

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Twynsta 40 mg/5 mg tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Dvoslojna plavo-bijela tableta ovalnog oblika i duljine približno 14 mm, s utisnutom oznakom proizvođača 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 tablete Twynsta 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 jačim učinkom snižavanja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5).

Dodatna terapija

Twynsta 40 mg/5 mg može se primjenjivati u bolesnika 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 Twynstu 40 mg/5 mg jedanput dnevno, snižavajući dozu amlodipina bez smanjenja ukupnog očekivanog antihipertenzivnog učinka.

#### Zamjenska terapija

Bolesnici koji uzimaju 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. Preporučuju se uobičajeni režimi doza amlodipina u starijih osoba, ali je potreban oprez kod povećanja doze (vidjeti dio 4.4).

#### 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 na to da se ni amlodipin ni 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 mlađe 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Peroralna primjena.

Twynsta se može uzimati s hranom ili bez nje. 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 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Trudnoća

Liječenje antagonistima receptora angiotenzina II ne smije se započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se produljeno liječenje antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju nastaviti liječenje drugim pogodnim antihipertenzivima koji imaju utvrđen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se 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.

Poluvijek amlodipina je produljen i AUC vrijednosti su povišene u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre; preporuke za doze nisu ustanovljene. Stoga je primjenu amlodipina potrebno započeti u nižim dozama iz raspona doziranja te je potreban oprez i kod početka liječenja i kod povećanja doze. 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 ne mogu se ukloniti dijalizom.

### Intravaskularna hipovolemija

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, može se pojaviti kod bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija, zbog npr. intenzivne 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 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, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

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

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II 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 bolešću bubrega u podlozi, 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 boluju od aortne ili mitralne stenozе 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 unutar jednog mjeseca nakon infarkta miokarda.

### Bolesnici sa zatajenjem srca

U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju amlodipina u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA klasa III i IV) zabilježena incidencija plućnog edema bila je viša u skupini liječenoj amlodipinom nego u skupini koja je primala placebo (vidjeti dio 5.1). Stoga je potreban oprez pri liječenju bolesnika sa zatajenjem srca.

Potreban je oprez kod primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca jer ti lijekovi mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

### Bolesnici sa šećernom bolešću 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, bolesnika sa šećernom bolešću, osoba koje se istodobno liječe drugim lijekovima koji mogu povisiti vrijednosti kalija, i/ili bolesnika s interkurentnim događajima, hiperkalijemija može imati smrtni ishod.

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

Glavni čimbenici rizika za hiperkalijemiju koje je potrebno razmotriti su:

- šećerna bolest, 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).

### Stariji bolesnici

Potreban je oprez kod povećanja doze amlodipina u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

### Sorbitol

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

### Natrij

Jedna tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### Ostalo

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

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu primijećene interakcije dviju komponenti ove fiksne kombinacije u kliničkim ispitivanjima.

### Interakcije povezane s ovom kombinacijom

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijekova.

### Što je potrebno imati na umu pri istodobnoj primjeni

#### *Drugi antihipertenzivni lijekovi*

Učinak kombinacije telmisartan/amlodipin na sniženje krvnog tlaka može se pojačati 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 može se pogoršati uzimanjem alkohola.

#### *Kortikosteroidi (sistemska primjena)*

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. spironolakton, 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 dokumentirane 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, hiperkalijemija 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 dozama, 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 i 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<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> ramiprila i ramiprila. 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 (49 %) i najnižih koncentracija (20 %) digoksina u plazmi. Kad se započinje, prilagođava i prekida primjena telmisartana, potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

### Interakcije povezane s amlodipinom

#### Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

##### *Inhibitori CYP3A4*

Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitorima proteaze, azolnim antimikoticima, makrolidima poput eritromicina ili klaritromicina, verapamilom ili diltiazemom) može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu i rezultirati povećanim rizikom od hipotenzije. Klinička manifestacija ovih farmakokinetičkih varijacija može biti izrazitija u starijih bolesnika. Stoga mogu biti potrebni klinički nadzor i prilagodba doze.

##### *Induktori CYP3A4*

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).

##### *Dantrolen (infuzija)*

U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala poput amlodipina u bolesnika podložnih malignoj hipertermiji i tijekom zbrinjavanja maligne hipertermije.

##### *Grejp i sok od grejpa*

Ne preporučuje se istodobna primjena Twynste i grejpa ili soka od grejpa jer bioraspoloživost u nekih bolesnika može biti povećana te može rezultirati pojačanjem hipotenzivnog učinka.

### Istodobna primjena koja se može razmotriti

##### *Takrolimus*

Postoji rizik od povišenih vrijednosti takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom. Međutim, farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razjašnjen. 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 transplantiranim bubregom u kojih je primijećeno varijabilno povećanje najnižih koncentracija ciklosporina (prosječno 0 % – 40 %). Potrebno je razmotriti praćenje vrijednosti ciklosporina u bolesnika s transplantiranim bubregom koji uzimaju amlodipin te im se, prema potrebi, treba sniziti doza ciklosporina.

##### *Inhibitori ciljne molekule rapamicina (mTOR)*

Inhibitori mTOR-a (engl. *mechanistic Target of Rapamycin*) poput sirolimusa, temsirolimusa i everolimusa supstrati su enzima CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor enzima CYP3A. Pri istodobnoj primjeni s inhibitorima mTOR-a, amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.

### *Simvastatin*

Istodobna primjena višestrukih doza amlodipina od 10 mg i simvastatina od 80 mg rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu do 77 % u usporedbi s monoterapijom simvastatinom. Stoga, doza simvastatina za bolesnike koji uzimaju amlodipin mora biti ograničena na 20 mg dnevno.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Podaci o primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin u trudnica su ograničeni. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama s kombinacijom telmisartan/amlodipin.

### *Telmisartan*

Ne preporučuje se koristiti antagonist receptora angiotenzina II u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.4). Antagonist receptora angiotenzina II je kontraindiciran u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

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

Epidemiološki podaci o 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, bolesnicama koje planiraju trudnoću potrebno je zamijeniti terapiju drugim antihipertenzivima sa sigurnim profilom primjene u trudnoći. Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti te po potrebi započeti sa 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).

U slučaju izloženosti 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 moraju se pažljivo promatrati radi moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### *Amlodipin*

Sigurnost primjene amlodipina u trudnoći nije ustanovljena.

U ispitivanjima na životinjama uočena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3).

### Dojenje

Amlodipin se 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 zamjenska terapija sa sigurnim profilom primjene tijekom dojenja, osobito u razdoblju dojenja novorođenčadi ili nedonoščadi.

### Plodnost

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

Nisu provedena zasebna ispitivanja reproduktivne toksičnosti s kombinacijom telmisartana i amlodipina.



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

U nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala prijavljene su reverzibilne biokemijske promjene glave spermija. Klinički podaci nisu dostatni u pogledu potencijalnog učinka amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima otkriveni su štetni učinci na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Twynsta 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**

##### Sažetak sigurnosnog profila

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) mogu biti i potencijalne nuspojave Twynste, čak iako nisu opažene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

##### Tablični prikaz nuspojava

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

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

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Amlodipin</b>
<b><i>Infekcije i infestacije</i></b>			
Manje često		infekcije gornjeg dišnog sustava uključujući faringitis i sinusitis, infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis	
Rijetko	cistitis	sepsa uključujući smrtni ishod <sup>1</sup>	
<b><i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i></b>			
Manje često		anemija	
Rijetko		trombocitopenija, eozinofilija	
Vrlo rijetko			leukocitopenija, trombocitopenija
<b><i>Poremećaji imunološkog sustava</i></b>			
Rijetko		preosjetljivost, anafilaktička reakcija	
Vrlo rijetko			preosjetljivost
<b><i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i></b>			
Manje često		hiperkalijemija	
Rijetko		hipoglikemija (u bolesnika sa šećernom bolešću)	
Vrlo rijetko			hiperglikemija
<b><i>Psihijatrijski poremećaji</i></b>			
Manje često			promjene raspoloženja
Rijetko	depresija, anksioznost, nesаница		konfuzija
<b><i>Poremećaji živčanog sustava</i></b>			
Često	omaglica		
Manje često	somnolencija, migrena, glavobolja, paraestezija		
Rijetko	sinkopa, periferna neuropatija,		

	hiposteziya, disgeuziya, tremor		
Vrlo rijetko			ekstrapiramidalni sindrom, hipertonija
<b><i>Poremećaji oka</i></b>			
Često			smetnje vida (uključujući diplopiju)
Manje često			oštećenje vida
Rijetko		poremećaj vida	
<b><i>Poremećaji uha i labirinta</i></b>			
Manje često	vrtoglavica		tinitus
<b><i>Srčani poremećaji</i></b>			
Manje često	bradikardija, palpitacije		
Rijetko		tahikardija	
Vrlo rijetko			infarkt miokarda, aritmija, ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija
<b><i>Krvožilni poremećaji</i></b>			
Manje često	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, navale crvenila		
Vrlo rijetko			vaskulitis
<b><i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i></b>			
Manje često	kašalj	dispneja	dispneja, rinitis
Vrlo rijetko	intersticijska bolest pluća <sup>3</sup>		
<b><i>Poremećaji probavnog sustava</i></b>			
Često			promijenjeni uobičajeni rad crijeva (uključujući proljeve i konstipaciju)
Manje često	bol u abdomenu, proljevi, mučnina	flatulencija	

