do porasta od najviše 2,5 puta u AUC_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj ovog opažanja nije poznat.

Istodobna primjena koja se može uzeti razmotriti

Digoksin

Kada je telmisartan bio istodobno primjenjivan s digoksinom, primijećena su povećanja medijana vršnih koncentracija digoksina u plazmi (49%) i koncentracija na kraju dozirnog intervala (20%). Prilikom početka, prilagodbe i prekida liječenja, potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

Interakcije povezane s amlodipinom

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

CYP3A4 inhibitori

Uz istodobnu primjenu s CYP3A4 inhibitorom, eritromicinom, kod mladih osoba te diltiazema kod starijih osoba, koncentracije amlodipina u plazmi povećale su se za 22 %, odnosno 50 %. Međutim, klinički značaj ovog otkrića je neizvjestan. Ne može se isključiti da snažni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mogu povećati koncentracije amlodipina u plazmi u većoj mjeri nego diltiazem. Potreban je oprez u primjeni amlodipina istovremeno s CYP3A4 inhibitorima. Međutim, nisu prijavljene nuspojave koje se mogu pripisati takvim interakcijama.

CYP3A4 induktori

Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može varirati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, gospina trava).

Grejp i sok od grejpa

Istodobna primjena 240 ml soka od grejpa s jednostrukom oralnom dozom od 10 mg amlodipina na 20 zdravih dobrovoljaca nije pokazala značajan učinak na farmakokinetička svojstva amlodipina. Istodobna primjena amlodipina i grejpa ili soka od grejpa se još uvijek ne preporučuje kod bolesnika jer se bioraspoloživost amlodipina u nekim slučajevima može povećati te može rezultirati povećanjem hipotenzivnog učinka.

Istodobna primjena koja se može razmotriti

Takrolimus

Postoji rizik od povišenih vrijednosti takrolimusa u krvi kada se uzima istodobno s amlodipinom. Međutim, farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razumljiv. U cilju izbjegavanja toksičnosti takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika koji se liječe takrolimusom zahtijeva praćenje vrijednosti takrolimusa u krvi kao i, u odgovarajućem slučaju, prilagodbu doze takrolimusa.

Ciklosporin

Nisu provedena ispitivanja interakcija s ciklosporinom i amlodipinom u zdravih dobrovoljaca ili u drugim populacijama, uz iznimku bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je primijećeno varijabilno povećanje koncentracija ciklosporina na kraju dozirnog intervala (prosjeak 0 % - 40 %). Potrebno je razmotriti praćenje vrijednosti ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji primjenjuju amlodipin te im se, prema potrebi, treba sniziti doza ciklosporina.

Simvastatin

Istodobna primjena višestrukih doza amlodipina i simvastatina od 80 mg rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu do 77 % u usporedbi s monoterapijom simvastatina. Stoga, doza simvastatina za bolesnike na amlodipinu mora biti ograničena na 20 mg dnevno.

Drugi

Amlodipin se sigurno primjenjuje uz digoksin, varfarin, atorvastatin, sildenafil, antacidne lijekove (aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid, simetikon), cimetidin, antibiotike i oralne hipoglikemijske lijekove. Kada su se amlodipin i sildenafil primjenjivali u kombinaciji, svaki lijek je zasebno imao svoj vlastiti učinak snižavanja krvnog tlaka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin u trudnoći. Nisu provedene studije reproduktivne toksičnosti na životinjama s kombinacijom telmisartan/amlodipin.

Telmisartan

Primjena antagonista receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Ispitivanja telmisartana na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki podaci o povećanom teratogenom riziku nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu konačni; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku nakon izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II, mogu postojati slični rizici uz ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koji planiraju trudnoću moraju prijeći na pogodno zamjensko liječenje antihipertenzivima sa sigurnim profilom primjene u trudnoći. Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se mora odmah prekinuti, te ako je potrebno početi s zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost antagonistu receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramniji, usporenje osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ukoliko dođe do izlaganja antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja nadalje, preporučuje se ultrazvučna kontrola bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II se moraju pažljivo promatrati radi moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Amlodipin

Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća ne ukazuju da amlodipin ili drugi antagonisti kalcijevih receptora imaju štetan učinak na zdravlje fetusa. Međutim, može postojati rizik od produljenog porođaja.

Dojenje

Amlodipin se u ljudi izlučuje u majčino mlijeko. Udio majčine doze koju primi dojenče procijenjen je na interkvartilni raspon od 3 do 7 %, uz maksimalnu vrijednost od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat.

Zbog nedostupnih informacija o primjeni telmisartana tijekom dojenja, kombinacija telmisartan/amlodipin se ne preporučuje, već se preporučuje zamjensko liječenje sa sigurnim profilom primjene tijekom dojenja, osobito u dojenju novorođenčadi ili prijevremeno rođene djece.

Plodnost

Nisu dostupni podaci iz kontroliranih kliničkih studija s fiksnom kombinacijom niti s individualnim komponentama.

Zasebne studije reproduktivne toksičnosti s kombinacijom telmisartana i amlodipina nisu provedene.

U pretkliničkim studijama, nije uočen učinak telmisartana na mušku i ženku plodnost.

Slično tome, nisu prijavljeni učinci amlodopina na mušku i žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

Reverzibilne biokemijske promjene glave spermija koje mogu poremetiti oplodnju su primijećene za blokatore kalcijevih kanala u pretkliničkim i *in vitro* studijama. Nije utvrđen klinički značaj.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ovaj lijek umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Potrebno je upozoriti bolesnike na mogućnost nuspojava, kao što su sinkopa, somnolencija, omaglica, ili vrtoglavica tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8). Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja automobilom ili strojem. Ako bolesnici imaju ove nuspojave, moraju izbjegavati potencijalno rizične radnje kao što su upravljanje vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Pregled profila sigurnosti

Najčešće nuspojave uključuju omaglicu i periferni edem. Rijetko može doći do pojave ozbiljne sinkope (manje od 1 slučaja na 1000 bolesnika).

Nuspojave koje su prethodno bile prijavljene uz jednu od pojedinih komponenti (telmisartan ili amlodipin) također predstavljaju potencijalne nuspojave uz Twynstu, čak iako nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Tabelarni prikaz nuspojava

Sigurnost i podnošljivost Twynste su ocjenjivane u pet kontroliranih kliničkih studija na više od 3500 bolesnika, od kojih je preko 2500 primalo telmisartan u kombinaciji s amlodipinom.

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti uz uporabu sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nije poznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<i>Infekcije i infestacije</i>			
Manje često		infekcije gornjeg dišnog sustava uključujući faringitis i sinusitits, infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis	
Rijetko	cistitis	sepsa uključujući smrtni ishod ¹	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>			
Manje često		anemija	
Rijetko		trombocitopenija, eozinofilija	
Vrlo rijetko			leukocitopenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>			
Rijetko		preosjetljivost, anafilaktička reakcija	
Vrlo rijetko			preosjetljivost

<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			
Manje često		hiperkalijemija	
Rijetko		hipoglikemija (u dijabetičara)	
Vrlo rijetko			hiperglikemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>			
Manje često			promjene raspoloženja
Rijetko	depresija, anksioznost, nesanica		konfuzija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>			
Često	omaglica		
Manje često	somnolencija, migrena, glavobolja, paraestezija		
Rijetko	sinkopa, periferna neuropatija, hipoestezija, disgeuzija, tremor		
Vrlo rijetko			ekstrapiramidalni sindrom
<i>Poremećaji oka</i>			
Manje često			oštećenje vida
Rijetko		poremećaj vida	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			
Manje često	vertoglavica		tinitus
<i>Srčani poremećaji</i>			
Manje često	bradikardija, palpitacije		
Rijetko		tahikardija	
Vrlo rijetko			infarkt miokarda, aritmija, ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija
<i>Krvožilni poremećaji</i>			
Manje često	hipotenzija, ortostatska		

	hipotenzija, crvenilo praćeno osjećajem vrućine		
Vrlo rijetko			vaskulitis
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>			
Manje često	kašalj	dispneja	dispneja, rinitis
Vrlo rijetko	intersticijska bolest pluća ³		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>			
Manje često	abdominalna bol, proljev, mučnina	flatulencija	promjene uobičajenog rada crijeva
Rijetko	povraćanje, hipertrofija desni, dispepsija, suhoća usta	nelagoda u želucu	
Vrlo rijetko			pankreatitis, gastritis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			
Rijetko		poremećena jetrena funkcija, poremećaj jetre ²	
Vrlo rijetko			hepatitis, žutica, povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom uvijek uz kolestazu)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
Manje često	pruritus	hiperhidroza	alopecija, purpura, diskoloracija kože, hiperhidroza
Rijetko	ekcem, eritem, osip	angioedem (sa smrtnim ishodom), izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka, urtikarija	
Vrlo rijetko			angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfolijativni dermatitis, Stevens- Johnsonov sindrom, fotosenzibilnost

Nepoznato			toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Manje često	artralgija, spazam mišića (grčevi u nogama), mialgija		
Rijetko	bol u leđima, bol u udovima (bol u nogama)	bol u tetivama (simptomi slični tendinitisu)	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Manje često		oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega	poremećaj mokrenja, polakizurija
Rijetko	nokturija		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			
Manje često	erektilna disfunkcija		ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Često	periferni edem		
Manje često	astenija, bol u prsima, umor, edem		bol
Rijetko	malaksalost	bolest nalik gripi	
Pretrage			
Manje često	povišene vrijednosti jetrenih enzima	povišene vrijednosti kreatinina u krvi	povećana tjelesna težina, smanjena tjelesna težina
Rijetko	povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi, snižene vrijednosti hemoglobina	

¹: događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom

²: većina slučajeva poremećene jetrene funkcije/poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom se javilo kod japanskih bolesnika. Japanski bolesnici će vjerojatno češće imati ove nuspojave u odnosu na ostale bolesnike

³: slučajevi intersticijske bolesti pluća (uglavnom intersticijska upala pluća i eozinofilna upala pluća) su prijavljeni uz telmisartan iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V***.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Očekuje se da znakovi i simptomi predoziranja odgovaraju prekomjernim farmakološkim učincima. Kao najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom očekuju se hipotenzija i tahikardija; također su prijavljeni bradikardija, omaglica, povišeni kreatinin u serumu i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje amlodipinom može rezultirati prekomjernom perifernom vazodilatacijom i mogućom refleksnom tahikardijom. Prijavljena je izražena i vjerojatno produljena sistemska hipotenzija, uključujući i šok sa smrtnim ishodom.

Liječenje

Bolesnika se mora pažljivo nadzirati, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Liječenje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja, i telmisartanom i amlodipinom.

Serumski elektroliti i kreatinin moraju se često pratiti. Ako dođe do pojave hipotenzije, bolesnika treba staviti u ležeći položaj s podignutim donjim ekstremitetima, uz brzu nadoknadu volumena i soli. Potrebno je suportivno liječenje. Intravenski kalcijev glukonat može imati pozitivne učinke u prekidanju učinaka blokade kalcijevih kanala. Telmisartan i amlodipin se ne uklanjaju hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin, antagonisti angiotenzina II i blokatori kalcijevih kanala; ATK oznaka: C09DB04.

Twynsta kombinira dvije antihipertenzivne tvari s komplementarnim mehanizmima za kontrolu krvnog tlaka kod bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: antagonist receptora angiotenzina II, telmisartan i dihidropiridinski blokator kalcijevih kanala, amlodipin.

Kombinacija ovih tvari ima dodatan antihipertenzivni učinak, snižujući krvni tlak u većoj mjeri nego svaka od komponenti zasebno.

Primjena Twynste jedanput dnevno dovodi do učinkovitog i stalnog sniženja krvnog tlaka tijekom 24-satnog terapijskog raspona doziranja.

Telmisartan

Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tipa AT₁).

Telmisartan istiskuje angiotenzin II s vrlo visokim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT₁ receptorskom podtipu, koji je odgovoran za poznato djelovanje angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT₁ receptoru. Telmisartan se selektivno veže na AT₁ receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT₂ i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, a niti učinak njihove moguće pretjerane stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi smanjuju se telmisartanom. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira angiotenzin konvertirajući enzim (kininaza II), enzim koji također razgrađuje bradikinin. Stoga se ne očekuju nuspojave posredovane bradikininom.

Kod ljudi, doza od 80 mg telmisartana gotovo potpuno inhibira povišenje krvnog tlaka izazvano angiotenzinom II. Inhibicijski učinak se održava tijekom 24 sata, a može se još uvijek izmjeriti do 48 sati.

Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivni učinak postupno postaje vidljiv u roku 3 sata. Maksimalno sniženje krvnog tlaka općenito se postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja te se održava tijekom duljeg razdoblja liječenja.

Prema ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka, antihipertenzivni učinak se zadržava konstantno tijekom 24 sata od doziranja, te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze. Ovo je potvrđeno odnosom minimalnih i maksimalnih vrijednosti stalno iznad 80 %, a koje su zabilježene nakon doza od 40 i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Postoji očigledan trend odnosa doze s vremenom potrebnim za oporavak početne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka. U vezi s tim podaci koji se tiču dijastoličkog krvnog tlaka nisu dosljedni.

Kod bolesnika s hipertenzijom, telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na puls. Utjecaj diuretskog i natriuretskog djelovanja lijeka na njegov hipotenzivni učinak još nije definiran. Antihipertenzivni učinak telmisartana usporediv je s antihipertenzivnim učinkom drugih skupina antihipertenziva (pokazalo se u kliničkim ispitivanjima usporedbe telmisartana s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom nekoliko dana, bez dokaza o povratnoj hipertenziji.

Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih koji su liječeni inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze u kliničkim ispitivanjima u kojima se izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar boje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor ulaska (dotoka) kalcijevih iona dihidropiridinske skupine (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona), i inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom relaksirajućem učinku na glatke mišiće krvnih žila, čime se smanjuje periferni otpor u krvnim žilama i krvni tlak. Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin veže na dihidropiridinska i nedihidropiridinska vezna mjesta. Amlodipin je relativno selektivan za krvne žile, s većim učinkom na glatke mišićne stanice krvnih žila nego na stanice srčanog mišića.

Kod bolesnika s hipertenzijom, doziranje jedanput dnevno osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka u ležećem i uspravnom položaju, tijekom 24 satnog razdoblja. Zbog polaganog nastupa djelovanja terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

Kod hipertenzivnih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežnog vaskularnog otpora i porastom brzine glomerularne filtracije te

učinkovitim protokom plazme kroz bubrege bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Amlodipin nije povezan sa štetnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Primjena kod bolesnika sa zatajenjem srca

Hemodinamička ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja temeljena na tjelesnoj aktivnosti bolesnika sa srčanim zatajenjem NYHA klase II-IV pokazala su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje na osnovu mjerenja podnošenja tjelesnih aktivnosti, istisne frakcije lijeve klijetke te kliničkih simptoma.

Placebom kontrolirano ispitivanje (PRAISE) u kojem su ocjenjivani bolesnici sa srčanim zatajenjem NYHA klase III-IV i koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore pokazalo je da amlodipin ne dovodi do povećanog rizika od smrtnosti ili kombinacije mortaliteta i pobola u bolesnika sa zatajenjem srca.

U dugotrajnoj, placebom kontroliranoj studiji praćenja (PRAISE-2) amlodipina kod bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji ukazuje na ishemijsku bolest u podlozi, na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U istoj skupini amlodipin je bio povezan s povećanim brojem slučajeva plućnog edema unatoč činjenici da nije opažena značajna razlika u incidenciji zatajenja srca u usporedbi s placebom.