Rijetko	povraćanje, hipertrofija desni, dispepsija, suhoća usta	nelagoda u želucu	
Vrlo rijetko			pankreatitis, gastritis
<b><i>Poremećaji jetre i žuči</i></b>			
Rijetko		poremećena jetrena funkcija, poremećaj jetre <sup>2</sup>	
Vrlo rijetko			hepatitis, žutica, povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom uvijek uz kolestazu)
<b><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i></b>			
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
<b><i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i></b>			
Često			oticanje gležnjeva
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)	
<b><i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i></b>			
Manje često		oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega	poremećaj mokrenja, polakizurija
Rijetko	nokturija		
<b><i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i></b>			
Manje često	erektilna disfunkcija		ginekomastija
<b><i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i></b>			
Često	periferni edem		
Manje često	astenija, bol u prsnom košu, umor, edem		bol
Rijetko	malaksalost	bolest slična gripi	
<b><i>Pretrage</i></b>			
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	

<sup>1</sup>: događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom

<sup>2</sup>: većina slučajeva poremećene jetrene funkcije / poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom nastala je kod japanskih bolesnika. Japanski bolesnici vjerojatno će češće imati ove nuspojave

<sup>3</sup>: slučajevi intersticijske bolesti pluća (uglavnom intersticijska upala pluća i eozinofilna upala pluća) zabilježeni su iz iskustva s telmisartanom 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 izazivanje 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 nastane hipotenzija, 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.

U nekim slučajevima može biti korisno ispiranje želuca. U zdravih dobrovoljaca pokazano je da primjena aktivnog ugljena do 2 sata nakon primjene amlodipina od 10 mg smanjuje brzinu apsorpcije amlodipina.

Telmisartan i amlodipin ne mogu se ukloniti hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin, blokatori receptora 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 i snižava 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 aktivan i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tip AT<sub>1</sub>). Telmisartan istiskuje angiotenzin II s vrlo visokim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT<sub>1</sub> podtipu receptora, koji je odgovoran za poznato djelovanje angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT<sub>1</sub> receptoru. Telmisartan se selektivno veže na AT<sub>1</sub> receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet prema drugim receptorima, uključujući AT<sub>2</sub> i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, a niti učinak njihove moguće pretjerane stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti povećava telmisartan. Telmisartan snižava razinu aldosterona u plazmi. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira angiotenzin-konvertazu (kininazu 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 održan je tijekom 24 sata, a mjerljiv je i do 48 sati.

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

Prema ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka, antihipertenzivni učinak zadržava se 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 placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Postoji očigledan trend odnosa doze s vremenom potrebnim za oporavak početne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka. U tom pogledu podaci koji se odnose na dijastolički krvni tlak nisu dosljedni.

Kod bolesnika s hipertenzijom, telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na brzinu srčanih otkucaja. Utjecaj diuretskog i natriuretskog djelovanja lijeka na njegov hipotenzivni učinak još nije definiran. Antihipertenzivni učinak telmisartana usporediv je s antihipertenzivnim učinkom drugih skupina antihipertenziva (dokazano 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 su se izravno uspoređivala dva antihipertenzivna liječenja.

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

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 hiperkalijemije, akutnog oštećenja 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 (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za utvrđivanje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji 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. I kardiovaskularna smrt i moždani udar bili su brojnije učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, 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 iz dihidropiridinske skupine (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski ulazak 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 pokazuju 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 u plazmi pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, šećernom bolešću 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 koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore pokazalo je da amlodipin ne dovodi do povećanog rizika od smrtnosti ili kombinacije smrtnosti i pobola u bolesnika sa zatajenjem srca.

U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju praćenja (PRAISE-2) amlodipina kod bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji upućuje na ishemijsku bolest u podlozi, na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U istoj skupini amlodipin je bio povezan s povećanim brojem slučajeva plućnog edema.

#### Telmisartan/Amlodipin

U 8-tjednom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom, faktorijskom ispitivanju na paralelnim skupinama u 1461 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom (prosječni dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju  $\geq 95$  i  $\leq 119$  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 % odnosno 85,3 % bolesnika. 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  $\geq 100$  mmHg) 32,7-51,8 % imalo je zadovoljavajući odgovor na monoterapiju bilo telmisartanom ili amlodipinom. Opažene srednje vrijednosti 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 daljnjem multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, aktivno kontroliranom ispitivanju na paralelnim skupinama, ukupno je 1097 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koja nije bila odgovarajuće kontrolirana 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 značajno superiorna objema monoterapijskim dozama 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 naspram -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 odgovarajućim monoterapijama (56,7 %, 63,8 % uz 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg naspram 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 % naspram 24,9 %).

U drugom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, aktivno kontroliranom ispitivanju



na paralelnim skupinama, ukupno 947 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koja nije bila odgovarajuće kontrolirana 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 naspram -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 naspram 51,1 % uz amlodipin 10 mg).

U dvama odgovarajućim, otvorenim, dugotrajnim ispitivanjima praćenja provedenim tijekom daljnjih 6 mjeseci, učinak Twynste bio je održan tijekom razdoblja ispitivanja. Nadalje, pokazano je da je nekim bolesnicima koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani uz Twynstu 40 mg/10 mg, podizanje doze na Twynsta 80 mg/10 mg dodatno snizilo krvni tlak.

Ukupna incidencija nuspojava uz Twynstu u kliničkim ispitivanjima bila je niska, samo 12,7 % bolesnika koji su liječeni Twynstom imalo je nuspojave. Najčešće nuspojave bile su periferni edem i omaglica, vidjeti također dio 4.8. Prijavljene nuspojave odgovarale su onima koje su očekivane prema sigurnosnim profilima komponenata telmisartana i amlodipina. Nisu primijećene nove ili teže nuspojave. Bilo je dosljedno manje pojava 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 i kod bolesnika koji su imali i onih koji nisu imali šećernu bolest.

Twynsta nije ispitana ni u jednoj drugoj skupini bolesnika osim bolesnika s hipertenzijom. Telmisartan je ispitan u velikom ispitivanju ishoda na 25 620 ispitanika s visokim kardiovaskularnim rizikom (ONTARGET). Amlodipin je ispitan 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 istovjetne su bioraspoloživosti telmisartana i amlodipina kada se primjenjuju zasebno.

#### Apsorpcija

Apsorpcija telmisartana vrlo je brza, iako apsorbirana količina varira. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti telmisartana je oko 50 %. Kada se telmisartan uzima s hranom, smanjenje površine ispod krivulje plazmatska koncentracija-vrijeme ( $AUC_{0-\infty}$ ) za telmisartan varira od približno 6 % (doza od 40 mg) do približno 19 % (doza od 160 mg). Koncentracija telmisartana u plazmi 3 sata nakon primjene kad se uzima natašte slična je onoj kad se uzima s hranom.

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorpira s vršnim vrijednostima u krvi između 6-12 sati nakon doziranja. Procijenjeno je da je apsolutna bioraspoloživost 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 ( $V_{dss}$ ) približno je 500 l.

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

### Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom početnog spoja 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 plazmatska koncentracija-vrijeme (AUC) povećavaju se disproporcionalno s dozom. Ne postoje dokazi klinički značajnog nakupljanja telmisartana uzetog u preporučenoj dozi. Koncentracije u plazmi bile su više kod žena nego kod muškaraca, bez značajnog 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 1500 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 postižu se nakon stalne primjene tijekom 7-8 dana. Deset posto originalnog amlodipina i 60 % metabolita amlodipina izlučuje se 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 disproporcionalno se povećavaju pri dozama iznad 40 mg.

Amlodipin pokazuje linearnu farmakokinetiku.

### Pedijatrijska populacija (mlađi od 18 godina)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju.

### Spol

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

### Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između mlađih i starijih bolesnika.

Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je kod starijih i mlađih ispitanika. Kod starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina što uzrokuje povećanje AUC-a i poluvijeka 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 uvelike veže za proteine

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

#### Oštećenje jetre

Farmakokinetička ispitivanja bolesnika s oštećenjem jetre pokazala su povećanje apsolutne bioraspoloživosti telmisartana do gotovo 100 %. Poluvijek eliminacije telmisartana nije promijenjen kod bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, s rezultirajućim povećanjem AUC-a za oko 40-60 %.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

S obzirom na to da se neklinički profili toksičnosti telmisartana i amlodipina ne preklapaju, nije se očekivalo pogoršanje toksičnosti ove kombinacije. To je potvrđeno u subkroničnom (13-tjednoj) toksikološkom ispitivanju na štakorima, u kojem su bile ispitivane razine doza od 3,2/0,8, 10/2,5 i 40/10 mg/kg telmisartana i amlodipina.