Telmisartan/Amlodipin

U 8-tjednoj, multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, placebom kontroliranoj, faktorijalnoj studiji na paralelnim skupinama na 1461 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom (prosječni dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju ≥ 95 i ≤ 119 mmHg), liječenje svakom od kombiniranih doza Twynste rezultiralo je značajno većim sniženjem dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka te višom stopom kontrole u usporedbi s relevantnim monoterapijskim komponentama.

Twynsta je, ovisno o rasponu doza, pokazala sniženje sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od -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) i -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Sniženje dijastoličkog krvnog tlaka < 90 mmHg bilo je postignuto kod 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % bolesnika, po istom redoslijedu. Vrijednosti su prilagođene prema početnoj vrijednosti i zemlji.

Antihipertenzivni učinak postignut je u većini slučajeva 2 tjedna nakon početka liječenja. U podskupini od 1050 bolesnika s umjerenom do teškom hipertenzijom (DKT ≥ 100 mmHg) 32,7-51,8 % je reagiralo dostatno na monoterapiju, bilo telmisartanom ili amlodipinom. Primijećene prosječne promjene sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka uz kombiniranu terapiju s amlodipinom 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg s 40 mg/5 mg; -22,5/19,1 mmHg uz 80 mg/5 mg) bile su usporedive ili veće od onih primijećenih uz amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) te povezane sa značajno nižim stopama edema (1,4 % uz 40 mg/5 mg; 0,5 % uz 80mg/5 mg; 17,6 % uz amlodipin 10 mg).

Automatizirana ambulatna praćenja krvnog tlaka, izvedena u podskupini od 562 bolesnika, potvrdila su kliničke rezultate o dosljednom sniženju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka tijekom 24-satnog razdoblja.

U daljnjoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, aktivno kontroliranoj studiji na paralelnim skupinama, ukupno je 1097 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 5 mg primalo Twynstu (40 mg/5 mg ili 80 mg/5 mg) ili samo amlodipin (5 mg ili 10 mg). Nakon 8 tjedana liječenja, svaka od kombinacija bila je statistički superiorna u odnosu na obje monoterapijske doze amlodipina u snižavanju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg uz 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg u odnosu na -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg uz amlodipin 5 mg i 10 mg, a postignuta je viša stopa kontrole dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s relevantnim monoterapijama (56,7 %, 63,8 % uz 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg u odnosu na 42 %, 56,7 % uz amlodipin 5 mg i 10 mg). Stopa edema bila je značajno niža uz 40 mg/5

mg i 80 mg/5 mg u usporedbi s amlodipinom 10 mg (4,4 % u odnosu na 24,9 %).

U drugoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, aktivno kontroliranoj studiji na paralelnim skupinama, ukupno 947 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 10 mg primalo je Twynstu (40 mg/10 mg ili 80 mg/10 mg) ili samo amlodipin (10 mg). Nakon 8 tjedana liječenja, sva kombinirana liječenja bila su statistički značajno superiorna monoterapiji amlodipinom u sniženju dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg uz 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg u odnosu na -7,4/-6,5 mmHg uz amlodipin 10 mg), te je postignuta viša stopa normalizacije dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s monoterapijom (63,7 %, 66,5 % uz 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg u odnosu na 51,1 % uz amlodipin 10 mg).

U dvjema podudarnim, otvorenim, dugotrajnim studijama praćenja, provedenim tijekom daljnjih 6 mjeseci, učinak Twynste bio je održavan tijekom razdoblja ispitivanja. Nadalje, pokazano je da neki bolesnici koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani uz Twynstu 40 mg/10 mg, podizanjem doze na Twynsta 80 mg/10 mg imaju dodatno sniženje krvnog tlaka.

Ukupna incidencija nuspojava uz Twynstu u kliničkim ispitivanjima je bila niska, samo 12,7 % bolesnika koji su liječeni Twynstom je imalo nuspojave. Najčešće nuspojave bile su periferni edem i omaglica, vidjeti također dio 4.8. Prijavljene nuspojave odgovarale su onima koje su predviđene sigurnosnim profilima komponenata telmisartana i amlodipina. Nisu primijećene nove ili teže nuspojave. Bilo je konstatno manje edema (periferni edem, generalizirani edem i edem) kod bolesnika koji su primali Twynstu u usporedbi s bolesnicima koji su primali amlodipin 10 mg. U ispitivanju s faktorijskim dizajnom, stope edema bile su 1,3 % uz Twynstu 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg, te 8,8 % uz Twynstu 40 mg/10 mg i 80 mg/10 mg, kao i 18,4 % uz amlodipin 10 mg. Kod bolesnika kod kojih nije postignuta kontrola amlodipinom 5 mg, stopa edema bila je 4,4 % za 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg, te 24,9 % za amlodipin 10 mg.

Antihipertenzivni učinak Twynste bio je sličan, bez obzira na dob i spol, te je bio sličan kod bolesnika sa i bez dijabetesa.

Twynsta nije ispitivana niti na jednoj drugoj skupini bolesnika osim bolesnika sa hipertenzijom. Telmisartan je ispitivan u velikoj studiji ishoda na 25 620 ispitanika s visokim kardiovaskularnim rizikom (ONTARGET). Amlodipin je ispitivan na bolesnicima s kroničnom stabilnom anginom, vazospastičnom anginom i angiografski potvrđenom koronarnom bolešću.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Twynsta u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika fiksne kombinacije

Brzina i opseg apsorpcije Twynste su ekvivalentni bioraspoloživosti telmisartana i amlodipina kada se primjenjuju zasebno.

Apsorpcija

Apsorpcija telmisartana je vrlo brza, iako apsorbirana količina varira. Prosječna apsolutna bioraspoloživost telmisartana je oko 50 %. Kada se telmisartan uzima s hranom, smanjenje u površini pod krivuljom (AUC_{0-∞}) telmisartana varira od približno 6 % (doza od 40 mg) do približno 19 % (doza od 160 mg). 3 sata nakon primjene, koncentracije u plazmi su slične, bez obzira je li telmisartan primjenjivan sa ili bez hrane.

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorpira s maksimalnim vrijednostima u krvi između 6-12 sati nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost je procijenjena na između 64 i 80 %. Hrana ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Telmisartan se u velikoj mjeri veže na proteine plazme (> 99,5 %), uglavnom albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein. Prosječni prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) je približno 500 l.

Volumen distribucije amlodipina je oko 21 l/kg. *In vitro* studije su pokazale da se oko 97,5 % amlodipina u cirkulaciji veže na proteine plazme kod hipertenzivnih bolesnika.

Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom izvorne tvari na glukuronid. Nije pokazana farmakološka aktivnost za konjugat.

Amlodipin se u velikoj mjeri (oko 90 %) metabolizira u jetri u neaktivne metabolite.

Eliminacija

Telmisartan je karakteriziran bieksponecijalnom eliminacijskom farmakokinetikom, s terminalnim poluvijek eliminacije od > 20 sati. Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}), i u manjoj mjeri površina ispod krivulje-vrijeme (AUC) povećavaju se disproporcionalno s dozom. Ne postoje dokazi klinički relevantnog nakupljanja telmisartana uzetog u preporučenoj dozi. Koncentracije u plazmi bile su više kod žena nego kod muškaraca, bez relevantnog utjecaja na djelotvornost.

Nakon peroralne (i intravenske) primjene telmisartan se gotovo isključivo izlučivao fecesom, uglavnom u nepromijenjenom obliku. Kumulativna urinarna ekskrecija je < 1 % doze. Ukupni plazmatski klirens (Cl_{tot}) je visok (približno 1000 ml/min) u usporedbi s protokom krvi u jetri (oko 1 500 ml/min).

Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna, s terminalnim poluvijek eliminacije od oko 30 do 50 sati uz jednokratno dnevno doziranje. Vrijednosti u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže postiže se nakon stalne primjene od 7-8 dana. Deset posto originalnog amlodipina i 60 % metabolita amlodipina se izlučuje putem urina.

Linearnost/nelinearnost

Ne smatra se da malo smanjenje AUC-a za telmisartan dovodi do smanjenog terapijskog učinka. Ne postoji linearan odnos između doza i vrijednosti u plazmi. C_{max} i, u manjoj mjeri, AUC se disproporcionalno povećavaju pri dozama iznad 40 mg.

Amlodipin pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Pedijatrijska populacija (dob ispod 18 godina starosti)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju.

Spol

Primijećene su razlike koncentracija telmisartana u plazmi, tako što su C_{max} i AUC oko 3 odnosno 2 puta veći, kod žena u usporedbi s muškarcima.

Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između mlađih i starijih bolesnika.

Vrijeme do postizanja maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi je slično kod starijih i mlađih ispitanika. Kod starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina što uzrokuje povećanje AUC-a i poluvremena eliminacije.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s blagim do umjerenim i teškim oštećenjem bubrega primijećeno je udvostručenje koncentracija telmisartana u plazmi. Međutim, niže koncentracije u plazmi primijećene su kod bolesnika s insuficijencijom bubrega podvrgnutih dijalizi. Telmisartan se uveliko veže za proteine plazme kod osoba s insuficijencijom bubrega, te se ne može ukloniti dijalizom. Poluvijek eliminacije nije promijenjen kod bolesnika s oštećenjem bubrega. Farmakokinetika amlodipina ne utječe značajno na oštećenje bubrega.

Oštećenje jetre

Farmakokinetička ispitivanja bolesnika s oštećenjem jetre pokazala su povećanje apsolutne bioraspoloživosti telmisartana do gotovo 100 %. Poluvijek eliminacije telmisartana ostao je nepromijenjen kod bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, s rezultirajućim porastom u AUC od oko 40-60 %.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

S obzirom da se neklinički profili toksičnosti telmisartana i amlodipina ne preklapaju, nije se očekivalo pogoršanje toksičnosti za kombinaciju. Ovo je potvrđeno u subkroničnoj (13-tjednoj) toksikološkoj studiji na štakorima, u kojoj su bile ispitivane razine doza od 3,2/0,8, 10/2,5 i 40/10 mg/kg telmisartana i amlodipina.

Pretklinički podaci dostupni za komponente ove fiksne kombinacije su prijavljeni u nastavku.

Telmisartan

U pretkliničkim studijama sigurnosti, doze čija je izloženost usporediva s onom dozom unutar kliničkog terapijskog raspona izazvale su smanjene parametre crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i promjene u renalnoj hemodinamici (povišeni dušik iz ureje i kreatinin u krvi), kao i porast kalija u serumu kod normotenzivnih životinja. Kod pasa su primijećene renalna tubularna dilatacija i atrofija. Također su primijećene ozljede želučane sluznice (erozija, ulkusi, ili upala) kod štakora i pasa. Ove farmakološki posredovane nuspojave, poznate iz pretkliničkih studija i uz inhibitore enzima angiotenzin-konvertaze i uz antagoniste angiotenzina II, spriječene su oralnim nadomjescima soli. Kod obje vrste zabilježene su povišena aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija renalnih jukstaglomerularnih stanica. Ove promjene, koje su također učinak skupine svih inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze i drugih antagonista receptora angiotenzina II, nisu klinički značajne.

Ne postoje dokazi teratogenog učinka, ali studije na životinjama pokazale su potencijalni štetni učinak toksičnih doza telmisartana na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su manja tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju.

Nema dokaza mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama te nema dokaza kancerogenosti kod štakora i miševa.

Amlodipin

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U studijama reproduktivne toksičnosti na štakorima, primijećen je odgođen porođaj, otežani trudovi i narušeno fetalno preživljenje, kao i preživljenje štenaca pri visokim dozama. Nije bilo učinka na plodnost štakora oralno liječenih amlodipinmaleatom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama do 10 mg amlodipin/kg/dan (oko 10 puta više od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg/dan na mg/m² baze).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Brilliant blue FCF (E 133)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
magnezijev stearat
kukuruzni škrob
meglumin
celuloza, mikrokristalična
povidon (K25)
škrob, prethodno geliran (pripravljen od kukuruznog škroba)
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Izvaditi tablete iz blistera tek neposredno prije primjene.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminijski blisteri (PA/Al/PVC/Al) u kutiji koja sadrži 14, 28, 56, 98 tableta ili aluminij/aluminijski perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze (PA/Al/PVC/Al) u kutiji koja sadrži 30 x 1, 90 x 1 tabletu i višestruka pakiranja koja sadrže 360 (4 pakiranja od 90 x 1) tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/648/015 (14 tableta)
EU/1/10/648/016 (28 tableta)
EU/1/10/648/017 (30 x 1 tableta)

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. listopada 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. kolovoza 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 80 mg/10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadržava 80 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadržava 337,28 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Dvoslojna plavo-bijela tableta ovalnog oblika, s utisnutom oznakom proizvoda A4 i logom tvrtke na bijelom sloju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije kod odraslih osoba:

Dodatna terapija

Twynsta 80 mg/10 mg je indicirana u liječenju odraslih osoba kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka s Twynstom 40 mg/10 mg ili Twynstom 80 mg/5 mg.

Zamjenska terapija

Odrasli bolesnici koji primaju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete mogu, umjesto toga, uzimati Twynsta tablete koje sadrže jednake doze komponenti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza ovog lijeka je jedna tableta dnevno.

Maksimalna preporučena doza je jedna tableta od 80 mg telmisartana/10 mg amlodipina dnevno. Ovaj lijek je indiciran za dugotrajno liječenje.

Ne preporučuje se primjena amlodopina s grejpom ili sokom od grejpa jer kod pojedinih bolesnika može doći do povećane bioraspoloživosti koja rezultira povećanim učinkom snižavanja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5).

Dodatna terapija

Twynsta 80 mg/10 mg tablete mogu primjenjivati bolesnici kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka s Twynstom 40 mg/10 mg.

Preporučuje se titracija pojedinačnih doza obje komponente (tj. amlodipina i telmisartana) prije prijelaza na fiksnu kombinaciju. U klinički prikladnim slučajevima, može se razmotriti izravan prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Bolesnici liječeni s 10 mg amlodipina, koji imaju nuspojave koje ograničavaju dozu, kao što je edem, mogu se prebaciti na Twynsta 40 mg/5 mg tablete jedanput dnevno, snižavajući dozu amlodipina bez smanjenja ukupnog očekivanog antihipertenzivnog učinka.

Zamjenska terapija

Bolesnici koji primjenjuju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete mogu, umjesto toga, uzimati tablete Twynsta koje sadrže jednake doze komponenti u jednoj tableti jedanput dnevno.

Starije osobe (> 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike. Dostupno je malo podataka za vrlo stare bolesnike.

Oštećenje bubrega

Ograničeno iskustvo dostupno je za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega ili bolesnike na hemodijalizi. Kod takvih bolesnika preporučuje se oprez u primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin, s obzirom da se niti amlodipin niti telmisartan ne uklanjaju dijalizom (također vidjeti dio 4.4).

Nije potrebno prilagođavanje doze za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

Twynsta je kontraindicirana kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, kombinaciju telmisartan/amlodipin se treba primjenjivati s oprezom. Doza telmisartana ne smije prelaziti 40 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kombinacije telmisartan/amlodipin u djece u dobi ispod 18 godina starosti nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Twynsta se može uzimati sa ili bez hrane. Preporučuje se uzimati Twynstu s malo tekućine.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, na derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Drugo i treće tromesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Bilijarna opstrukcija i teško oštećenje jetre
- Šok (uključujući kardiogeni šok)
- Opstrukcija izlaznog dijela lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- Hemodinamički nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda

Istodobna primjena kombinacije telmisartan/amlodipin s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća

Liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se ne smije započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se produljeno liječenje antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju nastaviti liječenje pogodnim drugim antihipertenzivima koji imaju utvrđen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se mora trenutno odmah prekinuti, i ako je potrebno, nastaviti liječenje prikladnim drugim lijekom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje jetre

Telmisartan se uglavnom eliminira putem žuči. Kod bolesnika s bilijarnom opstrukcijom ili insuficijencijom jetre može se očekivati smanjen klirens. Nadalje, kao i uz sve antagoniste kalcija, poluvijek amlodipina je produljen kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, a preporuke za doziranje nisu utvrđene. Stoga je potreban oprez u primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin kod takvih bolesnika.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS).

Oštećenje bubrega i presađivanje bubrega

Kada se kombinacija telmisartan/amlodipin primjenjuje kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se povremeno praćenje serumskih vrijednosti kalija i kreatinina. Ne postoji iskustvo u pogledu primjene kombinacije telmisartan/amlodipin kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Telmisartan i amlodipin se ne uklanjaju dijalizom.

Intravaskularna hipovolemija

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, može se pojaviti kod bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija, zbog npr. snažne diuretske terapije, restrikcije soli u prehrani, proljeva, ili povraćanja. Ovakva stanja moraju biti korigirana prije početka primjene telmisartana. Ako dođe do pojave hipotenzije uz kombinaciju telmisartan/amlodipin, bolesnika treba staviti u ležeći/supinacijski položaj i, prema potrebi, dati intravensku infuziju obične fiziološke otopine. Liječenje se može nastaviti nakon stabilizacije krvnog tlaka.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Ostala stanja sa stimulacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron

Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega većinom ovise o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili podležućom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom, ili, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena telmisartana.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je osobit oprez kod bolesnika koji pate od aortne ili mitralne stenoze, ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Nestabilna angina pektoris, akutni infarkt miokarda

Ne postoje podaci koji idu u prilog primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin u nestabilnoj angini pektoris te tijekom ili u roku 1 mjeseca nakon infarkta miokarda.

Zatajenje srca

U dugotrajnoj, placebo kontroliranoj studiji (PRAISE-2) s amlodipinom na bolesnicima sa zatajenjem srca neishemijskog porijekla NYHA grupa III i IV, amlodipin je bio povezan s većim brojem prijavi plućnog edema usprkos neznačajnoj razlici u incidenciji pogoršanja zatajenja srca u usporedbi s placebo (vidjeti dio 5.1).

Dijabetičari koji se liječe inzulinom ili antidijabeticima

U ovoj skupini bolesnika može doći do pojave hipoglikemije tijekom liječenja telmisartanom. Stoga je kod ovih bolesnika potrebno razmoriti odgovarajuće praćenje glukoze u krvi; može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada je indicirano.

Hiperkalijemija

Primjena lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron može izazvati hiperkalijemiju. Kod starijih osoba, bolesnika s insuficijencijom bubrega, dijabetičara, osoba koje se istodobno liječe drugim lijekovima koji mogu povisiti vrijednosti kalija, i/ili bolesnika s interkurentnim događajima, hiperkalijemija može biti fatalna.

Prije razmatranja istodobne primjene lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron potrebno je ocijeniti omjer koristi i rizika.

Glavni rizični faktori za hiperkalijemiju koje je potrebno razmotriti su:

- dijabetes melitus, oštećenje bubrega, dob (>70 godina)
- kombinacija s jednim ili više drugih lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron i/ili nadomjescima kalija. Lijekovi ili terapijske skupine lijekova koji mogu dovesti do hiperkalijemije su zamjena za soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i, uključujući selektivne COX-2 inhibitore), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ili takrolimus) i trimetoprim.
- interkurentni događaji, osobito dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolička acidoza, pogoršanje bubrežne funkcije, iznenadno pogoršanje stanja bubrega (npr. infektivne bolesti), liza stanica (npr. akutna ishemija uda, rabdomioliza, produljena trauma).

Potrebno je pratiti vrijednosti kalija u serumu u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži 337,28 mg sorbitola u jednoj tableti.

Sorbitol je izvor fruktoze. Ne preporučuje se primjena lijeka Twynsta u bolesnika s nasljednim nepodnošenjem fruktoze.

Ostalo

Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, prekomjerno sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemičnom kardiopatijom ili ishemičnom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu primijećene interakcije između dviju komponenti ove fiksne kombinacije u kliničkim studijama.

Interakcije koje su česte uz ovu kombinaciju

Ispitivanja interakcija lijekova nisu provedena.

Što je potrebno imati na umu pri istodobnoj primjeni

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Učinak snižavanja krvnog tlaka kombinacije telmisartan/amlodipin se može povećati istodobnom primjenom drugih antihipertenzivnih lijekova.

Lijekovi s potencijalnim učinkom snižavanja krvnog tlaka

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava, može se očekivati da sljedeći lijekovi mogu potencirati hipotenzivni učinak svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući ovaj lijek, npr. baklofen, amifostin, neuroleptici, ili antidepresivi. Nadalje, ortostatska hipotenzija se može pogoršati uzimanjem alkohola.

Kortikosteroidi (sistemski put primjene)

Smanjenje antihipertenzivnog učinka.

Interakcije povezane s telmisartanom

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Diuretici koji štede kalij ili nadomjesci kalija

Antagonisti receptora angiotenzina II, kao što je telmisartan, smanjuju gubitak kalija induciran diureticima. Diuretici koji štede kalij, npr. spirinolakton, eplerenon, triamteren, ili amilorid, nadomjesci kalija, ili zamjenske soli koje sadrže kalij mogu dovesti do značajnog povećanja kalija u serumu. Ako je indicirana istodobna primjena zbog prijavljene hipokalijemije, oni se primjenjuju s oprezom i uz često praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Litij

Tijekom istovremene primjene litija s inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze i s antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući telmisartan, prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracije litija u serumu i toksičnost. Ako se primjena kombinacije dokaže potrebnom, preporučuje se pažljivo praćenje vrijednosti litija u serumu.

Drugi antihipertenzivni lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS)

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1)

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu smanjiti antihipertenzivan učinak antagonista receptora angiotenzina II. Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom), istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je obično reverzibilno. Stoga se kombinacija treba primjenjivati s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati, treba razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije i povremeno nakon toga.

Ramipril

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do porasta od najviše 2,5 puta u AUC_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj ovog opažanja nije poznat.

Istodobna primjena koja se može razmotriti

Digoksin

Kada je telmisartan bio istodobno primjenjivan s digoksinom, primijećena su povećanja medijana vršnih koncentracija digoksina u plazmi (49 %) i koncentracija na kraju dozirnog intervala (20 %). Prilikom početka, prilagodbe i prekida liječenja, potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

Interakcije povezane s amlodipinom

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

CYP3A4 inhibitori

Uz istodobnu primjenu s CYP3A4 inhibitorom, eritromicinom, kod mladih osoba te diltiazema kod starijih osoba, koncentracije amlodipina u plazmi povećale su se za 22 %, odnosno 50 %. Međutim, klinički značaj ovog otkrića je neizvjestan. Ne može se isključiti da snažni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mogu povećati koncentracije amlodipina u plazmi u većoj mjeri nego diltiazem. Potreban je oprez u primjeni amlodipina istovremeno s CYP3A4 inhibitorima. Međutim, nisu prijavljene nuspojave koje se mogu pripisati takvim interakcijama.

CYP3A4 induktori

Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može varirati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, gospina trava).

Grejp i sok od grejpa

Istodobna primjena 240 ml soka od grejpa s jednostrukom oralnom dozom od 10 mg amlodipina na 20 zdravih dobrovoljaca nije pokazala značajan učinak na farmakokinetička svojstva amlodipina. Istodobna primjena amlodipina i grejpa ili soka od grejpa se još uvijek ne preporučuje kod bolesnika jer se bioraspoloživost amlodipina u nekim slučajevima može povećati te može rezultirati povećanjem hipotenzivnog učinka.

Istodobna primjena koja se može razmotriti

Takrolimus

Postoji rizik od povišenih vrijednosti takrolimusa u krvi kada se uzima istodobno s amlodipinom. Međutim, farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razumljiv. U cilju izbjegavanja toksičnosti takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika koji se liječe takrolimusom zahtijeva praćenje vrijednosti takrolimusa u krvi kao i, u odgovarajućem slučaju, prilagodbu doze takrolimusa.

Ciklosporin

Nisu provedena ispitivanja interakcija s ciklosporinom i amlodipinom u zdravih dobrovoljaca ili u drugim populacijama, uz iznimku bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je primijećeno varijabilno povećanje koncentracija ciklosporina na kraju dozirnog intervala (prosjek 0 % - 40 %). Potrebno je razmotriti praćenje vrijednosti ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji primjenjuju amlodipin te im se, prema potrebi, treba sniziti doza ciklosporina.

Simvastatin

Istodobna primjena višestrukih doza amlodipina i simvastatina od 80 mg rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu do 77 % u usporedbi s monoterapijom simvastatina. Stoga, doza simvastatina za bolesnike na amlodipinu mora biti ograničena na 20 mg dnevno.

Drugi

Amlodipin se sigurno primjenjuje uz digoksin, varfarin, atorvastatin, sildenafil, antacidne lijekove (aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid, simetikon), cimetidin, antibiotike i oralne hipoglikemijske lijekove. Kada su se amlodipin i sildenafil primjenjivali u kombinaciji, svaki lijek je zasebno imao svoj vlastiti učinak snižavanja krvnog tlaka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin u trudnoći. Nisu provedene studije reproduktivne toksičnosti na životinjama s kombinacijom telmisartan/amlodipin.

Telmisartan

Primjena antagonista receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Ispitivanja telmisartana na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki podaci o povećanom teratogenom riziku nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu konačni; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku nakon izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II, mogu postojati slični rizici uz ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koji planiraju trudnoću moraju prijeći na pogodno zamjensko liječenje antihipertenzivima sa sigurnim profilom primjene u trudnoći. Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se mora odmah prekinuti, te ako je potrebno početi s zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost antagonistu receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnija, usporenje osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ukoliko dođe do izlaganja antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja nadalje, preporučuje se ultrazvučna kontrola bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II se moraju pažljivo promatrati radi moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Amlodipin

Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća ne ukazuju da amlodipin ili drugi antagonisti kalcijevih receptora imaju štetan učinak na zdravlje fetusa. Međutim, može postojati rizik od produljenog porođaja.

Dojenje

Amlodipin se u ljudi izlučuje u majčino mlijeko. Udio majčine doze koju primi dojenče procijenjen je na interkvartilni raspon od 3 do 7 %, uz maksimalnu vrijednost od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat.

Zbog nedostupnih informacija o primjeni telmisartana tijekom dojenja, kombinacija telmisartan/amlodipin se ne preporučuje, već se preporučuje zamjensko liječenje sa sigurnim profilom primjene tijekom dojenja, osobito u dojenju novorođenčadi ili prijevremeno rođene djece.

Plodnost

Nisu dostupni podaci iz kontroliranih kliničkih studija s fiksnom kombinacijom niti s individualnim komponentama.

Zasebne studije reproduktivne toksičnosti s kombinacijom telmisartana i amlodipina nisu provedene.

U pretkliničkim studijama, nije uočen učinak telmisartana na mušku i ženku plodnost.

Slično tome, nisu prijavljeni učinci amlodopina na mušku i žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

Reverzibilne biokemijske promjene glave spermija koje mogu poremetiti oplodnju su primijećene za blokatore kalcijevih kanala u pretkliničkim i *in vitro* studijama. Nije utvrđen klinički značaj.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ovaj lijek umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Potrebno je upozoriti bolesnike na mogućnost nuspojava, kao što su sinkopa, somnolencija, omaglica, ili vrtoglavica tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8). Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja

automobilom ili strojem. Ako bolesnici imaju ove nuspojave, moraju izbjegavati potencijalno rizične radnje kao što su upravljanje vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Pregled profila sigurnosti

Najčešće nuspojave uključuju omaglicu i periferni edem. Rijetko može doći do pojave ozbiljne sinkope (manje od 1 slučaja na 1000 bolesnika).

Nuspojave koje su prethodno bile prijavljene uz jednu od pojedinih komponenti (telmisartan ili amlodipin) također predstavljaju potencijalne nuspojave uz Twynstu, čak iako nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom razdoblja nakon stavljanje lijeka u promet.

Tabelarni prikaz nuspojava

Sigurnost i podnošljivost Twynste su ocjenjivane u pet kontroliranih kliničkih studija na više od 3500 bolesnika, od kojih je preko 2500 primalo telmisartan u kombinaciji s amlodipinom.

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti uz uporabu sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nije poznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<i>Infekcije i infestacije</i>			
Manje često		infekcije gornjeg dišnog sustava uključujući faringitis i sinusitits, infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis	
Rijetko	cistitis	sepsa uključujući smrtni ishod ¹	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>			
Manje često		anemija	
Rijetko		trombocitopenija, eozinofilija	
Vrlo rijetko			leukocitopenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>			
Rijetko		preosjetljivost, anafilaktička reakcija	
Vrlo rijetko			preosjetljivost
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			
Manje često		hiperkalijemija	
Rijetko		hipoglikemija (u	

		dijabetičara)	
Vrlo rijetko			hiperglikemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>			
Manje često			promjene raspoloženja
Rijetko	depresija, anksioznost, nesanica		konfuzija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>			
Često	omaglica		
Manje često	somnolencija, migrena, glavobolja, paraestezija		
Rijetko	sinkopa, periferna neuropatija, hipoestezija, disgeuzija, tremor		
Vrlo rijetko			ekstrapiramidalni sindrom
<i>Poremećaji oka</i>			
Manje često			oštećenje vida
Rijetko		poremećaj vida	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			
Manje često	vrtoglavica		tinitus
<i>Srčani poremećaji</i>			
Manje često	bradikardija, palpitacije		
Rijetko		tahikardija	
Vrlo rijetko			infarkt miokarda, aritmija, ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija
<i>Krvožilni poremećaji</i>			
Manje često	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, crvenilo praćeno osjećajem vrućine		
Vrlo rijetko			vaskulitis

<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>			
Manje često	kašalj	dispneja	dispneja, rinitis
Vrlo rijetko	intersticijska bolest pluća ³		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>			
Manje često	abdominalna bol, proljev, mučnina	flatulencija	promjene uobičajenog rada crijeva
Rijetko	povraćanje, hipertrofija desni, dispepsija, suhoća usta	nelagoda u želucu	
Vrlo rijetko			pankreatitis, gastritis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			
Rijetko		poremećena jetrena funkcija, poremećaj jetre ²	
Vrlo rijetko			hepatitis, žutica, povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom uvijek uz kolestazu)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
Manje često	pruritus	hiperhidroza	alopecija, purpura, diskoloracija kože, hiperhidroza
Rijetko	ekcem, eritem, osip	angioedem (sa smrtnim ishodom), izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka, urtikarija	
Vrlo rijetko			angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfolijativni dermatitis, Stevens- Johnsonov sindrom, fotosenzibilnost
Nepoznato			toksična epidermalna nekroliza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>			
Manje često	artralgija,		

	spazam mišića (grčevi u nogama), mialgija		
Rijetko	bol u leđima, bol u udovima (bol u nogama)	bol u tetivama (simptomi slični tendinitisu)	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Manje često		oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega	poremećaj mokrenja, polakizurija
Rijetko	nokturija		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			
Manje često	erektilna disfunkcija		ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Često	periferni edem		
Manje često	astenija, bol u prsima, umor, edem		bol
Rijetko	malaksalost	bolest nalik gripi	
Pretrage			
Manje često	povišene vrijednosti jetrenih enzima	povišene vrijednosti kreatinina u krvi	povećana tjelesna težina, smanjena tjelesna težina
Rijetko	povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi, snižene vrijednosti hemoglobina	

¹: događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom

²: većina slučajeva poremećene jetrene funkcije/poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom se javilo kod japanskih bolesnika. Japanski bolesnici će vjerojatno češće imati ove nuspojave u odnosu na ostale bolesnike

³: slučajevi intersticijske bolesti pluća (uglavnom intersticijska upala pluća i eozinofilna upala pluća) su prijavljeni uz telmisartan iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V***.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Očekuje se da znakovi i simptomi predoziranja odgovaraju prekomjernim farmakološkim učincima. Kao najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom očekuju se hipotenzija i tahikardija; također su prijavljeni bradikardija, omaglica, povišeni kreatinin u serumu i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje amlodipinom može rezultirati prekomjernom perifernom vazodilatacijom i mogućom refleksnom tahikardijom. Prijavljena je izražena i vjerojatno produljena sistemska hipotenzija, uključujući i šok sa smrtnim ishodom.