Neklinički podaci dostupni za komponente ove fiksne kombinacije navedeni su u nastavku.

#### Telmisartan

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti, doze koje dovode do izloženosti usporedive s onom kod doza unutar kliničkog terapijskog raspona izazvale su smanjenje parametara crvene krvne slike (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i promjene u renalnoj hemodinamici (povišeni dušik iz ureje i kreatinin u krvi), kao i povišenje kalija u serumu kod normotenzivnih životinja. Kod pasa su primijećene renalna tubularna dilatacija i atrofija. Također su primijećena oštećenja želučane sluznice (erozija, ulkusi, ili upala) kod štakora i pasa. Ove farmakološki posredovane nuspojave, poznate iz nekliničkih ispitivanja i inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze i antagonista receptora angiotenzina II, spriječene su oralnom primjenom fiziološke otopine. Kod obje vrste zabilježene su povišena aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija renalnih jukstaglomerularnih stanica. Čini se da ove promjene, koje su također učinak skupine svih inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze i drugih antagonista receptora angiotenzina II, nisu klinički značajne.

Nisu opaženi jasni dokazi teratogenog učinka, međutim, pri toksičnoj razini doza telmisartana opažen je učinak na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su manja tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju.

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

#### Amlodipin

##### *Reproduktivna toksičnost*

Ispitivanja na štakorima i miševima pokazala su kašnjenje početka koćenja, produljeno trajanje koćenja i smanjeno preživljenje mladunčadi pri dozama koje su približno 50 puta veće od maksimalne preporučene doze u ljudi na temelju mg/kg.

##### *Oštećenje plodnosti*

Nije bilo učinka na plodnost štakora oralno liječenih amlodipinmaleatom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama do 10 mg amlodipina po kg/dan (oko 8 puta\* više od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg/dan na temelju mg/m<sup>2</sup>).

U drugom ispitivanju na štakorima u kojem su mužjaci primali amlodipinbesilat tijekom 30 dana u dozi usporedivoj s dozom za ljude na temelju mg/kg, otkrivene su snižene razine u plazmi folikulostimulirajućeg hormona i testosterona te snižene vrijednosti gustoće sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

##### *Kancerogeneza, mutageneza*

U štakora i miševa koji su tijekom dvije godine primali amlodipin putem hrane u koncentracijama izračunatim da osiguraju dnevnu razinu doze od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg na dan nisu opaženi dokazi

kancerogenosti. Najviša doza (za miševе slična, a za štakore dvaput\* viša od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na temelju mg/m<sup>2</sup>) bila je blizu maksimalnoj podnošljivoj dozi za miševе, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu otkrila učinke povezane s lijekom ni na razini gena ni na razini kromosoma.

\*Na temelju težine bolesnika od 50 kg.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

*Brilliant blue* FCF (E133)

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

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta

Dvoslojna plavo-bijela tableta ovalnog oblika i duljine približno 14 mm, s utisnutom oznakom proizvođača 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 tablete Twynsta 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 jačim učinkom snižavanja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5).

Dodatna terapija

Twynsta 40 mg/10 mg može se primjenjivati u bolesnika 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 Twynstu 40 mg/5 mg jedanput dnevno, snižavajući dozu amlodipina bez smanjenja ukupnog očekivanog antihipertenzivnog učinka.

#### Zamjenska terapija

Bolesnici koji uzimaju 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. Preporučuju se uobičajeni režimi doza amlodipina u starijih osoba, ali je potreban oprez kod povećanja doze (vidjeti dio 4.4).

#### 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 na to da se ni amlodipin ni 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 mlađe 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Peroralna primjena.

Twynsta se može uzimati s hranom ili bez nje. 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 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Trudnoća

Liječenje antagonistima receptora angiotenzina II ne smije se započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se produljeno liječenje antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju nastaviti liječenje drugim pogodnim antihipertenzivima koji imaju utvrđen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se 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.

Poluvijek amlodipina je produljen i AUC vrijednosti su povišene u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre; preporuke za doze nisu ustanovljene. Stoga je primjenu amlodipina potrebno započeti u nižim dozama iz raspona doziranja te je potreban oprez i kod početka liječenja i kod povećanja doze. 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 ne mogu se ukloniti dijalizom.

### Intravaskularna hipovolemija

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, može se pojaviti kod bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija, zbog npr. intenzivne 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 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, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

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

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II 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 bolešću bubrega u podlozi, 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 boluju od aortne ili mitralne stenozе 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 unutar jednog mjeseca nakon infarkta miokarda.



### Bolesnici sa zatajenjem srca

U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju amlodipina u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA klasa III i IV) zabilježena incidencija plućnog edema bila je viša u skupini liječenoj amlodipinom nego u skupini koja je primala placebo (vidjeti dio 5.1). Stoga je potreban oprez pri liječenju bolesnika sa zatajenjem srca.

Potreban je oprez kod primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca jer ti lijekovi mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

### Bolesnici sa šećernom bolešću 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, bolesnika sa šećernom bolešću, osoba koje se istodobno liječe drugim lijekovima koji mogu povisiti vrijednosti kalija, i/ili bolesnika s interkurentnim događajima, hiperkalijemija može imati smrtni ishod.

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

Glavni čimbenici rizika za hiperkalijemiju koje je potrebno razmotriti su:

- šećerna bolest, 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).

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

### Stariji bolesnici

Potreban je oprez kod povećanja doze amlodipina u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

### Sorbitol

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

### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### Ostalo

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

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu primijećene interakcije dviju komponenti ove fiksne kombinacije u kliničkim ispitivanjima.

### Interakcije povezane s ovom kombinacijom

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijekova.

### Što je potrebno imati na umu pri istodobnoj primjeni

#### *Drugi antihipertenzivni lijekovi*

Učinak kombinacije telmisartan/amlodipin na sniženje krvnog tlaka može se pojačati 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 može se pogoršati uzimanjem alkohola.

#### *Kortikosteroidi (sistemska primjena)*

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. spironolakton, 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 dokumentirane 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, hiperkalijemija 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 dozama, 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 i 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<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> ramiprila i ramiprila. 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 (49 %) i najnižih koncentracija (20 %) digoksina u plazmi. Kad se započinje, prilagođava i prekida primjena telmisartana, potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

### Interakcije povezane s amlodipinom

#### Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

##### *Inhibitori CYP3A4*

Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitorima proteaze, azolnim antimikoticima, makrolidima poput eritromicina ili klaritromicina, verapamilom ili diltiazemom) može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu i rezultirati povećanim rizikom od hipotenzije. Klinička manifestacija ovih farmakokinetičkih varijacija može biti izrazitija u starijih bolesnika. Stoga mogu biti potrebni klinički nadzor i prilagodba doze.

##### *Induktori CYP3A4*

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).

##### *Dantrolen (infuzija)*

U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala poput amlodipina u bolesnika podložnih malignoj hipertermiji i tijekom zbrinjavanja maligne hipertermije.

##### *Grejp i sok od grejpa*

Ne preporučuje se istodobna primjena Twynste i grejpa ili soka od grejpa jer bioraspoloživost u nekih bolesnika može biti povećana te može rezultirati pojačanjem hipotenzivnog učinka.

### Istodobna primjena koja se može razmotriti

##### *Takrolimus*

Postoji rizik od povišenih vrijednosti takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom. Međutim, farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razjašnjen. 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 transplantiranim bubregom u kojih je primijećeno varijabilno povećanje najnižih koncentracija ciklosporina (prosječno 0 % – 40 %). Potrebno je razmotriti praćenje vrijednosti ciklosporina u bolesnika s transplantiranim bubregom koji uzimaju amlodipin te im se, prema potrebi, treba sniziti doza ciklosporina.

##### *Inhibitori ciljne molekule rapamicina (mTOR)*

Inhibitori mTOR-a (engl. *mechanistic Target of Rapamycin*) poput sirolimusa, temsirolimusa i everolimusa supstrati su enzima CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor enzima CYP3A. Pri istodobnoj primjeni s inhibitorima mTOR-a, amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.

### *Simvastatin*

Istodobna primjena višestrukih doza amlodipina od 10 mg i simvastatina od 80 mg rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu do 77 % u usporedbi s monoterapijom simvastatinom. Stoga, doza simvastatina za bolesnike koji uzimaju amlodipin mora biti ograničena na 20 mg dnevno.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Podaci o primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin u trudnica su ograničeni. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama s kombinacijom telmisartan/amlodipin.