Liječenje

Bolesnika se mora pažljivo nadzirati, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Liječenje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja, i telmisartanom i amlodipinom.

Serumski elektroliti i kreatinin moraju se često pratiti. Ako dođe do pojave hipotenzije, bolesnika treba staviti u ležeći položaj s podignutim donjim ekstremitetima, uz brzu nadoknadu volumena i soli. Potrebno je suportivno liječenje. Intravenski kalcijev glukonat može imati pozitivne učinke u prekidanju učinaka blokade kalcijevih kanala. Telmisartan i amlodipin se ne uklanjaju hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin, antagonisti angiotenzina II i blokatori kalcijevih kanala; ATK oznaka: C09DB04.

Twynsta kombinira dvije antihipertenzivne tvari s komplementarnim mehanizmima za kontrolu krvnog tlaka kod bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: antagonist receptora angiotenzina II, telmisartan i dihidropiridinski blokator kalcijevih kanala, amlodipin.

Kombinacija ovih tvari ima dodatan antihipertenzivni učinak, snižujući krvni tlak u većoj mjeri nego svaka od komponenti zasebno.

Primjena Twynste jedanput dnevno dovodi do učinkovitog i stalnog sniženja krvnog tlaka tijekom 24-satnog terapijskog raspona doziranja.

Telmisartan

Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tipa AT₁).

Telmisartan istiskuje angiotenzin II s vrlo visokim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT₁ receptorskom podtipu, koji je odgovoran za poznato djelovanje angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT₁ receptoru. Telmisartan se selektivno veže na AT₁ receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT₂ i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, a niti učinak njihove moguće pretjerane stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi smanjuju se telmisartanom. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira angiotenzin konvertirajući enzim (kininaza II), enzim koji također razgrađuje bradikinin. Stoga se ne očekuju nuspojave posredovane bradikininom.

Kod ljudi, doza od 80 mg telmisartana gotovo potpuno inhibira povišenje krvnog tlaka izazvano angiotenzinom II. Inhibicijski učinak se održava tijekom 24 sata, a može se još uvijek izmjeriti do 48 sati.

Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivni učinak postupno postaje vidljiv u roku 3 sata. Maksimalno sniženje krvnog tlaka općenito se postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja te se održava tijekom duljeg razdoblja liječenja.

Prema ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka, antihipertenzivni učinak se zadržava konstantno tijekom 24 sata od doziranja, te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze. Ovo je potvrđeno odnosom minimalnih i maksimalnih vrijednosti stalno iznad 80 %, a koje su zabilježene nakon doza od 40 i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Postoji očigledan trend odnosa doze s vremenom potrebnim za oporavak početne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka. U vezi s tim podaci koji se tiču dijastoličkog krvnog tlaka nisu dosljedni.

Kod bolesnika s hipertenzijom, telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na puls. Utjecaj diuretskog i natriuretskog djelovanja lijeka na njegov hipotenzivni učinak još nije definiran. Antihipertenzivni učinak telmisartana usporediv je s antihipertenzivnim učinkom drugih skupina antihipertenziva (pokazalo se u kliničkim ispitivanjima usporedbe telmisartana s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom nekoliko dana, bez dokaza o povratnoj hipertenziji.

Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih koji su liječeni inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze u kliničkim ispitivanjima u kojima se izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar boje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor ulaska (dotoka) kalcijevih iona dihidropiridinske skupine (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona), i inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom relaksirajućem učinku na glatke mišiće krvnih žila, čime se smanjuje periferni otpor u krvnim žilama i krvni tlak. Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin veže na dihidropiridinska i nedihidropiridinska vezna mjesta. Amlodipin je relativno selektivan za krvne žile, s većim učinkom na glatke mišićne stanice krvnih žila nego na stanice srčanog mišića.

Kod bolesnika s hipertenzijom, doziranje jedanput dnevno osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka u ležećem i uspravnom položaju, tijekom 24 satnog razdoblja. Zbog polaganog nastupa djelovanja terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

Kod hipertenzivnih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežnog vaskularnog otpora i porastom brzine glomerularne filtracije te

učinkovitim protokom plazme kroz bubrege bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Amlodipin nije povezan sa štetnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Primjena kod bolesnika sa zatajenjem srca

Hemodinamička ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja temeljena na tjelesnoj aktivnosti bolesnika sa srčanim zatajenjem NYHA klase II-IV pokazala su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje na osnovu mjerenja podnošenja tjelesnih aktivnosti, istisne frakcije lijeve klijetke te kliničkih simptoma.

Placebom kontrolirano ispitivanje (PRAISE) u kojem su ocjenjivani bolesnici sa srčanim zatajenjem NYHA klase III-IV i koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore pokazalo je da amlodipin ne dovodi do povećanog rizika od smrtnosti ili kombinacije mortaliteta i pobola u bolesnika sa zatajenjem srca.

U dugotrajnoj, placebom kontroliranoj studiji praćenja (PRAISE-2) amlodipina kod bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji ukazuje na ishemijsku bolest u podlozi, na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U istoj skupini amlodipin je bio povezan s povećanim brojem slučajeva plućnog edema unatoč činjenici da nije opažena značajna razlika u incidenciji zatajenja srca u usporedbi s placebom.

Telmisartan/Amlodipin

U 8-tjednoj, multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, placebom kontroliranoj, faktorijalnoj studiji na paralelnim skupinama na 1461 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom (prosječni dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju ≥ 95 i ≤ 119 mmHg), liječenje svakom od kombiniranih doza Twynste rezultiralo je značajno većim sniženjem dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka te višom stopom kontrole u usporedbi s relevantnim monoterapijskim komponentama.

Twynsta je, ovisno o rasponu doza, pokazala sniženje sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od -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) i -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Sniženje dijastoličkog krvnog tlaka < 90 mmHg bilo je postignuto kod 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % bolesnika, po istom redoslijedu. Vrijednosti su prilagođene prema početnoj vrijednosti i zemlji.

Antihipertenzivni učinak postignut je u većini slučajeva 2 tjedna nakon početka liječenja. U podskupini od 1050 bolesnika s umjerenom do teškom hipertenzijom (DKT ≥ 100 mmHg) 32,7-51,8 % je reagiralo dostatno na monoterapiju, bilo telmisartanom ili amlodipinom. Primijećene prosječne promjene sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka uz kombiniranu terapiju s amlodipinom 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg s 40 mg/5 mg; -22,5/19,1 mmHg uz 80 mg/5 mg) bile su usporedive ili veće od onih primijećenih uz amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) te povezane sa značajno nižom učestalošću edema (1,4 % uz 40 mg/5 mg; 0,5 % uz 80mg/5 mg; 17,6 % uz amlodipin 10 mg).

Automatizirana ambulatna praćenja krvnog tlaka, izvedena u podskupini od 562 bolesnika, potvrdila su kliničke rezultate o dosljednom sniženju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka tijekom 24-satnog razdoblja

U daljnjoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, aktivno kontroliranoj studiji na paralelnim skupinama, ukupno je 1097 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 5 mg primalo Twynstu (40 mg/5 mg ili 80 mg/5 mg) ili samo amlodipin (5 mg ili 10 mg). Nakon 8 tjedana liječenja, svaka od kombinacija bila je statistički superiorna u odnosu na obje monoterapijske doze amlodipina u snižavanju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg uz 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg u odnosu na -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg uz amlodipin 5 mg i 10 mg, a postignuta je viša stopa kontrole dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s relevantnim monoterapijama (56,7 %, 63,8 % uz 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg u odnosu na 42 %, 56,7 % uz amlodipin 5 mg i 10 mg). Stopa edema bila je značajno niža uz 40 mg/5

mg i 80 mg/5 mg u usporedbi s amlodipinom 10 mg (4,4 % u odnosu na 24,9 %).

U drugoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, aktivno kontroliranoj studiji na paralelnim skupinama, ukupno 947 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 10 mg primalo je Twynstu (40 mg/10 mg ili 80 mg/10 mg) ili samo amlodipin (10 mg). Nakon 8 tjedana liječenja, sva kombinirana liječenja bila su statistički značajno superiorna monoterapiji amlodipinom u sniženju dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg uz 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg u odnosu na -7,4/-6,5 mmHg uz amlodipin 10 mg), te je postignuta viša stopa normalizacije dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s monoterapijom (63,7 %, 66,5 % uz 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg u odnosu na 51,1% uz amlodipin 10 mg).

U dvjema podudarnim, otvorenim, dugotrajnim studijama praćenja, provedenim tijekom daljnjih 6 mjeseci, učinak Twynste bio je održavan tijekom razdoblja ispitivanja. Nadalje, pokazano je da neki bolesnici koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani uz Twynstu 40 mg/10 mg, podizanjem doze na Twynsta 80 mg/10 mg imaju dodatno sniženje krvnog tlaka.

Ukupna incidencija nuspojava uz Twynstu u kliničkim ispitivanjima je bila niska, samo 12,7 % bolesnika koji su liječeni Twynstom je imalo nuspojave. Najčešće nuspojave bile su periferni edem i omaglica, vidjeti također dio 4.8. Prijavljene nuspojave odgovarale su onima koje su predviđene sigurnosnim profilima komponenata telmisartana i amlodipina. Nisu primijećene nove ili teže nuspojave. Bilo je konstatno manje edema (periferni edem, generalizirani edem i edem) kod bolesnika koji su primali Twynstu u usporedbi s bolesnicima koji su primali amlodipin 10 mg. U ispitivanju s faktorijalnim dizajnom, stope edema bile su 1,3 % uz Twynstu 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg, te 8,8 % uz Twynstu 40 mg/10 mg i 80 mg/10 mg, kao i 18,4 % uz amlodipin 10 mg. Kod bolesnika kod kojih nije postignuta kontrola amlodipinom 5 mg, stopa edema bila je 4,4 % za 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg, te 24,9 % za amlodipin 10 mg.

Antihipertenzivni učinak Twynste bio je sličan, bez obzira na dob i spol, te je bio sličan kod bolesnika sa i bez dijabetesa.

Twynsta nije ispitivana niti na jednoj drugoj skupini bolesnika osim bolesnika sa hipertenzijom. Telmisartan je ispitivan u velikoj studiji ishoda na 25 620 ispitanika s visokim kardiovaskularnim rizikom (ONTARGET). Amlodipin je ispitivan na bolesnicima s kroničnom stabilnom anginom, vazospastičnom anginom i angiografski potvrđenom koronarnom bolešću.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Twynsta u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika fiksne kombinacije

Brzina i opseg apsorpcije Twynste su ekvivalentni bioraspoloživosti telmisartana i amlodipina kada se primjenjuju zasebno.

Apsorpcija

Apsorpcija telmisartana je vrlo brza, iako apsorbirana količina varira. Prosječna apsolutna bioraspoloživost telmisartana je oko 50 %. Kada se telmisartan uzima s hranom, smanjenje u površini pod krivuljom (AUC_{0-∞}) telmisartana varira od približno 6 % (doza od 40 mg) do približno 19 % (doza od 160 mg). 3 sata nakon primjene, koncentracije u plazmi su slične, bez obzira je li telmisartan primjenjivan sa ili bez hrane.

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorpira s maksimalnim vrijednostima u krvi između 6-12 sati nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost je procijenjena na između 64 i 80 %. Hrana ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Telmisartan se u velikoj mjeri veže na proteine plazme (> 99,5 %), uglavnom albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein. Prosječni prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) je približno 500 l.

Volumen distribucije amlodipina je oko 21 l/kg. *In vitro* studije su pokazale da se oko 97,5 % amlodipina u cirkulaciji veže na proteine plazme kod hipertenzivnih bolesnika.

Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom izvorne tvari na glukuronid. Nije pokazana farmakološka aktivnost za konjugat.

Amlodipin se u velikoj mjeri (oko 90 %) metabolizira u jetri u neaktivne metabolite.

Eliminacija

Telmisartan je karakteriziran bieksponecijalnom eliminacijskom farmakokinetikom, s terminalnim poluvijekom eliminacije od > 20 sati. Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}), i u manjoj mjeri površina ispod krivulje-vrijeme (AUC) povećavaju se disproporcionalno s dozom. Ne postoje dokazi klinički relevantnog nakupljanja telmisartana uzetog u preporučenoj dozi. Koncentracije u plazmi bile su više kod žena nego kod muškaraca, bez relevantnog utjecaja na djelotvornost.

Nakon peroralne (i intravenske) primjene telmisartan se gotovo isključivo izlučivao fecesom, uglavnom u nepromijenjenom obliku. Kumulativna urinarna ekskrecija je < 1 % doze. Ukupni plazmatski klirens (Cl_{tot}) je visok (približno 1 000 ml/min) u usporedbi s protokom krvi u jetri (oko 1 500 ml/min).

Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna, s terminalnim poluvijekom eliminacije od oko 30 do 50 sati uz jednokratno dnevno doziranje. Vrijednosti u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže postiže se nakon stalne primjene od 7-8 dana. Deset posto originalnog amlodipina i 60 % metabolita amlodipina se izlučuje putem urina.

Linearnost/nelinearnost

Ne smatra se da malo smanjenje AUC-a za telmisartan dovodi do smanjenog terapijskog učinka. Ne postoji linearni odnos između doza i vrijednosti u plazmi. C_{max} i, u manjoj mjeri, AUC se disproporcionalno povećavaju pri dozama iznad 40 mg.

Amlodipin pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Pedijatrijska populacija (dob ispod 18 godina starosti)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju.

Spol

Primijećene su razlike koncentracija telmisartana u plazmi, tako što su C_{max} i AUC oko 3 odnosno 2 puta veći, kod žena u usporedbi s muškarcima.

Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između mlađih i starijih bolesnika.

Vrijeme do postizanja maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi je slično kod starijih i mlađih ispitanika. Kod starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina što uzrokuje povećanje AUC-a i poluvremena eliminacije.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s blagim do umjerenim i teškim oštećenjem bubrega primijećeno je udvostručenje koncentracija telmisartana u plazmi. Međutim, niže koncentracije u plazmi primijećene su kod bolesnika s insuficijencijom bubrega podvrgnutih dijalizi. Telmisartan se uveliko veže za proteine

plazme kod osoba s insuficijencijom bubrega, te se ne može ukloniti dijalizom. Poluvijek eliminacije nije promijenjen kod bolesnika s oštećenjem bubrega. Farmakokinetika amlodipina ne utječe značajno na oštećenje bubrega.