### *Telmisartan*

Ne preporučuje se koristiti antagonist receptora angiotenzina II u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.4). Antagonist receptora angiotenzina II je kontraindiciran u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

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

Epidemiološki podaci o 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, bolesnicama koje planiraju trudnoću potrebno je zamijeniti terapiju drugim antihipertenzivima sa sigurnim profilom primjene u trudnoći. Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti te po potrebi započeti sa 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).

U slučaju izloženosti 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 moraju se pažljivo promatrati radi moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### *Amlodipin*

Sigurnost primjene amlodipina u trudnoći nije ustanovljena.

U ispitivanjima na životinjama uočena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3).

### Dojenje

Amlodipin se 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 zamjenska terapija sa sigurnim profilom primjene tijekom dojenja, osobito u razdoblju dojenja novorođenčadi ili nedonoščadi.

### Plodnost

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

Nisu provedena zasebna ispitivanja reproduktivne toksičnosti s kombinacijom telmisartana i amlodipina.

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

U nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala prijavljene su reverzibilne biokemijske promjene glave spermija. Klinički podaci nisu dostatni u pogledu potencijalnog učinka amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima otkriveni su štetni učinci na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Twynsta 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**

##### Sažetak sigurnosnog profila

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) mogu biti i potencijalne nuspojave Twynste, čak iako nisu opažene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

##### Tablični prikaz nuspojava

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

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

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Amlodipin</b>
<b><i>Infekcije i infestacije</i></b>			
Manje često		infekcije gornjeg dišnog sustava uključujući faringitis i sinusitis, infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis	
Rijetko	cistitis	sepsa uključujući smrtni ishod <sup>1</sup>	
<b><i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i></b>			
Manje često		anemija	
Rijetko		trombocitopenija, eozinofilija	
Vrlo rijetko			leukocitopenija, trombocitopenija
<b><i>Poremećaji imunološkog sustava</i></b>			
Rijetko		preosjetljivost, anafilaktička reakcija	
Vrlo rijetko			preosjetljivost
<b><i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i></b>			
Manje često		hiperkalijemija	
Rijetko		hipoglikemija (u bolesnika sa šećernom bolešću)	
Vrlo rijetko			hiperglikemija
<b><i>Psihijatrijski poremećaji</i></b>			
Manje često			promjene raspoloženja
Rijetko	depresija, anksioznost, nesаница		konfuzija
<b><i>Poremećaji živčanog sustava</i></b>			
Često	omaglica		
Manje često	somnolencija, migrena, glavobolja, paraestezija		
Rijetko	sinkopa, periferna neuropatija,		

	hiposteziya, disgeuziya, tremor		
Vrlo rijetko			ekstrapiramidalni sindrom, hipertonija
<b><i>Poremećaji oka</i></b>			
Često			smetnje vida (uključujući diplopiju)
Manje često			oštećenje vida
Rijetko		poremećaj vida	
<b><i>Poremećaji uha i labirinta</i></b>			
Manje često	vrtoglavica		tinitus
<b><i>Srčani poremećaji</i></b>			
Manje često	bradikardija, palpitacije		
Rijetko		tahikardija	
Vrlo rijetko			infarkt miokarda, aritmija, ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija
<b><i>Krvožilni poremećaji</i></b>			
Manje često	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, navale crvenila		
Vrlo rijetko			vaskulitis
<b><i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i></b>			
Manje često	kašalj	dispneja	dispneja, rinitis
Vrlo rijetko	intersticijska bolest pluća <sup>3</sup>		
<b><i>Poremećaji probavnog sustava</i></b>			
Često			promijenjeni uobičajeni rad crijeva (uključujući proljeve i konstipaciju)
Manje često	bol u abdomenu, proljevi, mučnina	flatulencija	

Rijetko	povraćanje, hipertrofija desni, dispepsija, suhoća usta	nelagoda u želucu	
Vrlo rijetko			pankreatitis, gastritis
<b><i>Poremećaji jetre i žuči</i></b>			
Rijetko		poremećena jetrena funkcija, poremećaj jetre <sup>2</sup>	
Vrlo rijetko			hepatitis, žutica, povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom uvijek uz kolestazu)
<b><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i></b>			
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
<b><i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i></b>			
Često			oticanje gležnjeva
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)	
<b><i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i></b>			
Manje često		oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega	poremećaj mokrenja, polakizurija
Rijetko	nokturija		
<b><i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i></b>			
Manje često	erektilna disfunkcija		ginekomastija
<b><i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i></b>			
Često	periferni edem		
Manje često	astenija, bol u prsnom košu, umor, edem		bol
Rijetko	malaksalost	bolest slična gripu	
<b><i>Pretrage</i></b>			
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	

<sup>1</sup>: događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom

<sup>2</sup>: većina slučajeva poremećene jetrene funkcije / poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom nastala je kod japanskih bolesnika. Japanski bolesnici vjerojatno će češće imati ove nuspojave

<sup>3</sup>: slučajevi intersticijske bolesti pluća (uglavnom intersticijska upala pluća i eozinofilna upala pluća) zabilježeni su iz iskustva s telmisartanom 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 izazivanje 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 nastane hipotenzija, 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.

U nekim slučajevima može biti korisno ispiranje želuca. U zdravih dobrovoljaca pokazano je da primjena aktivnog ugljena do 2 sata nakon primjene amlodipina od 10 mg smanjuje brzinu apsorpcije amlodipina.

Telmisartan i amlodipin ne mogu se ukloniti hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin, blokatori receptora 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 i snižuje 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 aktivan i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tip AT<sub>1</sub>). Telmisartan istiskuje angiotenzin II s vrlo visokim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT<sub>1</sub> podtipu receptora, koji je odgovoran za poznato djelovanje angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT<sub>1</sub> receptoru. Telmisartan se selektivno veže na AT<sub>1</sub> receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet prema drugim receptorima, uključujući AT<sub>2</sub> i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, a niti učinak njihove moguće pretjerane stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti povećava telmisartan. Telmisartan snižava razinu aldosterona u plazmi. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira angiotenzin-konvertazu (kininazu 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 održan je tijekom 24 sata, a mjerljiv je i do 48 sati.

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

Prema ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka, antihipertenzivni učinak zadržava se 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 placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Postoji očigledan trend odnosa doze s vremenom potrebnim za oporavak početne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka. U tom pogledu podaci koji se odnose na dijastolički krvni tlak nisu dosljedni.

Kod bolesnika s hipertenzijom, telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na brzinu srčanih otkucaja. Utjecaj diuretskog i natriuretskog djelovanja lijeka na njegov hipotenzivni učinak još nije definiran. Antihipertenzivni učinak telmisartana usporediv je s antihipertenzivnim učinkom drugih skupina antihipertenziva (dokazano 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 su se izravno uspoređivala dva antihipertenzivna liječenja.

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

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 hiperkalijemije, akutnog oštećenja 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 (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za utvrđivanje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji 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. I kardiovaskularna smrt i moždani udar bili su brojnije učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, 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 iz dihidropiridinske skupine (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski ulazak 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 pokazuju 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 u plazmi pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, šećernom bolešću 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 koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore pokazalo je da amlodipin ne dovodi do povećanog rizika od smrtnosti ili kombinacije smrtnosti i pobola u bolesnika sa zatajenjem srca.

U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju praćenja (PRAISE-2) amlodipina kod bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji upućuje na ishemijsku bolest u podlozi, na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U istoj skupini amlodipin je bio povezan s povećanim brojem slučajeva plućnog edema.

#### Telmisartan/Amlodipin

U 8-tjednom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom, faktorijskom ispitivanju na paralelnim skupinama u 1461 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom (prosječni dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju  $\geq 95$  i  $\leq 119$  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 % odnosno 85,3 % bolesnika. 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  $\geq 100$  mmHg) 32,7-51,8 % imalo je zadovoljavajući odgovor na monoterapiju bilo telmisartanom ili amlodipinom. Opažene srednje vrijednosti 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 daljnjem multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, aktivno kontroliranom ispitivanju na paralelnim skupinama, ukupno je 1097 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koja nije bila odgovarajuće kontrolirana 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 značajno superiorna objema monoterapijskim dozama 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 naspram -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 odgovarajućim monoterapijama (56,7 %, 63,8 % uz 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg naspram 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 % naspram 24,9 %).

U drugom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, aktivno kontroliranom ispitivanju

na paralelnim skupinama, ukupno 947 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koja nije bila odgovarajuće kontrolirana 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 naspram -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 naspram 51,1 % uz amlodipin 10 mg).

U dvama odgovarajućim, otvorenim, dugotrajnim ispitivanjima praćenja provedenim tijekom daljnjih 6 mjeseci, učinak Twynste bio je održan tijekom razdoblja ispitivanja. Nadalje, pokazano je da je nekim bolesnicima koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani uz Twynstu 40 mg/10 mg, podizanje doze na Twynsta 80 mg/10 mg dodatno snizilo krvni tlak.