Oštećenje jetre

Farmakokinetička ispitivanja bolesnika s oštećenjem jetre pokazala su povećanje apsolutne bioraspoloživosti telmisartana do gotovo 100 %. Poluvijek eliminacije telmisartana ostao je nepromijenjen kod bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, s rezultirajućim porastom u AUC od oko 40-60 %.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

S obzirom da se neklinički profili toksičnosti telmisartana i amlodipina ne preklapaju, nije se očekivalo pogoršanje toksičnosti za kombinaciju. Ovo je potvrđeno u subkroničnoj (13-tjednoj) toksikološkoj studiji na štakorima, u kojoj su bile ispitivane razine doza od 3,2/0,8, 10/2,5 i 40/10 mg/kg telmisartana i amlodipina.

Preklinički podaci dostupni za komponente ove fiksne kombinacije su prijavljeni u nastavku.

Telmisartan

U prekliničkim studijama sigurnosti, doze čija je izloženost usporediva s onom dozom unutar kliničkog terapijskog raspona izazvale su smanjene parametre crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i promjene u renalnoj hemodinamici (povišeni dušik iz ureje i kreatinin u krvi), kao i porast kalija u serumu kod normotenzivnih životinja. Kod pasa su primijećene renalna tubularna dilatacija i atrofija. Također su primijećene ozljede želučane sluznice (erozija, ulkusi, ili upala) kod štakora i pasa. Ove farmakološki posredovane nuspojave, poznate iz prekliničkih studija i uz inhibitore enzima angiotenzin-konvertaze i uz antagoniste angiotenzina II, spriječene su oralnim nadomjescima soli. Kod obje vrste zabilježene su povišena aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija renalnih jukstaglomerularnih stanica. Ove promjene, koje su također učinak skupine svih inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze i drugih antagonista receptora angiotenzina II, nisu klinički značajne.

Ne postoje dokazi teratogenog učinka, ali studije na životinjama pokazale su potencijalni štetni učinak toksičnih doza telmisartana na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su manja tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju.

Nema dokaza mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama te nema dokaza kancerogenosti kod štakora i miševa.

Amlodipin

Preklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U studijama reproduktivne toksičnosti na štakorima, primijećen je odgođen porođaj, otežani trudovi i narušeno fetalno preživljenje, kao i preživljenje štenaca pri visokim dozama. Nije bilo učinka na plodnost štakora oralno liječenih amlodipinmaleatom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama do 10 mg amlodipin/kg/dan (oko 10 puta više od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg/dan na mg/m² baze).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Brilliant blue FCF (E 133)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
magnezijev stearat

kukuruzni škrob
meglumin
celuloza, mikrokristalična
povidon (K25)
škrob, prethodno geliran (pripravljen od kukuruznog škroba)
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Izvaditi tablete iz blistera tek neposredno prije primjene.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminijski blisteri (PA/Al/PVC/Al) u kutiji koja sadrži 14, 28, 56, 98 tableta ili aluminij/aluminijski perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze (PA/Al/PVC/Al) u kutiji koja sadrži 30 x 1, 90 x 1 tabletu i višestruka pakiranja koja sadrže 360 (4 pakiranja od 90 x 1) tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. listopada 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. kolovoza 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-59320 Ennigerloh
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – 40 mg/5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 40 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta
30x1 tableta
56 tableta
90x1 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Twynsta 40 mg/5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]
SN: {broj} [serijalizacijski broj]
NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA OD 360 (4 PAKIRANJA S 90 x 1 TABLETOM) – BEZ PLAVOG OKVIRA – 40 mg/5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 40 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se odvojeno prodavati.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Twynsta 40 mg/5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA NALJEPNICA NA VIŠESTRUKOM PAKIRANJU OD 360 (4 PAKIRANJA S 90 x 1 TABLETOM) – UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR – 40 mg/5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 40 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje s 4 pakiranja, od kojih svako sadrži 90 x 1 tabletu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Twynsta 40 mg/5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister sa 7 tableta – 40 mg/5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 40 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister djeljiv na jedinične doze sa 10 tableta - 40 mg/5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 40 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – 40 mg/10 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 40 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta
30x1 tableta
56 tableta
90x1 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Twynsta 40 mg/10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]
SN: {broj} [serijalizacijski broj]
NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA OD 360 (4 PAKIRANJA S 90 x 1 TABLETOM) – BEZ PLAVOG OKVIRA – 40 mg/10 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 40 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se odvojeno prodavati.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Twynsta 40 mg/10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA NALJEPNICA NA VIŠESTRUKOM PAKIRANJU OD 360 (4 PAKIRANJA S 90 x 1 TABLETOM) – UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR – 40 mg/10 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 40 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje s 4 pakiranja, od kojih svako sadrži 90 x 1 tabletu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Twynsta 40 mg/10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]
SN: {broj} [serijalizacijski broj]
NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister sa 7 tableta – 40 mg/10 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 40 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister djeljiv na jedinične doze sa 10 tableta - 40 mg/10 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 40 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – 80 mg/5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta
30x1 tableta
56 tableta
90x1 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pairanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Twynsta 80 mg/5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]
SN: {broj} [serijalizacijski broj]
NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA OD 360 (4 PAKIRANJA S 90 x 1 TABLETOM) – BEZ PLAVOG OKVIRA – 80 mg/5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se odvojeno prodavati.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Twynsta 80 mg/5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA NALJEPNICA NA VIŠESTRUKOM PAKIRANJU OD 360 (4 PAKIRANJA S 90 x 1 TABLETOM) – UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR – 80 mg/5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje s 4 pakiranja, od kojih svako sadrži 90 x 1 tabletu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Twynsta 80 mg/5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister sa 7 tableta – 80 mg/5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister djeljiv na jedinične od 10 tableta - 80 mg/5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija – 80 mg/10 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta
30x1 tableta
56 tableta
90x1 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Twynsta 80 mg/10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]
SN: {broj} [serijalizacijski broj]
NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA OD 360 (4 PAKIRANJA S 90 x 1 TABLETOM) – BEZ PLAVOG OKVIRA – 80 mg/10 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se odvojeno prodavati.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Twynsta 80 mg/10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA NALJEPNICA NA VIŠESTRUKOM PAKIRANJU OD 360 (4 PAKIRANJA S 90 x 1 TABLETOM) – UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR – 80 mg/10 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje s 4 pakiranja, od kojih svako sadrži 90 x 1 tabletu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Twynsta 80 mg/10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister sa 7 tableta – 80 mg/10 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister djeljiv na jedinične doze sa 10 tableta - 80 mg/10 mg

1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika
Twynsta 40 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Twynsta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Twynstu
3. Kako uzimati Twynstu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Twynstu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Twynsta i za što se koristi

Twynsta tablete sadrže dvije djelatne tvari koje se nazivaju telmisartan i amlodipin. Obje ove tvari pomažu u kontroli visokog krvnog tlaka:

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju „antagonisti receptora angiotenzina II“. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i uzrokuje sužavanje krvnih žila, što dovodi do povišenja krvnog tlaka. Telmisartan djeluje blokadom učinka angiotenzina II.
- Amlodipin pripada skupini lijekova koji se nazivaju „blokatori kalcijevih kanala“. Amlodipin blokira ulazak kalcija u stijenke krvnih žila, što zaustavlja stezanje krvnih žila. To znači da obje ove djelatne tvari djeluju zajedno kako bi pomogle zaustaviti stezanje Vaših krvnih žila. Rezultat toga je opuštanje krvnih žila i snižavanje krvnog tlaka.

Twynsta se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka

- kod odraslih bolesnika čiji krvni tlak nije dovoljno reguliran samo amlodipinom.
- kod odraslih bolesnika koji već primjenjuju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete, a koji žele, radi lakšeg uzimanja, umjesto toga, uzimati jednake doze lijekova u jednoj tableti.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile različitim organima i time povećati rizik od ozbiljnih događaja kao što su srčani udar, zatajenja srca ili bubrega, moždani udar ili sljepoća. Obično se simptomi visokog krvnog tlaka ne pojavljuju prije nego što dođe do oštećenja. Stoga je redovno mjerenje krvnog tlaka važno kako bismo znali je li u granicama normale.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Twynstu

Nemojte uzimati Twynstu

- ako ste alergični na telmisartan ili amlodipin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na druge lijekove tipa dihidropiridina (jedan tip blokatora kalcijevih kanala).
- ako ste trudni dulje od 3 mjeseca (Također treba izbjegavati Twynstu u ranoj trudnoći - pogledajte odlomak „Trudnoća“).
- ako imate teških problema s jetrom ili opstrukciju žuči (problemi s drenažom žuči iz jetre i žučnog mjehura).

- ako patite od slabog minutnog volumena srca zbog ozbiljnog problema sa srcem.
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju te se liječite lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obavijestite liječnika ili ljekarnika prije početka primjene Twynste.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Twynstu ako imate ili ste imali neko od sljedećih stanja ili bolesti:

- Bolest bubrega ili transplatacija bubrega.
- Suženje krvnih žila jednog ili oba bubrega (stenoza bubrežne arterije).
- Bolest jetre.
- Problemi sa srcem.
- Povišene vrijednosti aldosterona (što dovodi do zadržavanja vode i soli u tijelu uz poremećenu ravnotežu raznih minerala u krvi).
- Niski krvni tlak (hipotenzija), vjerojatno uslijed dehidracije (prekomjerni gubitak vode iz tijela) ili gubitka soli zbog terapije diureticima (»tablete za izmokravanje«), prehrane s malim udjelom soli, proljeva, ili povraćanja.
- Povišene vrijednosti kalija u krvi.
- Dijabetes.
- Suženje aorte (stenoza aorte).
- Bol u prsima povezana sa srcem u stanju mirovanja ili uz minimalan napor (nestabilna angina pectoris).
- Srčani udar u roku posljednjih četiri tjedna.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Twynstu:

- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - „ACE inhibitor“ (primjerice enalapril, lizinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću,
 - aliskiren.
 Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima. Vidjeti također „Nemojte uzimati Twynstu”
- ako uzimate digoksin, lijek koji se primjenjuje u liječenju zatajenja srca.

U slučaju kiruškog zahvata ili anestezije, potrebno je obavijestiti liječnika da uzimate Twynstu.

Djeca i adolescenti

Primjena Twynste se ne preporučuje kod djece i adolescenata do 18 godina starosti.

Drugi lijekovi i Twynsta

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili primijeniti druge mjere opreza. U nekim slučajevima možda će biti potrebno prestati uzimati jedan od lijekova. Ovo se osobito odnosi na u nastavku navedene lijekove koji se uzimaju istovremeno uz Twynstu:

- Lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih tipova depresije.
- Lijekovi koji mogu povišiti vrijednosti kalija u krvi kao što su zamjenske soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij (pojedine "tablete za izmokravanje").
- Antagonisti receptora angiotenzina II.
- ACE inhibitori ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima „Nemojte uzimati Twynstu“ i „Upozorenja i mjere opreza“).

- NSAIL-i (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilatna kiselina ili ibuprofen), heparin, imunosupresivi (npr. ciklosporin ili takrolimus) i antibiotik trimetoprim.
- Rifampicin, eritromicin, klaritromicin (antibiotici).
- Gospina trava.
- Lijekovi koji se primjenjuju u HIV/AIDS-u (npr. ritonavir) ili u liječenju gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol).
- Diltiazem (lijek za srce).
- Simvastatin za liječenje povišenih vrijednosti kolesterola.
- Digoksin

Kao i kod drugih lijekova za snižavanje krvnog tlaka, učinak Twynste se može smanjiti kada uzimate NSAIL-e (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilatna kiselina ili ibuprofen) ili kortikosteroide.

Twynsta može povećati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova s potencijalom za snižavanje krvnog tlaka (npr. baklofen, amifostin, neuroleptici, ili antidepresivi).

Twynsta s hranom i pićem

Niski krvni tlak može biti pogoršan konzumacijom alkohola, što se može manifestirati omaglicom prilikom ustajanja.

Grejp i sok od grejpa ne smiju se uzimati tijekom primjene Twynste. Razlog za to je što grejp i sok od grejpa mogu dovesti do povećanja koncentracije djelatne tvari amlodipina u krvi kod nekih bolesnika te mogu povećati učinak snižavanja krvnog tlaka Twynste.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nužno je obavijestiti liječnika ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću. Liječnik će Vam savjetovati prekid primjene Twynste prije početka trudnoće ili čim saznate da ste trudni, te će Vam preporučiti drugi lijek umjesto Twynste. Twynsta se ne preporučuje u ranoj trudnoći, te se ne smije primjenjivati kada ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naškoditi djetetu kada se primjenjuje nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Pokazalo se da amlodipin prelazi u majčino mlijeko u malim količinama.

Obavijestite liječnika ako dojite ili trebate početi dojit. Twynsta se ne preporučuje majkama koje doje, a liječnik može odabrati drugo liječenje za Vas ako želite dojit, osobito ako je Vaša beba novorođenče ili je prijevremeno rođena.

Posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije početka primjene bilo kojeg lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke osobe mogu imati nuspojave kao što su nesvjestica, pospanost, omaglica, ili osjećaj vrtnje (vrtoglavica) tijekom liječenja visokog krvnog tlaka. Ako osjećate ove nuspojave, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Twynsta sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 168,64 mg sorbitola u jednoj tableti.

3. Kako uzimati Twynstu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzeti tabletu u isto vrijeme svaki dan. Izvadite Twynstu tabletu iz blistera neposredno prije primjene.

Možete uzimati Twynstu sa ili bez hrane. Tablete se gutaju s malo vode ili drugog bezalkoholnog pića.

Ako imate poremećenu funkciju jetre, uobičajena doza ne smije prelaziti jednu tabletu od 40 mg/5 mg ili jednu tabletu od 40 mg/10 mg dnevno.

Ako uzmete više Twynste nego što biste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, odmah se obratite liječniku, ljekarniku, ili u hitnu službu najbliže bolnice. Možda ćete imati niski krvni tlak ili ubrzane otkucaje srca. Također su prijavljeni usporeni otkucaji srca, omaglica, smanjena bubrežna funkcija uključujući zatajenje bubrega, izraženi i produljeni niski krvni tlak uključujući šok i smrt.

Ako ste zaboravili uzeti Twynstu

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite, te nastavite po redovnom režimu doziranja. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, sljedeći dan primijenite redovitu dozu. **Nemojte uzeti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Twynstu

Važno je uzimati Twynstu svaki dan, dok Vam liječnik drugačije ne propiše. Ako imate dojam da je učinak Twynste prejak ili preslab, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne te zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

Ako primijetite neke od sljedećih simptoma, potrebno je odmah se javiti liječniku:

Sepsa* (često se naziva "trovanje krvi", teška je infekcija cijelog tijela popraćena visokom vrućicom i osjećajem stanja teške bolesti), vrlo brzo naticanje kože i sluznice (angioedem); ove nuspojave su rijetke (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba), ali izuzetno ozbiljne, te bolesnici moraju prekinuti s primjenom lijeka i odmah se javiti liječniku. Ako se ovi učinci ne liječe, mogu imati smrtni ishod. Povećana pojavnost sepse je primijećena samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za Twynstu.

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):

Omaglica, otečenost gležnjeva (edem).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Pospanost, migrena, glavobolja, trnci ili ukočenost ruku ili stopala, osjećaj vrtnje (vrtoglavica), usporeni otkucaji srca, palpitacije (osjećaj lupanja srca), niski krvni tlak (hipotenzija), omaglica prilikom ustajanja (ortostatska hipotenzija), crvenilo uz osjećaj vrućine, kašalj, bolovi u želucu (abdominalna bol), proljev, osjećaj mučnine, svrbež, bol u zglobovima, grčevi u mišićima, bolovi u mišićima, nesposobnost postizanja erekcije, slabost, bol u prsima, umor, otečenost (edem), povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Infekcija mokraćnog mjehura, osjećaj tuge (depresija), osjećaj tjeskobe, pospanost, nesvjestica, oštećenje živca u rukama ili stopalima, smanjen osjet dodira, poremećaj okusa, drhtanje, povraćanje, povećane desni, nelagoda u trbuhu, suhoća usta, ekcem (poremećaj kože), crvenilo kože, osip, bol u leđima, bol u nogama, žurna potreba mokrenja tijekom noći, opće loše osjećanje (malaksalost), povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10000 osoba)

Progresivno stvaranje ožiljaka na plućnom tkivu (intersticijska bolest pluća [uglavnom upala intersticija pluća i upala pluća s prekomjernim brojem eozinofila])

Sljedeće nuspojave su primijećene uz komponente telmisartan ili amlodipin te se također mogu pojaviti uz Twynstu:

Telmisartan

Kod bolesnika koji uzimaju samo telmisartan prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Infekcije mokraćnog sustava, infekcije gornjih dišnih puteva (npr. upala grla, upala sinusa, obična prehlada), smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija), visoke vrijednosti kalija u krvi, nedostatak zraka, nadutost, pojačano znojenje, oštećenje bubrega uključujući naglo zatajivanje rada bubrega, povišene vrijednosti kreatinina.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Povećanje broja nekih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. osip, svrbež, teškoće pri disanju, piskanje, otečenost lica i niski krvni tlak), niske razine šećera u krvi (kod bolesnika s dijabetesom), oštećeni vid, ubrzano kucanje srca, želučane tegobe, poremećaj jetrene funkcije, koprivnjača (urtikarija), medikamentni osip, upala tetiva, bolest slična gripi (na primjer bol mišića, opće loše osjećanje), smanjena koncentracija hemoglobina (protein u krvi), povišene vrijednosti kreatinin fosfokinaze u krvi.

Većina slučajeva poremećene jetrene funkcije i poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom se javio kod japanskih bolesnika. Japanski bolesnici će vjerojatno češće imati ove nuspojave u odnosu na ostale bolesnike.

Amlodipin

Kod bolesnika koji su uzimali samo amlodipin prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Promjene raspoloženja, oštećeni vid, šum u ušima, nedostatak zraka, kihanje/curenje nosa, promjena učestalosti stolice, gubitak kose, neuobičajene modrice i krvarenje (oštećenje crvenih krvnih stanica), promjena boje kože, pojačano znojenje, otežano mokrenje, povećana potreba za mokrenjem osobito noću, povećanje grudi u muškaraca, bolovi, porast težine, smanjenje težine.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Smetenost.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 000 osoba):

Smanjeni broj bijelih krvnih stanica (leukopenija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijska reakcija (npr. osip, svrbež, otežano disanje, piskanje pri disanju, otečenost lica ili niski krvni tlak), povećane vrijednosti šećera u krvi, nekontrolirani pokreti grčenja ili trzanja, srčani udar, nepravilno kucanje srca, upala krvnih žila, upala gušterače, upala želučane sluznice (gastritis), upala jetre, žutilo kože (žutica), povišene vrijednosti jetrenih enzima sa žuticom, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem), teške reakcije kože, koprivnjača (urtikarija), teške alergijske reakcije s izbijanjem mjehurića po koži i membranama sluznice (eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), pojačana osjetljivost kože na sunce.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

Teške alergijske reakcije s izbijanjem mjehurića po koži i sluznicama (toksična epidermalna nekroliza).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V*](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Twynstu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Izvadite Vašu Twynsta tabletu iz blistera tek neposredno prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Twynsta sadrži

- Djelatne tvari su telmisartan i amlodipin.
Svaka tableta sadržava 40 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).
- Drugi sastojci su bezvodni koloidni silicijev dioksid, *brilliant blue* FCF (E133), crni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), magnezijev stearat, kukuruzni škrob, meglumin, mikrokristalična celuloza, povidon K25, prethodno geliran škrob pripremljen od kukuruznog škroba, natrijev hidroksid, sorbitol (E420).

Kako Twynsta izgleda i sadržaj pakiranja

Twynsta 40 mg/5 mg tablete su dvoslojne, plavo-bijele tablete ovalnog oblika, s utisnutom oznakom proizvođača A1 i logom tvrtke na bijelom sloju.

Twynsta je dostupna u kutiji koja sadrži 14, 28, 56, 98 tableta u aluminij/aluminijskim blisterima ili koja sadrži 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tableta u aluminij/aluminijskim perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za

stavljanje lijeka u promet

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Proizvođač

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-59320 Ennigerloh
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
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

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika
Twynsta 40 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Twynsta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Twynstu
3. Kako uzimati Twynstu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Twynstu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Twynsta i za što se koristi

Twynsta tablete sadrže dvije djelatne tvari koje se nazivaju telmisartan i amlodipin. Obje ove tvari pomažu u kontroli visokog krvnog tlaka:

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju „antagonisti receptora angiotenzina II“. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i uzrokuje sužavanje krvnih žila, što dovodi do povišenja krvnog tlaka. Telmisartan djeluje blokadom učinka angiotenzina II.
- Amlodipin pripada skupini lijekova koji se nazivaju „blokatori kalcijevih kanala“. Amlodipin blokira ulazak kalcija u stijenke krvnih žila, što zaustavlja stezanje krvnih žila. To znači da obje ove djelatne tvari djeluju zajedno kako bi pomogle zaustaviti stezanje Vaših krvnih žila. Rezultat toga je opuštanje krvnih žila i snižavanje krvnog tlaka.

Twynsta se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka

- kod odraslih bolesnika čiji krvni tlak nije dovoljno reguliran samo amlodipinom.
- kod odraslih bolesnika koji već primjenjuju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete, a koji žele, radi lakšeg uzimanja, umjesto toga, uzimati jednake doze lijekova u jednoj tableti.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile različitim organima i time povećati rizik od ozbiljnih događaja kao što su srčani udar, zatajenja srca ili bubrega, moždani udar ili sljepoća. Obično se simptomi visokog krvnog tlaka ne pojavljuju prije nego što dođe do oštećenja. Stoga je redovno mjerenje krvnog tlaka važno kako bismo znali je li u granicama normale.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Twynstu

Nemojte uzimati Twynstu

- ako ste alergični na telmisartan ili amlodipin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na druge lijekove tipa dihidropiridina (jedan tip blokatora kalcijevih kanala).
- ako ste trudni dulje od 3 mjeseca (Također treba izbjegavati Twynstu u ranoj trudnoći - pogledajte odlomak „Trudnoća“).
- ako imate teških problema s jetrom ili opstrukciju žuči (problemi s drenažom žuči iz jetre i žučnog mjehura).

- ako patite od slabog minutnog volumena srca zbog ozbiljnog problema sa srcem.
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju te se liječite lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obavijestite liječnika ili ljekarnika prije početka primjene Twynste.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Twynstu ako imate ili ste imali neko od sljedećih stanja ili bolesti:

- Bolest bubrega ili transplatacija bubrega.
- Suženje krvnih žila jednog ili oba bubrega (stenozna bubrežna arterija).
- Bolest jetre.
- Problemi sa srcem.
- Povišene vrijednosti aldosterona (što dovodi do zadržavanja vode i soli u tijelu uz poremećenu ravnotežu raznih minerala u krvi).
- Niski krvni tlak (hipotenzija), vjerojatno uslijed dehidracije (prekomjerni gubitak vode iz tijela) ili gubitka soli zbog terapije diureticima (»tablete za izmokravanje«), prehrane s malim udjelom soli, proljeva, ili povraćanja.
- Povišene vrijednosti kalija u krvi.
- Dijabetes.
- Suženje aorte (stenozna aorta).
- Bol u prsima povezana sa srcem u stanju mirovanja ili uz minimalan napor (nestabilna angina pectoris).
- Srčani udar u roku posljednjih četiri tjedna.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Twynstu:

- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lizinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću,
 - aliskiren.
 Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima. Vidjeti također „Nemojte uzimati Twynstu”
- ako uzimate digoksin, lijek koji se primjenjuje u liječenju zatajenja srca.

U slučaju kirurškog zahvata ili anestezije, potrebno je obavijestiti liječnika da uzimate Twynstu.

Djeca i adolescenti

Primjena Twynste se ne preporučuje kod djece i adolescenata do 18 godina starosti.

Drugi lijekovi i Twynsta

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili primijeniti druge mjere opreza. U nekim slučajevima možda će biti potrebno prestati uzimati jedan od lijekova. Ovo se osobito odnosi na u nastavku navedene lijekove koji se uzimaju istovremeno uz Twynstu:

- Lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih tipova depresije.
- Lijekovi koji mogu povišiti vrijednosti kalija u krvi kao što su zamjenske soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij (pojedine "tablete za izmokravanje").
- Antagonisti receptora angiotenzina II.
- ACE inhibitori ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima „Nemojte uzimati Twynstu“ i „Upozorenja i mjere opreza“).

- NSAID-i (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilatna kiselina ili ibuprofen), heparin, imunosupresivi (npr. ciklosporin ili takrolimus) i antibiotik trimetoprim.
- Rifampicin, eritromicin, klaritromicin (antibiotici).
- Gospina trava.
- Lijekovi koji se primjenjuju u HIV/AIDS-u (npr. ritonavir) ili u liječenju gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol).
- Diltiazem (lijek za srce).
- Simvastatin za liječenje povišenih vrijednosti kolesterola.
- Digoksin.

Kao i kod drugih lijekova za snižavanje krvnog tlaka, učinak Twynste se može smanjiti kada uzimate NSAID-e (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilatna kiselina ili ibuprofen) ili kortikosteroide.

Twynsta može povećati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova s potencijalom za snižavanje krvnog tlaka (npr. baklofen, amifostin, neuroleptici, ili antidepresivi).

Twynsta s hranom i pićem

Niski krvni tlak može biti pogoršan konzumacijom alkohola, što se može manifestirati omaglicom prilikom ustajanja.

Grejp i sok od grejpa ne smiju se uzimati tijekom primjene Twynste. Razlog za to je što grejp i sok od grejpa mogu dovesti do povećanja koncentracije djelatne tvari amlodipina u krvi kod nekih bolesnika te mogu povećati učinak snižavanja krvnog tlaka Twynste.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nužno je obavijestiti liječnika ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću. Liječnik će Vam savjetovati prekid primjene Twynste prije početka trudnoće ili čim saznate da ste trudni, te će Vam preporučiti drugi lijek umjesto Twynste. Twynsta se ne preporučuje u ranoj trudnoći, te se ne smije primjenjivati kada ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naškoditi djetetu kada se primjenjuje nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Pokazalo se da amlodipin prelazi u majčino mlijeko u malim količinama.

Obavijestite liječnika ako dojite ili trebate početi dojiti. Twynsta se ne preporučuje majkama koje doje, a liječnik može odabrati drugo liječenje za Vas ako želite dojiti, osobito ako je Vaša beba novorođenče ili je prijevremeno rođena.

Posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije početka primjene bilo kojeg lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke osobe mogu imati nuspojave kao što su nesvjestica, pospanost, omaglica, ili osjećaj vrtnje (vrtoglavica) tijekom liječenja visokog krvnog tlaka. Ako osjećate ove nuspojave, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Twynsta sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 168,64 mg sorbitola u jednoj tableti.

3. Kako uzimati Twynstu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzeti tabletu u isto vrijeme svaki dan. Izvadite Twynstu tabletu iz blistera neposredno prije primjene.

Možete uzimati Twynstu sa ili bez hrane. Tablete se gutaju s malo vode ili drugog bezalkoholnog pića.

Ako imate poremećenu funkciju jetre, uobičajena doza ne smije prelaziti jednu tabletu od 40 mg/5 mg ili jednu tabletu od 40 mg/10 mg dnevno.

Ako uzmete više Twynste nego što biste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, odmah se obratite liječniku, ljekarniku, ili u hitnu službu najbliže bolnice. Možda ćete imati niski krvni tlak ili ubrzane otkucaje srca. Također su prijavljeni usporeni otkucaji srca, omaglica, smanjena bubrežna funkcija uključujući zatajenje bubrega, izraženi i produljeni niski krvni tlak uključujući šok i smrt.

Ako ste zaboravili uzeti Twynstu

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite, te nastavite po redovnom režimu doziranja. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, sljedeći dan primijenite redovitu dozu. **Nemojte uzeti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Twynstu

Važno je uzimati Twynstu svaki dan, dok Vam liječnik drugačije ne propiše. Ako imate dojam da je učinak Twynste prejak ili preslab, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne te zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

Ako primijetite neke od sljedećih simptoma, potrebno je odmah se javiti liječniku:

Sepsa* (često se naziva “trovanje krvi”, teška je infekcija cijelog tijela popraćena visokom vrućicom i osjećajem stanja teške bolesti), vrlo brzo naticanje kože i sluznice (angioedem); ove nuspojave su rijetke (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba), ali izuzetno ozbiljne, te bolesnici moraju prekinuti s primjenom lijeka i odmah se javiti liječniku. Ako se ovi učinci ne liječe, mogu imati smrtni ishod. Povećana pojavnost sepse je primijećena samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za Twynstu.

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):

Omaglica, otečenost gležnjeva (edem)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Pospanost, migrena, glavobolja, trnci ili ukočenost ruku ili stopala, osjećaj vrtnje (vrtoglavica), usporeni otkucaji srca, palpitacije (osjećaj lupanja srca), niski krvni tlak (hipotenzija), omaglica prilikom ustajanja (ortostatska hipotenzija), crvenilo uz osjećaj vrućine, kašalj, bolovi u želucu (abdominalna bol), proljev, osjećaj mučnine, svrbež, bol u zglobovima, grčevi u mišićima, bolovi u mišićima, nesposobnost postizanja erekcije, slabost, bol u prsima, umor, otečenost (edem), povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Infekcija mokraćnog mjehura, osjećaj tuge (depresija), osjećaj tjeskobe, pospanost, nesvjestica, oštećenje živca u rukama ili stopalima, smanjen osjet dodira, poremećaj okusa, drhtanje, povraćanje, povećane desni, nelagoda u trbuhu, suhoća usta, ekcem (poremećaj kože), crvenilo kože, osip, bol u leđima, bol u nogama, žurna potreba mokrenja tijekom noći, opće loše osjećanje (malaksalost), povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10000 osoba)

Progresivno stvaranje ožiljaka na plućnom tkivu (intersticijska bolest pluća [uglavnom upala intersticija pluća i upala pluća s prekomjernim brojem eozinofila])

Sljedeće nuspojave su primijećene uz komponente telmisartan ili amlodipin te se također mogu pojaviti uz Twynstu:

Telmisartan

Kod bolesnika koji uzimaju samo telmisartan prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Infekcije mokraćnog sustava, infekcije gornjih dišnih puteva (npr. upala grla, upala sinusa, obična prehlada), smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija), visoke vrijednosti kalija u krvi, nedostatak zraka, nadutost, pojačano znojenje, oštećenje bubrega uključujući naglo zatajivanje rada bubrega, povišene vrijednosti kreatinina.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Povećanje broja nekih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. osip, svrbež, teškoće pri disanju, piskanje, otečenost lica i niski krvni tlak), niske razine šećera u krvi (kod bolesnika s dijabetesom), oštećeni vid, ubrzano kucanje srca, želučane tegobe, poremećaj jetrene funkcije, koprivnjača (urtikarija), medikamentni osip, upala tetiva, bolest slična gripi (na primjer bol mišića, opće loše osjećanje), smanjena koncentracija hemoglobina (protein u krvi), povišene vrijednosti kreatinin fosfokinaze u krvi.