Ukupna incidencija nuspojava uz Twynstu u kliničkim ispitivanjima bila je niska, samo 12,7 % bolesnika koji su liječeni Twynstom imalo je nuspojave. Najčešće nuspojave bile su periferni edem i omaglica, vidjeti također dio 4.8. Prijavljene nuspojave odgovarale su onima koje su očekivane prema sigurnosnim profilima komponenata telmisartana i amlodipina. Nisu primijećene nove ili teže nuspojave. Bilo je dosljedno manje pojava 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 i kod bolesnika koji su imali i onih koji nisu imali šećernu bolest.

Twynsta nije ispitana ni u jednoj drugoj skupini bolesnika osim bolesnika s hipertenzijom. Telmisartan je ispitan u velikom ispitivanju ishoda na 25 620 ispitanika s visokim kardiovaskularnim rizikom (ONTARGET). Amlodipin je ispitan 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 istovjetne su bioraspoloživosti telmisartana i amlodipina kada se primjenjuju zasebno.

#### Apsorpcija

Apsorpcija telmisartana vrlo je brza, iako apsorbirana količina varira. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti telmisartana je oko 50 %. Kada se telmisartan uzima s hranom, smanjenje površine ispod krivulje plazmatska koncentracija-vrijeme ( $AUC_{0-\infty}$ ) za telmisartan varira od približno 6 % (doza od 40 mg) do približno 19 % (doza od 160 mg). Koncentracija telmisartana u plazmi 3 sata nakon primjene kad se uzima natašte slična je onoj kad se uzima s hranom.

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira s vršnim vrijednostima u krvi između 6-12 sati nakon doziranja. Procijenjeno je da je apsolutna bioraspoloživost 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 ( $V_{dss}$ ) približno je 500 l.

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

### Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom početnog spoja 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 plazmatska koncentracija-vrijeme (AUC) povećavaju se disproporcionalno s dozom. Ne postoje dokazi klinički značajnog nakupljanja telmisartana uzetog u preporučenoj dozi. Koncentracije u plazmi bile su više kod žena nego kod muškaraca, bez značajnog 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 1500 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 postižu se nakon stalne primjene tijekom 7-8 dana. Deset posto originalnog amlodipina i 60 % metabolita amlodipina izlučuje se 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 disproporcionalno se povećavaju pri dozama iznad 40 mg.

Amlodipin pokazuje linearnu farmakokinetiku.

### Pedijatrijska populacija (mlađi od 18 godina)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju.

### Spol

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

### Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između mlađih i starijih bolesnika. Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je kod starijih i mlađih ispitanika. Kod starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina što uzrokuje povećanje AUC-a i poluvijeka 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 uvelike veže za proteine

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

#### Oštećenje jetre

Farmakokinetička ispitivanja bolesnika s oštećenjem jetre pokazala su povećanje apsolutne bioraspoloživosti telmisartana do gotovo 100 %. Poluvijek eliminacije telmisartana nije promijenjen kod bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, s rezultirajućim povećanjem AUC-a za oko 40-60 %.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

S obzirom na to da se neklinički profili toksičnosti telmisartana i amlodipina ne preklapaju, nije se očekivalo pogoršanje toksičnosti ove kombinacije. To je potvrđeno u subkroničnom (13-tjednoj) toksikološkom ispitivanju na štakorima, u kojem su bile ispitivane razine doza od 3,2/0,8, 10/2,5 i 40/10 mg/kg telmisartana i amlodipina.

Neklinički podaci dostupni za komponente ove fiksne kombinacije navedeni su u nastavku.

#### Telmisartan

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti, doze koje dovode do izloženosti usporedive s onom kod doza unutar kliničkog terapijskog raspona izazvale su smanjenje parametara crvene krvne slike (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i promjene u renalnoj hemodinamici (povišeni dušik iz ureje i kreatinin u krvi), kao i povišenje kalija u serumu kod normotenzivnih životinja. Kod pasa su primijećene renalna tubularna dilatacija i atrofija. Također su primijećena oštećenja želučane sluznice (erozija, ulkusi, ili upala) kod štakora i pasa. Ove farmakološki posredovane nuspojave, poznate iz nekliničkih ispitivanja i inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze i antagonista receptora angiotenzina II, spriječene su oralnom primjenom fiziološke otopine. Kod obje vrste zabilježene su povišena aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija renalnih jukstaglomerularnih stanica. Čini se da ove promjene, koje su također učinak skupine svih inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze i drugih antagonista receptora angiotenzina II, nisu klinički značajne.

Nisu opaženi jasni dokazi teratogenog učinka, međutim, pri toksičnoj razini doza telmisartana opažen je učinak na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su manja tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju.

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

#### Amlodipin

##### *Reproduktivna toksičnost*

Ispitivanja na štakorima i miševima pokazala su kašnjenje početka koćenja, produljeno trajanje koćenja i smanjeno preživljenje mladunčadi pri dozama koje su približno 50 puta veće od maksimalne preporučene doze u ljudi na temelju mg/kg.

##### *Oštećenje plodnosti*

Nije bilo učinka na plodnost štakora oralno liječenih amlodipinmaleatom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama do 10 mg amlodipina po kg/dan (oko 8 puta\* više od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg/dan na temelju mg/m<sup>2</sup>).

U drugom ispitivanju na štakorima u kojem su mužjaci primali amlodipinbesilat tijekom 30 dana u dozi usporedivoj s dozom za ljude na temelju mg/kg, otkrivene su snižene razine u plazmi folikulostimulirajućeg hormona i testosterona te snižene vrijednosti gustoće sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

##### *Kancerogeneza, mutageneza*

U štakora i miševa koji su tijekom dvije godine primali amlodipin putem hrane u koncentracijama izračunatim da osiguraju dnevnu razinu doze od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg na dan nisu opaženi dokazi

kancerogenosti. Najviša doza (za miševе slična, a za štakore dvaput\* viša od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na temelju mg/m<sup>2</sup>) bila je blizu maksimalnoj podnošljivoj dozi za miševе, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu otkrila učinke povezane s lijekom ni na razini gena ni na razini kromosoma.

\*Na temelju težine bolesnika od 50 kg.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

*Brilliant blue* FCF (E133)

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

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Dvoslojna plavo-bijela tableta ovalnog oblika i duljine približno 16 mm, s utisnutom oznakom proizvođača 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 Twynstom 40 mg/5 mg.

Zamjenska terapija

Odrasli bolesnici koji primaju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete mogu, umjesto toga, uzimati tablete Twynsta 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 jačim učinkom snižavanja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5).

Dodatna terapija

Twynsta 80 mg/5 mg može se primjenjivati u bolesnika kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka 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 Twynstu 40 mg/5 mg jedanput dnevno, snižavajući dozu amlodipina bez smanjenja ukupnog očekivanog antihipertenzivnog učinka.

#### Zamjenska terapija

Bolesnici koji uzimaju 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. Preporučuju se uobičajeni režimi doza amlodipina u starijih osoba, ali je potreban oprez kod povećanja doze (vidjeti dio 4.4).

#### 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 na to da se ni amlodipin ni 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 mlađe 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Peroralna primjena.

Twynsta se može uzimati s hranom ili bez nje. 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 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Trudnoća

Liječenje antagonistima receptora angiotenzina II ne smije se započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se produljeno liječenje antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju nastaviti liječenje drugim pogodnim antihipertenzivima koji imaju utvrđen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se 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.

Poluvijek amlodipina je produljen i AUC vrijednosti su povišene u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre; preporuke za doze nisu ustanovljene. Stoga je primjenu amlodipina potrebno započeti u nižim dozama iz raspona doziranja te je potreban oprez i kod početka liječenja i kod povećanja doze. 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 ne mogu se ukloniti dijalizom.

### Intravaskularna hipovolemija

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, može se pojaviti kod bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija, zbog npr. intenzivne 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 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, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

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

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II 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 bolešću bubrega u podlozi, 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 boluju od aortne ili mitralne stenozе 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 unutar jednog mjeseca nakon infarkta miokarda.

### Bolesnici sa zatajenjem srca

U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju amlodipina u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA klasa III i IV) zabilježena incidencija plućnog edema bila je viša u skupini liječenoj amlodipinom nego u skupini koja je primala placebo (vidjeti dio 5.1). Stoga je potreban oprez pri liječenju bolesnika sa zatajenjem srca.

Potreban je oprez kod primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca jer ti lijekovi mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

### Bolesnici sa šećernom bolešću 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, bolesnika sa šećernom bolešću, osoba koje se istodobno liječe drugim lijekovima koji mogu povisiti vrijednosti kalija, i/ili bolesnika s interkurentnim događajima, hiperkalijemija može imati smrtni ishod.

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

Glavni čimbenici rizika za hiperkalijemiju koje je potrebno razmotriti su:

- šećerna bolest, 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).

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

### Stariji bolesnici

Potreban je oprez kod povećanja doze amlodipina u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

### 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.

### Natrij

Jedna tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### Ostalo

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

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu primijećene interakcije dviju komponenti ove fiksne kombinacije u kliničkim ispitivanjima.

### Interakcije povezane s ovom kombinacijom

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijekova.

### Što je potrebno imati na umu pri istodobnoj primjeni

#### *Drugi antihipertenzivni lijekovi*

Učinak kombinacije telmisartan/amlodipin na sniženje krvnog tlaka može se pojačati 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 može se 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. spironolakton, 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 dokumentirane 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, hiperkalijemija 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. acetylsalicilatna kiselina u protuupalnim dozama, 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 i 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<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> ramiprila i ramiprila. 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 (49 %) i najnižih koncentracija (20 %) digoksina u plazmi. Kad se započinje, prilagođava i prekida primjena telmisartana, potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

### Interakcije povezane s amlodipinom

#### Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

##### *Inhibitori CYP3A4*

Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitorima proteaze, azolnim antimikoticima, makrolidima poput eritromicina ili klaritromicina, verapamilom ili diltiazemom) može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu i rezultirati povećanim rizikom od hipotenzije. Klinička manifestacija ovih farmakokinetičkih varijacija može biti izrazitija u starijih bolesnika. Stoga mogu biti potrebni klinički nadzor i prilagodba doze.

##### *Induktori CYP3A4*

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).

##### *Dantrolen (infuzija)*

U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala poput amlodipina u bolesnika podložnih malignoj hipertermiji i tijekom zbrinjavanja maligne hipertermije.

##### *Grejp i sok od grejpa*

Ne preporučuje se istodobna primjena Twynste i grejpa ili soka od grejpa jer bioraspoloživost u nekih bolesnika može biti povećana te može rezultirati pojačanjem hipotenzivnog učinka.

### Istodobna primjena koja se može razmotriti

#### *Takrolimus*

Postoji rizik od povišenih vrijednosti takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom. Međutim, farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razjašnjen. 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 transplantiranim bubregom u kojih je primijećeno varijabilno povećanje najnižih koncentracija ciklosporina (prosjeck 0 % – 40 %). Potrebno je razmotriti praćenje vrijednosti ciklosporina u bolesnika s transplantiranim bubregom koji uzimaju amlodipin te im se, prema potrebi, treba sniziti doza ciklosporina.

#### *Inhibitori ciljne molekule rapamicina (mTOR)*

Inhibitori mTOR-a (engl. *mechanistic Target of Rapamycin*) poput sirolimusa, temsirolimusa i everolimusa supstrati su enzima CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor enzima CYP3A. Pri istodobnoj primjeni s inhibitorima mTOR-a, amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.

### *Simvastatin*

Istodobna primjena višestrukih doza amlodipina od 10 mg i simvastatina od 80 mg rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu do 77 % u usporedbi s monoterapijom simvastatinom. Stoga, doza simvastatina za bolesnike koji uzimaju amlodipin mora biti ograničena na 20 mg dnevno.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Podaci o primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin u trudnica su ograničeni. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama s kombinacijom telmisartan/amlodipin.

### *Telmisartan*

Ne preporučuje se koristiti antagonist receptora angiotenzina II u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.4). Antagonist receptora angiotenzina II je kontraindiciran u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

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

Epidemiološki podaci o 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, bolesnicama koje planiraju trudnoću potrebno je zamijeniti terapiju drugim antihipertenzivima sa sigurnim profilom primjene u trudnoći. Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti te po potrebi započeti sa 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).

U slučaju izloženosti 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 moraju se pažljivo promatrati radi moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### *Amlodipin*

Sigurnost primjene amlodipina u trudnoći nije ustanovljena.

U ispitivanjima na životinjama uočena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3).

### Dojenje

Amlodipin se 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 zamjenska terapija sa sigurnim profilom primjene tijekom dojenja, osobito u razdoblju dojenja novorođenčadi ili nedonoščadi.

### Plodnost

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

Nisu provedena zasebna ispitivanja reproduktivne toksičnosti s kombinacijom telmisartana i amlodipina.



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

U nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala prijavljene su reverzibilne biokemijske promjene glave spermija. Klinički podaci nisu dostatni u pogledu potencijalnog učinka amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima otkriveni su štetni učinci na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Twynsta 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**

##### Sažetak sigurnosnog profila

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) mogu biti i potencijalne nuspojave Twynste, čak iako nisu opažene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

##### Tablični prikaz nuspojava

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

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

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Amlodipin</b>
<b><i>Infekcije i infestacije</i></b>			
Manje često		infekcije gornjeg dišnog sustava uključujući faringitis i sinusitis, infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis	
Rijetko	cistitis	sepsa uključujući smrtni ishod <sup>1</sup>	
<b><i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i></b>			
Manje često		anemija	
Rijetko		trombocitopenija, eozinofilija	
Vrlo rijetko			leukocitopenija, trombocitopenija
<b><i>Poremećaji imunološkog sustava</i></b>			
Rijetko		preosjetljivost, anafilaktička reakcija	
Vrlo rijetko			preosjetljivost
<b><i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i></b>			
Manje često		hiperkalijemija	
Rijetko		hipoglikemija (u bolesnika sa šećernom bolešću)	
Vrlo rijetko			hiperglikemija
<b><i>Psihijatrijski poremećaji</i></b>			
Manje često			promjene raspoloženja
Rijetko	depresija, anksioznost, nesаница		konfuzija
<b><i>Poremećaji živčanog sustava</i></b>			
Često	omaglica		
Manje često	somnolencija, migrena, glavobolja, paraestezija		

Rijetko	sinkopa, periferna neuropatija, hipoestezija, disgeuzija, tremor		
Vrlo rijetko			ekstrapiramidalni sindrom, hipertonija
<b><i>Poremećaji oka</i></b>			
Često			smetnje vida (uključujući diplopiju)
Manje često			oštećenje vida
Rijetko		poremećaj vida	
<b><i>Poremećaji uha i labirinta</i></b>			
Manje često	vrtoglavica		tinitus
<b><i>Srčani poremećaji</i></b>			
Manje često	bradikardija, palpitacije		
Rijetko		tahikardija	
Vrlo rijetko			infarkt miokarda, aritmija, ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija
<b><i>Krvožilni poremećaji</i></b>			
Manje često	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, navale crvenila		
Vrlo rijetko			vaskulitis
<b><i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i></b>			
Manje često	kašalj	dispneja	dispneja, rinitis
Vrlo rijetko	intersticijska bolest pluća <sup>3</sup>		
<b><i>Poremećaji probavnog sustava</i></b>			
Često			promijenjeni uobičajeni rad crijeva (uključujući proljeve i konstipaciju)
Manje često	bol u abdomenu, proljevi, mučnina	flatulencija	

Rijetko	povraćanje, hipertrofija desni, dispepsija, suhoća usta	nelagoda u želucu	
Vrlo rijetko			pankreatitis, gastritis
<b><i>Poremećaji jetre i žuči</i></b>			
Rijetko		poremećena jetrena funkcija, poremećaj jetre <sup>2</sup>	
Vrlo rijetko			hepatitis, žutica, povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom uvijek uz kolestazu)
<b><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i></b>			
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
<b><i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i></b>			
Često			oticanje gležnjeva
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)	
<b><i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i></b>			
Manje često		oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega	poremećaj mokrenja, polakizurija
Rijetko	nokturija		
<b><i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i></b>			
Manje često	erektilna disfunkcija		ginekomastija
<b><i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i></b>			
Često	periferni edem		
Manje često	astenija, bol u prsnom košu, umor, edem		bol
Rijetko	malaksalost	bolest slična gripi	
<b><i>Pretrage</i></b>			
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	

<sup>1</sup>: događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom

<sup>2</sup>: većina slučajeva poremećene jetrene funkcije / poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom nastala je kod japanskih bolesnika. Japanski bolesnici vjerojatno će češće imati ove nuspojave

<sup>3</sup>: slučajevi intersticijske bolesti pluća (uglavnom intersticijska upala pluća i eozinofilna upala pluća) zabilježeni su iz iskustva s telmisartanom 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 izazivanje 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 nastane hipotenzija, 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.

U nekim slučajevima može biti korisno ispiranje želuca. U zdravih dobrovoljaca pokazano je da primjena aktivnog ugljena do 2 sata nakon primjene amlodipina od 10 mg smanjuje brzinu apsorpcije amlodipina.

Telmisartan i amlodipin ne mogu se ukloniti hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin, blokatori receptora 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 i snižava 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 aktivan i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tip AT<sub>1</sub>). Telmisartan istiskuje angiotenzin II s vrlo visokim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT<sub>1</sub> podtipu receptora, koji je odgovoran za poznato djelovanje angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT<sub>1</sub> receptoru. Telmisartan se selektivno veže na AT<sub>1</sub> receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet prema drugim receptorima, uključujući AT<sub>2</sub> i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, a niti učinak njihove moguće pretjerane stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti povećava telmisartan. Telmisartan snižava razinu aldosterona u plazmi. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira angiotenzin-konvertazu (kininazu 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 održan je tijekom 24 sata, a mjerljiv je i do 48 sati.