Većina slučajeva poremećene jetrene funkcije i poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom se javio kod japanskih bolesnika. Japanski bolesnici će vjerojatno češće imati ove nuspojave u odnosu na ostale bolesnike.

Amlodipin

Kod bolesnika koji su uzimali samo amlodipin prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Promjene raspoloženja, oštećeni vid, šum u ušima, nedostatak zraka, kihanje/curenje nosa, promjena učestalosti stolice, gubitak kose, neuobičajene modrice i krvarenja (oštećenje crvenih krvnih stanica), promjena boje kože, pojačano znojenje, otežano mokrenje, povećana potreba za mokrenjem osobito noću, povećanje grudi u muškaraca, bolovi, porast težine, smanjenje težine.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Smetenost.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 000 osoba):

Smanjeni broj bijelih krvnih stanica (leukopenija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijska reakcija (npr. osip, svrbež, otežano disanje, piskanje pri disanju, otečenost lica ili niski krvni tlak), povećane vrijednosti šećera u krvi, nekontrolirani pokreti grčenja ili trzanja, srčani udar, nepravilno kucanje srca, upala krvnih žila, upala gušterače, upala želučane sluznice (gastritis), upala jetre, žutilo kože (žutica), povišene vrijednosti jetrenih enzima sa žuticom, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem), teške reakcije kože, koprivnjača (urtikarija), teške alergijske reakcije s izbijanjem mjehurića po koži i membranama sluznice (eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), pojačana osjetljivost kože na sunce.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

Teške alergijske reakcije s izbijanjem mjehurića po koži i sluznicama (toksična epidermalna nekroliza).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V*](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Twynstu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Izvadite Vašu Twynsta tabletu iz blistera tek neposredno prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Twynsta sadrži

- Djelatne tvari su telmisartan i amlodipin.
Svaka tableta sadržava 40 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).
- Drugi sastojci su bezvodni koloidni silicijev dioksid, *brilliant blue* FCF (E133), crni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), magnezijev stearat, kukuruzni škrob, meglumin, mikrokristalična celuloza, povidon K25, prethodno geliran škrob pripremljen od kukuruznog škroba, natrijev hidroksid, sorbitol (E420).

Kako Twynsta izgleda i sadržaj pakiranja

Twynsta 40 mg/10 mg tablete su dvoslojne, plavo-bijele tablete ovalnog oblika, s utisnutom oznakom proizvođača A2 i logom tvrtke na bijelom sloju.

Twynsta je dostupna u kutiji koja sadrži 14, 28, 56, 98 tableta u aluminij/aluminijskim blisterima ili koja sadrži 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tableta u aluminij/aluminijskim perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja

za stavljanje lijeka u promet

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Proizvođač

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-59320 Ennigerloh
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
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

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika
Twynsta 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Twynsta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Twynstu
3. Kako uzimati Twynstu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Twynstu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Twynsta i za što se koristi

Twynsta tablete sadrže dvije djelatne tvari koje se nazivaju telmisartan i amlodipin. Obje ove tvari pomažu u kontroli visokog krvnog tlaka:

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju „antagonisti receptora angiotenzina II“. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i uzrokuje sužavanje krvnih žila, što dovodi do povišenja krvnog tlaka. Telmisartan djeluje blokadom učinka angiotenzina II.
- Amlodipin pripada skupini lijekova koji se nazivaju „blokatori kalcijevih kanala“. Amlodipin blokira ulazak kalcija u stijenke krvnih žila, što zaustavlja stezanje krvnih žila. To znači da obje ove djelatne tvari djeluju zajedno kako bi pomogle zaustaviti stezanje Vaših krvnih žila. Rezultat toga je opuštanje krvnih žila i snižavanje krvnog tlaka.

Twynsta se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka

- kod odraslih bolesnika čiji krvni tlak nije dovoljno reguliran samo amlodipinom.
- kod odraslih bolesnika koji već primjenjuju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete, a koji žele, radi lakšeg uzimanja, umjesto toga, uzimati jednake doze lijekova u jednoj tableti.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile različitim organima i time povećati rizik od ozbiljnih događaja kao što su srčani udar, zatajenja srca ili bubrega, moždani udar ili sljepilo. Obično se simptomi visokog krvnog tlaka ne pojavljuju prije nego što dođe do oštećenja. Stoga je redovno mjerenje krvnog tlaka važno kako bismo znali je li u granicama normale.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Twynstu

Nemojte uzimati Twynstu

- ako ste alergični na telmisartan ili amlodipin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na druge lijekove tipa dihidropiridina (jedan tip blokatora kalcijevih kanala).
- ako ste trudni dulje od 3 mjeseca (Također treba izbjegavati Twynstu u ranoj trudnoći - pogledajte odlomak „Trudnoća“).
- ako imate teških problema s jetrom ili opstrukciju žuči (problemi s drenažom žuči iz jetre i žučnog mjehura).

- ako patite od slabog minutnog volumena srca zbog ozbiljnog problema sa srcem.
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju te se liječite lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obavijestite liječnika ili ljekarnika prije početka primjene Twynste.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Twynstu ako imate ili ste imali neko od sljedećih stanja ili bolesti:

- Bolest bubrega ili transplatacija bubrega.
- Suženje krvnih žila jednog ili oba bubrega (stenozna bubrežna arterija).
- Bolest jetre.
- Problemi sa srcem.
- Povišene vrijednosti aldosterona (što dovodi do zadržavanja vode i soli u tijelu uz poremećenu ravnotežu raznih minerala u krvi).
- Niski krvni tlak (hipotenzija), vjerojatno uslijed dehidracije (prekomjerni gubitak vode iz tijela) ili gubitka soli zbog terapije diureticima (»tablete za izmokravanje«), prehrane s malim udjelom soli, proljeva, ili povraćanja.
- Povišene vrijednosti kalija u krvi.
- Dijabetes.
- Suženje aorte (stenozna aorta).
- Bol u prsima povezana sa srcem u stanju mirovanja ili uz minimalan napor (nestabilna angina pectoris).
- Srčani udar u roku posljednjih četiri tjedna.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Twynstu:

- ako uzimate bilo koji od lijekova nevedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lizinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću,
 - aliskiren.
 Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima. Vidjeti također „Nemojte uzimati Twynstu”
- ako uzimate digoksin, lijek koji se primjenjuje u liječenju zatajenja srca.

U slučaju kirurškog zahvata ili anestezije, potrebno je obavijestiti liječnika da uzimate Twynstu.

Djeca i adolescenti

Primjena Twynste se ne preporučuje kod djece i adolescenata do 18 godina starosti.

Drugi lijekovi i Twynsta

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili primijeniti druge mjere opreza. U nekim slučajevima možda će biti potrebno prestati uzimati jedan od lijekova. Ovo se osobito odnosi na u nastavku navedene lijekove koji se uzimaju istovremeno uz Twynstu:

- Lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih tipova depresije.
- Lijekovi koji mogu povišiti vrijednosti kalija u krvi kao što su zamjenske soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij (pojedine "tablete za izmokravanje").
- Antagonisti receptora angiotenzina II.
- ACE inhibitori ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima „Nemojte uzimati Twynstu“ i „Upozorenja i mjere opreza“).

- NSAID-i (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilatna kiselina ili ibuprofen), heparin, imunosupresivi (npr. ciklosporin ili takrolimus) i antibiotik trimetoprim.
- Rifampicin, eritromicin, klaritromicin (antibiotici).
- Gospina trava.
- Lijekovi koji se primjenjuju u HIV/AIDS-u (npr. ritonavir) ili u liječenju gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol).
- Diltiazem (lijek za srce).
- Simvastatin za liječenje povišenih vrijednosti kolesterola.
- Digoksin

Kao i kod drugih lijekova za snižavanje krvnog tlaka, učinak Twynste se može smanjiti kada uzimate NSAID-e (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilatna kiselina ili ibuprofen) ili kortikosteroide.

Twynsta može povećati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova s potencijalom za snižavanje krvnog tlaka (npr. baklofen, amifostin, neuroleptici, ili antidepresivi).

Twynsta s hranom i pićem

Niski krvni tlak može biti pogoršan konzumacijom alkohola, što se može manifestirati omaglicom prilikom ustajanja.

Grejp i sok od grejpa ne smiju se uzimati tijekom primjene Twynste. Razlog za to je što grejp i sok od grejpa mogu dovesti do povećanja koncentracije djelatne tvari amlodipina u krvi kod nekih bolesnika te mogu povećati učinak snižavanja krvnog tlaka Twynste.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nužno je obavijestiti liječnika ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću. Liječnik će Vam savjetovati prekid primjene Twynste prije početka trudnoće ili čim saznate da ste trudni, te će Vam preporučiti drugi lijek umjesto Twynste. Twynsta se ne preporučuje u ranoj trudnoći, te se ne smije primjenjivati kada ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naškoditi djetetu kada se primjenjuje nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Pokazalo se da amlodipin prelazi u majčino mlijeko u malim količinama.

Obavijestite liječnika ako dojite ili trebate početi dojiti. Twynsta se ne preporučuje majkama koje doje, a liječnik može odabrati drugo liječenje za Vas ako želite dojiti, osobito ako je Vaša beba novorođenče ili je prijevremeno rođena.

Posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije početka primjene bilo kojeg lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke osobe mogu imati nuspojave kao što su nesvjestica, pospanost, omaglica, ili osjećaj vrtnje (vrtoglavica) tijekom liječenja visokog krvnog tlaka. Ako osjećate ove nuspojave, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Twynsta sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 337,28 mg sorbitola u jednoj tableti.

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego uzmete ili primite ovaj lijek.

3. Kako uzimati Twynstu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzeti tabletu u isto vrijeme svaki dan. Izvadite Twynstu tabletu iz blistera neposredno prije primjene.

Možete uzimati Twynstu sa ili bez hrane. Tablete se gutaju s malo vode ili drugog bezalkoholnog pića.

Ako imate poremećenu funkciju jetre, uobičajena doza ne smije prelaziti jednu tabletu od 40 mg/5 mg ili jednu tabletu od 40 mg/10 mg dnevno.

Ako uzmete više Twynste nego što biste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, odmah se obratite liječniku, ljekarniku, ili u hitnu službu najbliže bolnice. Možda ćete imati niski krvni tlak ili ubrzane otkucaje srca. Također su prijavljeni usporeni otkucaji srca, omaglica, smanjena bubrežna funkcija uključujući zatajenje bubrega, izraženi i produljeni niski krvni tlak uključujući šok i smrt.

Ako ste zaboravili uzeti Twynstu

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite, te nastavite po redovnom režimu doziranja. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, sljedeći dan primijenite redovitu dozu. **Nemojte uzeti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Twynstu

Važno je uzimati Twynstu svaki dan, dok Vam liječnik drugačije ne propiše. Ako imate dojam da je učinak Twynste prejak ili preslab, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne te zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

Ako primijetite neke od sljedećih simptoma, potrebno je odmah se javiti liječniku:

Sepsa* (često se naziva "trovanje krvi", teška je infekcija cijelog tijela popraćena visokom vrućicom i osjećajem stanja teške bolesti), vrlo brzo naticanje kože i sluznice (angioedem); ove nuspojave su rijetke (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba), ali izuzetno ozbiljne, te bolesnici moraju prekinuti s primjenom lijeka i odmah se javiti liječniku. Ako se ovi učinci ne liječe, mogu imati smrtni ishod. Povećana pojavnost sepse je primijećena samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za Twynstu.

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):

Omaglica, otečenost gležnjeva (edem)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Pospanost, migrena, glavobolja, trnci ili ukočenost ruku ili stopala, osjećaj vrtnje (vrtoglavica), usporeni otkucaji srca, palpitacije (osjećaj lupanja srca), niski krvni tlak (hipotenzija), omaglica prilikom ustajanja (ortostatska hipotenzija), crvenilo uz osjećaj vrućine, kašalj, bolovi u želucu (abdominalna bol), proljev, osjećaj mučnine, svrbež, bol u zglobovima, grčevi u mišićima, bolovi u mišićima, nesposobnost postizanja erekcije, slabost, bol u prsima, umor, otečenost (edem), povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Infekcija mokraćnog mjehura, osjećaj tuge (depresija), osjećaj tjeskobe, pospanost, nesvjestica, oštećenje živca u rukama ili stopalima, smanjen osjet dodira, poremećaj okusa, drhtanje, povraćanje, povećane desni, neugoda u truhu, suhoća usta, egzem (poremećaj kože), crvenilo kože, osip, bol u leđima, bol u nogama, žurna potreba mokrenja tijekom noći, opće loše osjećanje (malaksalost), povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10000 osoba)

Progresivno stvaranje ožiljaka na plućnom tkivu (intersticijska bolest pluća [uglavnom upala intersticija pluća i upala pluća s prekomjernim brojem eozinofila])

Sljedeće nuspojave su primijećene uz komponente telmisartan ili amlodipin te se također mogu pojaviti uz Twynstu:

Telmisartan

Kod bolesnika koji uzimaju samo telmisartan prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Infekcije mokraćnog sustava, infekcije gornjih dišnih putova (npr. upala grla, upala sinusa, obična prehlada), smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija), visoke vrijednosti kalija u krvi, nedostatak zraka, nadutost, pojačano znojenje, oštećenje bubrega uključujući naglo zatajivanje rada bubrega, povišene vrijednosti kreatinina.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Povećanje broja nekih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. osip, svrbež, teškoće pri disanju, piskanje, otečenost lica i niski krvni tlak), niske razine šećera u krvi (kod bolesnika s dijabetesom), oštećeni vid, ubrzano kucanje srca, želučane tegobe, poremećaj jetrene funkcije, koprivnjača (urtikarija), medikamentni osip, upala tetiva, bolest slična gripi (na primjer bol mišića, opće loše osjećanje), smanjena koncentracija hemoglobina (protein u krvi), povišene vrijednosti kreatinin fosfokinaze u krvi.

Većina slučajeva poremećene jetrene funkcije i poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom se javio kod japanskih bolesnika. Japanski bolesnici će vjerojatno češće imati ove nuspojave u odnosu na ostale bolesnike.