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

Prema ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka, antihipertenzivni učinak zadržava se 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 placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Postoji očigledan trend odnosa doze s vremenom potrebnim za oporavak početne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka. U tom pogledu podaci koji se odnose na dijastolički krvni tlak nisu dosljedni.

Kod bolesnika s hipertenzijom, telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na brzinu srčanih otkucaja. Utjecaj diuretskog i natriuretskog djelovanja lijeka na njegov hipotenzivni učinak još nije definiran. Antihipertenzivni učinak telmisartana usporediv je s antihipertenzivnim učinkom drugih skupina antihipertenziva (dokazano 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 su se izravno uspoređivala dva antihipertenzivna liječenja.

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

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 hiperkalijemije, akutnog oštećenja 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 (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za utvrđivanje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji 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. I kardiovaskularna smrt i moždani udar bili su brojnije učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, 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 iz dihidropiridinske skupine (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski ulazak 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 pokazuju 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 u plazmi pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, šećernom bolešću 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 koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore pokazalo je da amlodipin ne dovodi do povećanog rizika od smrtnosti ili kombinacije smrtnosti i pobola u bolesnika sa zatajenjem srca.

U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju praćenja (PRAISE-2) amlodipina kod bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji upućuje na ishemijsku bolest u podlozi, na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U istoj skupini amlodipin je bio povezan s povećanim brojem slučajeva plućnog edema.

#### Telmisartan/Amlodipin

U 8-tjednom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom, faktorijskom ispitivanju na paralelnim skupinama u 1461 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom (prosječni dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju  $\geq 95$  i  $\leq 119$  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 % odnosno 85,3 % bolesnika. 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  $\geq 100$  mmHg) 32,7-51,8 % imalo je zadovoljavajući odgovor na monoterapiju bilo telmisartanom ili amlodipinom. Opažene srednje vrijednosti 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 daljnjem multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, aktivno kontroliranom ispitivanju na paralelnim skupinama, ukupno je 1097 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koja nije bila odgovarajuće kontrolirana 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 značajno superiorna objema monoterapijskim dozama 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 naspram -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 odgovarajućim monoterapijama (56,7 %, 63,8 % uz 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg naspram 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 % naspram 24,9 %).

U drugom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, aktivno kontroliranom ispitivanju



na paralelnim skupinama, ukupno 947 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koja nije bila odgovarajuće kontrolirana 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 naspram -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 naspram 51,1 % uz amlodipin 10 mg).

U dvama odgovarajućim, otvorenim, dugotrajnim ispitivanjima praćenja provedenim tijekom daljnjih 6 mjeseci, učinak Twynste bio je održan tijekom razdoblja ispitivanja. Nadalje, pokazano je da je nekim bolesnicima koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani uz Twynstu 40 mg/10 mg, podizanje doze na Twynsta 80 mg/10 mg dodatno snizilo krvni tlak.

Ukupna incidencija nuspojava uz Twynstu u kliničkim ispitivanjima bila je niska, samo 12,7 % bolesnika koji su liječeni Twynstom imalo je nuspojave. Najčešće nuspojave bile su periferni edem i omaglica, vidjeti također dio 4.8. Prijavljene nuspojave odgovarale su onima koje su očekivane prema sigurnosnim profilima komponenata telmisartana i amlodipina. Nisu primijećene nove ili teže nuspojave. Bilo je dosljedno manje pojava 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 i kod bolesnika koji su imali i onih koji nisu imali šećernu bolest.

Twynsta nije ispitana ni u jednoj drugoj skupini bolesnika osim bolesnika s hipertenzijom. Telmisartan je ispitan u velikom ispitivanju ishoda na 25 620 ispitanika s visokim kardiovaskularnim rizikom (ONTARGET). Amlodipin je ispitan 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 istovjetne su bioraspoloživosti telmisartana i amlodipina kada se primjenjuju zasebno.

#### Apsorpcija

Apsorpcija telmisartana vrlo je brza, iako apsorbirana količina varira. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti telmisartana je oko 50 %. Kada se telmisartan uzima s hranom, smanjenje površine ispod krivulje plazmatska koncentracija-vrijeme ( $AUC_{0-\infty}$ ) za telmisartan varira od približno 6 % (doza od 40 mg) do približno 19 % (doza od 160 mg). Koncentracija telmisartana u plazmi 3 sata nakon primjene kad se uzima natašte slična je onoj kad se uzima s hranom.

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira s vršnim vrijednostima u krvi između 6-12 sati nakon doziranja. Procijenjeno je da je apsolutna bioraspoloživost 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 ( $V_{dss}$ ) približno je 500 l.

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

### Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom početnog spoja 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 plazmatska koncentracija-vrijeme (AUC) povećavaju se disproporcionalno s dozom. Ne postoje dokazi klinički značajnog nakupljanja telmisartana uzetog u preporučenoj dozi. Koncentracije u plazmi bile su više kod žena nego kod muškaraca, bez značajnog 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 1500 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 postižu se nakon stalne primjene tijekom 7-8 dana. Deset posto originalnog amlodipina i 60 % metabolita amlodipina izlučuje se 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 disproporcionalno se povećavaju pri dozama iznad 40 mg.

Amlodipin pokazuje linearnu farmakokinetiku.

### Pedijatrijska populacija (mlađi od 18 godina)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju.

### Spol

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

### Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između mlađih i starijih bolesnika. Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je kod starijih i mlađih ispitanika. Kod starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina što uzrokuje povećanje AUC-a i poluvijeka 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 uvelike veže za proteine

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

#### Oštećenje jetre

Farmakokinetička ispitivanja bolesnika s oštećenjem jetre pokazala su povećanje apsolutne bioraspoloživosti telmisartana do gotovo 100 %. Poluvijek eliminacije telmisartana nije promijenjen kod bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, s rezultirajućim povećanjem AUC-a za oko 40-60 %.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

S obzirom na to da se neklinički profili toksičnosti telmisartana i amlodipina ne preklapaju, nije se očekivalo pogoršanje toksičnosti ove kombinacije. To je potvrđeno u subkroničnom (13-tjednoj) toksikološkom ispitivanju na štakorima, u kojem su bile ispitivane razine doza od 3,2/0,8, 10/2,5 i 40/10 mg/kg telmisartana i amlodipina.

Neklinički podaci dostupni za komponente ove fiksne kombinacije navedeni su u nastavku.

#### Telmisartan

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti, doze koje dovode do izloženosti usporedive s onom kod doza unutar kliničkog terapijskog raspona izazvale su smanjenje parametara crvene krvne slike (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i promjene u renalnoj hemodinamici (povišeni dušik iz ureje i kreatinin u krvi), kao i povišenje kalija u serumu kod normotenzivnih životinja. Kod pasa su primijećene renalna tubularna dilatacija i atrofija. Također su primijećena oštećenja želučane sluznice (erozija, ulkusi, ili upala) kod štakora i pasa. Ove farmakološki posredovane nuspojave, poznate iz nekliničkih ispitivanja i inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze i antagonista receptora angiotenzina II, spriječene su oralnom primjenom fiziološke otopine. Kod obje vrste zabilježene su povišena aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija renalnih jukstaglomerularnih stanica. Čini se da ove promjene, koje su također učinak skupine svih inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze i drugih antagonista receptora angiotenzina II, nisu klinički značajne.

Nisu opaženi jasni dokazi teratogenog učinka, međutim, pri toksičnoj razini doza telmisartana opažen je učinak na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su manja tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju.

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

#### Amlodipin

##### *Reproduktivna toksičnost*

Ispitivanja na štakorima i miševima pokazala su kašnjenje početka koćenja, produljeno trajanje koćenja i smanjeno preživljenje mladunčadi pri dozama koje su približno 50 puta veće od maksimalne preporučene doze u ljudi na temelju mg/kg.

##### *Oštećenje plodnosti*

Nije bilo učinka na plodnost štakora oralno liječenih amlodipinmaleatom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama do 10 mg amlodipina po kg/dan (oko 8 puta\* više od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg/dan na temelju mg/m<sup>2</sup>).

U drugom ispitivanju na štakorima u kojem su mužjaci primali amlodipinbesilat tijekom 30 dana u dozi usporedivoj s dozom za ljude na temelju mg/kg, otkrivene su snižene razine u plazmi folikulostimulirajućeg hormona i testosterona te snižene vrijednosti gustoće sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

##### *Kancerogeneza, mutageneza*

U štakora i miševa koji su tijekom dvije godine primali amlodipin putem hrane u koncentracijama izračunatim da osiguraju dnevnu razinu doze od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg na dan nisu opaženi dokazi

kancerogenosti. Najviša doza (za miševе slična, a za štakore dvaput\* viša od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na temelju mg/m<sup>2</sup>) bila je blizu maksimalnoj podnošljivoj dozi za miševе, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu otkrila učinke povezane s lijekom ni na razini gena ni na razini kromosoma.