Amlodipin

Kod bolesnika koji su uzimali samo amlodipin prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Promjene raspoloženja, oštećeni vid, šum u ušima, nedostatak zraka, kihanje/curenje nosa, promjena učestalosti stolice, gubitak kose, neuobičajene modrice i krvarenje (oštećenje crvenih krvnih stanica), promjena boje kože, pojačano znojenje, otežano mokrenje, povećana potreba za mokrenjem osobito noću, povećanje grudi u muškaraca, bolovi, porast težine, smanjenje težine.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Smetenost.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 000 osoba):

Smanjeni broj bijelih krvnih stanica (leukopenija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijska reakcija (npr. osip, svrbež, otežano disanje, piskanje pri disanju, otečenost lica ili niski krvni tlak), povećane vrijednosti šećera u krvi, nekontrolirani pokreti grčenja ili trzanja, srčani udar, nepravilno kucanje srca, upala krvnih žila, upala gušterače, upala želučane sluznice (gastritis), upala jetre, žutilo kože (žutica), povišene vrijednosti jetrenih enzima sa žuticom, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem), teške reakcije kože, koprivnjača (urtikarija), teške alergijske reakcije s izbijanjem mjehurića po koži i membranama sluznice (eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), pojačana osjetljivost kože na sunce.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

Teške alergijske reakcije s izbijanjem mjehurića po koži i sluznicama (toksična epidermalna nekroliza).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V*](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Twynstu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Izvadite Vašu Twynsta tabletu iz blistera tek neposredno prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Twynsta sadrži

- Djelatne tvari su telmisartan i amlodipin.
Svaka tableta sadržava 80 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).
- Drugi sastojci su bezvodni koloidni silicijev dioksid, *brilliant blue* FCF (E133), crni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), magnezijev stearat, kukuruzni škrob, meglumin, mikrokristalična celuloza, povidon K25, prethodno geliran škrob pripremljen od kukuruznog škroba, natrijev hidroksid, sorbitol (E420).

Kako Twynsta izgleda i sadržaj pakiranja

Twynsta 80 mg/5 mg tablete su dvoslojne, plavo-bijele tablete ovalnog oblika, s utisnutom oznakom proizvoda A3 i logom tvrtke na bijelom sloju.

Twynsta je dostupna u kutiji koja sadrži 14, 28, 56, 98 tableta u aluminij/aluminijskim blisterima ili koja sadrži 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tableta u aluminij/aluminijskim perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelja odobrenja za
stavljanje lijeka u promet**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Proizvođač

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-59320 Ennigerloh
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
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

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika
Twynsta 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Twynsta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Twynstu
3. Kako uzimati Twynstu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Twynstu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Twynsta i za što se koristi

Twynsta tablete sadrže dvije djelatne tvari koje se nazivaju telmisartan i amlodipin. Obje ove tvari pomažu u kontroli visokog krvnog tlaka.

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju „antagonisti receptora angiotenzina II“. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i uzrokuje sužavanje krvnih žila, što dovodi do povišenja krvnog tlaka. Telmisartan djeluje blokadom učinka angiotenzina II.
- Amlodipin pripada skupini lijekova koji se nazivaju „blokatori kalcijevih kanala“. Amlodipin blokira ulazak kalcija u stijenke krvnih žila, što zaustavlja stezanje krvnih žila. To znači da obje ove djelatne tvari djeluju zajedno kako bi pomogle zaustaviti stezanje Vaših krvnih žila. Rezultat toga je opuštanje krvnih žila i snižavanje krvnog tlaka.

Twynsta se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka

- kod odraslih bolesnika čiji krvni tlak nije dovoljno reguliran samo amlodipinom.
- kod odraslih bolesnika koji već primjenjuju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete, a koji žele, radi lakšeg uzimanja, umjesto toga, uzimati jednake doze lijekova u jednoj tableti.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile različitim organima i time povećati rizik od ozbiljnih događaja kao što su srčani udar, zatajenja srca ili bubrega, moždani udar ili sljepoća. Obično se simptomi visokog krvnog tlaka ne pojavljuju prije nego što dođe do oštećenja. Stoga je redovno mjerenje krvnog tlaka važno kako bismo znali je li u granicama normale.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Twynstu

Nemojte uzimati Twynstu

- ako ste alergični na telmisartan ili amlodipin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na druge lijekove tipa dihidropiridina (jedan tip blokatora kalcijevih kanala).
- ako ste trudni dulje od 3 mjeseca (Također treba izbjegavati Twynstu u ranoj trudnoći - pogledajte odlomak „Trudnoća“).

- ako imate teških problema s jetrom ili opstrukciju žuči (problemi s drenažom žuči iz jetre i žučnog mjehura).
- ako patite od slabog minutnog volumena srca zbog ozbiljnog problema sa srcem.
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju te se liječite lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obavijestite liječnika ili ljekarnika prije početka primjene Twynste.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Twynstu ako imate ili ste imali neko od sljedećih stanja ili bolesti:

- Bolest bubrega ili transplatacija bubrega.
- Suženje krvnih žila jednog ili oba bubrega (stenoza bubrežne arterije).
- Bolest jetre.
- Problemi sa srcem.
- Povišene vrijednosti aldosterona (što dovodi do zadržavanja vode i soli u tijelu uz poremećenu ravnotežu raznih minerala u krvi).
- Niski krvni tlak (hipotenzija), vjerojatno uslijed dehidracije (prekomjerni gubitak vode iz tijela) ili gubitka soli zbog terapije diureticima (»tablete za izmokravanje«), prehrane s malim udjelom soli, proljeva, ili povraćanja.
- Povišene vrijednosti kalija u krvi.
- Dijabetes.
- Suženje aorte (stenoza aorte).
- Bol u prsima povezana sa srcem u stanju mirovanja ili uz minimalan napor (nestabilna angina pectoris).
- Srčani udar u roku posljednjih četiri tjedna.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Twynstu:

- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokogkrvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lizinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću,
 - aliskiren.
 Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima. Vidjeti također „Nemojte uzimati Twynstu”
- ako uzimate digoksin, lijek koji se primjenjuje u liječenju zatajenja srca.

U slučaju kirušskog zahvata ili anestezije, potrebno je obavijestiti liječnika da uzimate Twynstu.

Djeca i adolescenti

Primjena Twynste se ne preporučuje kod djece i adolescenata do 18 godina starosti.

Drugi lijekovi i Twynsta

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili primijeniti druge mjere opreza. U nekim slučajevima možda će biti potrebno prestati uzimati jedan od lijekova. Ovo se osobito odnosi na u nastavku navedene lijekove koji se uzimaju istovremeno uz Twynstu:

- Lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih tipova depresije.
- Lijekovi koji mogu povišiti vrijednosti kalija u krvi kao što su zamjenske soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij (pojedine "tablete za izmokravanje").
- Antagonisti receptora angiotenzina II.

- ACE inhibitori ili aliskiren (Vidjeti također informacije pod naslovima „Nemojte uzimati Twynstu“ i „Upozorenja i mjere opreza“)
- NSAIL-i (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilatna kiselina ili ibuprofen), heparin, imunosupresivi (npr. ciklosporin ili takrolimus) i antibiotik trimetoprim.
- Rifampicin, eritromicin, klaritromicin (antibiotici).
- Gospina trava.
- Lijekovi koji se primjenjuju u HIV/AIDS-u (npr. ritonavir) ili u liječenju gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol).
- Diltiazem (liječak za srce).
- Simvastatin za liječenje povišenih vrijednosti kolesterola.
- Digoksin.

Kao i kod drugih lijekova za snižavanje krvnog tlaka, učinak Twynste se može smanjiti kada uzimate NSAIL-e (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilatna kiselina ili ibuprofen) ili kortikosteroide.

Twynsta može povećati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova s potencijalom za snižavanje krvnog tlaka (npr. baklofen, amifostin, neuroleptici, ili antidepresivi).

Twynsta s hranom i pićem

Niski krvni tlak može biti pogoršan konzumacijom alkohola, što se može manifestirati omaglicom prilikom ustajanja.

Grejp i sok od grejpa ne smiju se uzimati tijekom primjene Twynste. Razlog za to je što grejp i sok od grejpa mogu dovesti do povećanja koncentracije djelatne tvari amlodipina u krvi kod nekih bolesnika te mogu povećati učinak snižavanja krvnog tlaka Twynste.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nužno je obavijestiti liječnika ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću. Liječnik će Vam savjetovati prekid primjene Twynste prije početka trudnoće ili čim saznate da ste trudni, te će Vam preporučiti drugi lijek umjesto Twynste. Twynsta se ne preporučuje u ranoj trudnoći, te se ne smije primjenjivati kada ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naškoditi djetetu kada se primjenjuje nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Pokazalo se da amlodipin prelazi u majčino mlijeko u malim količinama.

Obavijestite liječnika ako dojite ili trebate početi dojiti. Twynsta se ne preporučuje majkama koje doje, a liječnik može odabrati drugo liječenje za Vas ako želite dojiti, osobito ako je vaša beba novorođenče ili je prijevremeno rođena.

Posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije početka primjene bilo kojeg lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke osobe mogu imati nuspojave kao što su nesvjestica, pospanost, omaglica, ili osjećaj vrtnje (vrtoglavica) tijekom liječenja visokog krvnog tlaka. Ako osjećate ove nuspojave, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Twynsta sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 337,28 mg sorbitola u jednoj tableti.

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego uzmete ili primite ovaj lijek.

3. Kako uzimati Twynstu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzeti tabletu u isto vrijeme svaki dan. Izvadite Twynsta tabletu iz blistera neposredno prije primjene.

Možete uzimati Twynstu sa ili bez hrane. Tablete se gutaju s malo vode ili drugog bezalkoholnog pića.

Ako imate poremećenu funkciju jetre, uobičajena doza ne smije prelaziti jednu tabletu od 40 mg/5 mg ili jednu tabletu od 40 mg/10 mg dnevno.

Ako uzmete više Twynste nego što biste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, odmah se obratite liječniku, ljekarniku, ili u hitnu službu najbliže bolnice. Možda ćete imati niski krvni tlak ili ubrzane otkucaje srca. Također su prijavljeni usporeni otkucaji srca, omaglica, smanjena bubrežna funkcija uključujući zatajenje bubrega, izraženi i produljeni niski krvni tlak uključujući šok i smrt.

Ako ste zaboravili uzeti Twynstu

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite, te nastavite po redovnom režimu doziranja. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, sljedeći dan primijenite redovitu dozu. **Nemojte uzeti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Twynstu

Važno je uzimati Twynstu svaki dan, dok Vam liječnik drugačije ne propiše. Ako imate dojam da je učinak Twynste prejak ili preslab, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne te zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

Ako primijetite neke od sljedećih simptoma, potrebno je odmah se javiti liječniku:

Sepsa* (često se naziva “trovanje krvi”, teška je infekcija cijelog tijela popraćena visokom vrućicom i osjećajem stanja teške bolesti), vrlo brzo naticanje kože i sluznice (angioedem); ove nuspojave su rijetke (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba), ali izuzetno ozbiljne, te bolesnici moraju prekinuti s primjenom lijeka i odmah se javiti liječniku. Ako se ovi učinci ne liječe, mogu imati smrtni ishod. Povećana pojavnost sepse je primijećena samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za Twynstu.

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):

Omaglica, otečenost gležnjeva (edem)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Pospanost, migrena, glavobolja, trnci ili ukočenost ruku ili stopala, osjećaj vrtnje (vrtoglavica), usporeni otkucaji srca, palpitacije (osjećaj lupanja srca), niski krvni tlak (hipotenzija), omaglica prilikom ustajanja (ortostatska hipotenzija), crvenilo uz osjećaj vrućine, kašalj, bolovi u želucu (abdominalna bol), proljev, osjećaj mučnine, svrbež, bol u zglobovima, grčevi u mišićima, bolovi u mišićima, nesposobnost postizanja erekcije, slabost, bol u prsima, umor, otečenost (edem), povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Infekcija mokraćnog mjehura, osjećaj tuge (depresija), osjećaj tjeskobe, pospanost, nesvjestica, oštećenje živca u rukama ili stopalima, smanjen osjet dodira, poremećaj okusa, drhtanje, povraćanje, povećane desni, nelagoda u trbuhu, suhoća usta, ekcem (poremećaj kože), crvenilo kože, osip, bol u leđima, bol u nogama, žurna potreba mokrenja tijekom noći, opće loše osjećanje (malaksalost), povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10000 osoba)

Progresivno stvaranje ožiljaka na plućnom tkivu (intersticijska bolest pluća [uglavnom upala intersticija pluća i upala pluća s prekomjernim brojem eozinofila])

Sljedeće nuspojave su primijećene uz komponente telmisartan ili amlodipin te se također mogu pojaviti uz Twynstu:

Telmisartan

Kod bolesnika koji uzimaju samo telmisartan prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Infekcije mokraćnog sustava, infekcije gornjih dišnih puteva (npr. upala grla, upala sinusa, obična prehlada), smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija), visoke vrijednosti kalija u krvi, nedostatak zraka, nadutost, pojačano znojenje, oštećenje bubrega uključujući naglo zatajivanje rada bubrega, povišene vrijednosti kreatinina.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Povećanje broja nekih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. osip, svrbež, teškoće pri disanju, piskanje, otečenost lica i niski krvni tlak), niske razine šećera u krvi (kod bolesnika s dijabetesom), oštećeni vid, ubrzano kucanje srca, želučane tegobe, poremećaj jetrene funkcije, koprivnjača (urtikarija), medikamentni osip, upala tetiva, bolest slična gripi (na primjer bol mišića, opće loše osjećanje), smanjena koncentracija hemoglobina (protein u krvi), povišene vrijednosti kreatinin fosfokinaze u krvi.

Većina slučajeva poremećene jetrene funkcije i poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom se javio kod japanskih bolesnika. Japanski bolesnici će vjerojatno češće imati ove nuspojave u odnosu na ostale bolesnike.

Amlodipin

Kod bolesnika koji su uzimali samo amlodipin prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Promjene raspoloženja, oštećeni vid, šum u ušima, nedostatak zraka, kihanje/curenje nosa, promjenaučestalosti stolice, gubitak kose, neuobičajene modrice i krvarenje (oštećenje crvenih krvnih stanica), promjena boje kože, pojačano znojenje, otežano mokrenje, povećana potreba za mokrenjem osobito noću, povećanje grudi u muškaraca, bolovi, porast težine, smanjenje težine.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Smetenost.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 000 osoba):

Smanjeni broj bijelih krvnih stanica (leukopenija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijska reakcija (npr. osip, svrbež, otežano disanje, piskanje pri disanju, otečenost lica ili niski krvni tlak), povećane vrijednosti šećera u krvi, nekontrolirani pokreti grčenja ili trzanja, srčani udar, nepravilno kucanje srca, upala krvnih žila, upala gušterače, upala želučane sluznice (gastritis), upala jetre, žutilo kože (žutica), povišene vrijednosti jetrenih enzima sa žuticom, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem), teške reakcije kože, koprivnjača (urtikarija), teške alergijske reakcije s izbijanjem mjehurića po koži i membranama sluznice (eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), pojačana osjetljivost kože na sunce.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

Teške alergijske reakcije s izbijanjem mjehurića po koži i sluznicama (toksična epidermalna nekroliza).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V*](#)**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Twynstu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Izvadite Vašu Twynsta tabletu iz blistera tek neposredno prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Twynsta sadrži

- Djelatne tvari su telmisartan i amlodipin.
Svaka tableta sadržava 80 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).
- Drugi sastojci su bezvodni koloidni silicijev dioksid, *brilliant blue* FCF (E133), crni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), magnezijev stearat, kukuruzni škrob, meglumin, mikrokristalična celuloza, povidon K25, prethodno geliran škrob pripremljen od kukuruznog škroba, natrijev hidroksid, sorbitol (E420).

Kako Twynsta izgleda i sadržaj pakiranja

Twynsta 80 mg/10 mg tablete su dvoslojne, plavo-bijele tablete ovalnog oblika, s utisnutom oznakom proizvođača A4 i logom tvrtke na bijelom sloju.

Twynsta je dostupna u kutiji koja sadrži 14, 28, 56, 98 tableta u aluminij/aluminijskim blisterima ili koja sadrži 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tableta u aluminij/aluminijskim perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za

stavljanje lijeka u promet

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Njemačka

Proizvođač

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Njemačka

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Straße 51 - 61

D-59320 Ennigerloh

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
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

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.