\*Na temelju težine bolesnika od 50 kg.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

*Brilliant blue* FCF (E133)

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

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta

Dvoslojna plavo-bijela tableta ovalnog oblika i duljine približno 16 mm, s utisnutom oznakom proizvođača 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 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 tablete Twynsta 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 jačim učinkom snižavanja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5).

Dodatna terapija

Twynsta 80 mg/10 mg može se primjenjivati u bolesnika kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka Twynstom 40 mg/10 mg ili Twynstom 80 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 Twynstu 40 mg/5 mg jedanput dnevno, snižavajući dozu amlodipina bez smanjenja ukupnog očekivanog antihipertenzivnog učinka.

#### Zamjenska terapija

Bolesnici koji uzimaju 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. Preporučuju se uobičajeni režimi doza amlodipina u starijih osoba, ali je potreban oprez kod povećanja doze (vidjeti dio 4.4).

#### 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 na to da se ni amlodipin ni 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 mlađe 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Peroralna terapija.

Twynsta se može uzimati s hranom ili bez nje. 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 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Trudnoća

Liječenje antagonistima receptora angiotenzina II ne smije se započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se produljeno liječenje antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju nastaviti liječenje drugim pogodnim antihipertenzivima koji imaju utvrđen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se 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.

Poluvijek amlodipina je produljen i AUC vrijednosti su povišene u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre; preporuke za doze nisu ustanovljene. Stoga je primjenu amlodipina potrebno započeti u nižim dozama iz raspona doziranja te je potreban oprez i kod početka liječenja i kod povećanja doze. 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 ne mogu se ukloniti dijalizom.

### Intravaskularna hipovolemija

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, može se pojaviti kod bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija, zbog npr. intenzivne 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 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, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

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

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II 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 bolešću bubrega u podlozi, 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 boluju od aortne ili mitralne stenozе 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 unutar jednog mjeseca nakon infarkta miokarda.



### Bolesnici sa zatajenjem srca

U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju amlodipina u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA klasa III i IV) zabilježena incidencija plućnog edema bila je viša u skupini liječenoj amlodipinom nego u skupini koja je primala placebo (vidjeti dio 5.1). Stoga je potreban oprez pri liječenju bolesnika sa zatajenjem srca.

Potreban je oprez kod primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca jer ti lijekovi mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

### Bolesnici sa šećernom bolešću 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, bolesnika sa šećernom bolešću, osoba koje se istodobno liječe drugim lijekovima koji mogu povisiti vrijednosti kalija, i/ili bolesnika s interkurentnim događajima, hiperkalijemija može imati smrtni ishod.

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

Glavni čimbenici rizika za hiperkalijemiju koje je potrebno razmotriti su:

- šećerna bolest, 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).

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

### Stariji bolesnici

Potreban je oprez kod povećanja doze amlodipina u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

### 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.

### Natrij

Jedna tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### Ostalo

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

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu primijećene interakcije dviju komponenti ove fiksne kombinacije u kliničkim ispitivanjima.

### Interakcije povezane s ovom kombinacijom

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijekova.

### Što je potrebno imati na umu pri istodobnoj primjeni

#### *Drugi antihipertenzivni lijekovi*

Učinak kombinacije telmisartan/amlodipin na sniženje krvnog tlaka može se pojačati 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 može se 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. spironolakton, 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 dokumentirane 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, hiperkalijemija 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. acetylsalicilatna kiselina u protuupalnim dozama, 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 i 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<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> ramiprila i ramiprila. 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 (49 %) i najnižih koncentracija (20 %) digoksina u plazmi. Kad se započinje, prilagođava i prekida primjena telmisartana, potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

### Interakcije povezane s amlodipinom

#### Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

##### *Inhibitori CYP3A4*

Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitorima proteaze, azolnim antimikoticima, makrolidima poput eritromicina ili klaritromicina, verapamilom ili diltiazemom) može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu i rezultirati povećanim rizikom od hipotenzije. Klinička manifestacija ovih farmakokinetičkih varijacija može biti izrazitija u starijih bolesnika. Stoga mogu biti potrebni klinički nadzor i prilagodba doze.

##### *Induktori CYP3A4*

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).

##### *Dantrolen (infuzija)*

U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala poput amlodipina u bolesnika podložnih malignoj hipertermiji i tijekom zbrinjavanja maligne hipertermije.

##### *Grejp i sok od grejpa*

Ne preporučuje se istodobna primjena Twynste i grejpa ili soka od grejpa jer bioraspoloživost u nekih bolesnika može biti povećana te može rezultirati pojačanjem hipotenzivnog učinka.

### Istodobna primjena koja se može razmotriti

##### *Takrolimus*

Postoji rizik od povišenih vrijednosti takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom. Međutim, farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razjašnjen. 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 transplantiranim bubregom u kojih je primijećeno varijabilno povećanje najnižih koncentracija ciklosporina (prosjeck 0 % – 40 %). Potrebno je razmotriti praćenje vrijednosti ciklosporina u bolesnika s transplantiranim bubregom koji uzimaju amlodipin te im se, prema potrebi, treba sniziti doza ciklosporina.

##### *Inhibitori ciljne molekule rapamicina (mTOR)*

Inhibitori mTOR-a (engl. *mechanistic Target of Rapamycin*) poput sirolimusa, temsirolimusa i everolimusa supstrati su enzima CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor enzima CYP3A. Pri istodobnoj primjeni s inhibitorima mTOR-a, amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.

### *Simvastatin*

Istodobna primjena višestrukih doza amlodipina od 10 mg i simvastatina od 80 mg rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu do 77 % u usporedbi s monoterapijom simvastatinom. Stoga, doza simvastatina za bolesnike koji uzimaju amlodipin mora biti ograničena na 20 mg dnevno.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Podaci o primjeni kombinacije telmisartan/amlodipin u trudnica su ograničeni. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama s kombinacijom telmisartan/amlodipin.

### *Telmisartan*

Ne preporučuje se koristiti antagonist receptora angiotenzina II u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.4). Antagonist receptora angiotenzina II je kontraindiciran u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

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

Epidemiološki podaci o 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, bolesnicama koje planiraju trudnoću potrebno je zamijeniti terapiju drugim antihipertenzivima sa sigurnim profilom primjene u trudnoći. Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti te po potrebi započeti sa 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).

U slučaju izloženosti 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 moraju se pažljivo promatrati radi moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### *Amlodipin*

Sigurnost primjene amlodipina u trudnoći nije ustanovljena.

U ispitivanjima na životinjama uočena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3).

### Dojenje

Amlodipin se 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 zamjenska terapija sa sigurnim profilom primjene tijekom dojenja, osobito u razdoblju dojenja novorođenčadi ili nedonoščadi.

### Plodnost

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

Nisu provedena zasebna ispitivanja reproduktivne toksičnosti s kombinacijom telmisartana i amlodipina.

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

U nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala prijavljene su reverzibilne biokemijske promjene glave spermija. Klinički podaci nisu dostatni u pogledu potencijalnog učinka amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima otkriveni su štetni učinci na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Twynsta 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**

##### Sažetak sigurnosnog profila

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) mogu biti i potencijalne nuspojave Twynste, čak iako nisu opažene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

##### Tablični prikaz nuspojava

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

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

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Amlodipin</b>
<b><i>Infekcije i infestacije</i></b>			
Manje često		infekcije gornjeg dišnog sustava uključujući faringitis i sinusitis, infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis	
Rijetko	cistitis	sepsa uključujući smrtni ishod <sup>1</sup>	
<b><i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i></b>			
Manje često		anemija	
Rijetko		trombocitopenija, eozinofilija	
Vrlo rijetko			leukocitopenija, trombocitopenija
<b><i>Poremećaji imunološkog sustava</i></b>			
Rijetko		preosjetljivost, anafilaktička reakcija	
Vrlo rijetko			preosjetljivost
<b><i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i></b>			
Manje često		hiperkalijemija	
Rijetko		hipoglikemija (u bolesnika sa šećernom bolešću)	
Vrlo rijetko			hiperglikemija
<b><i>Psihijatrijski poremećaji</i></b>			
Manje često			promjene raspoloženja
Rijetko	depresija, anksioznost, nesаница		konfuzija
<b><i>Poremećaji živčanog sustava</i></b>			
Često	omaglica		
Manje često	somnolencija, migrena, glavobolja, paraestezija		

Rijetko	sinkopa, periferna neuropatija, hipoestezijska, disgeuzijska, tremor		
Vrlo rijetko			ekstrapiramidalni sindrom, hipertonija
<b><i>Poremećaji oka</i></b>			
Često			smetnje vida (uključujući diplopiju)
Manje često			oštećenje vida
Rijetko		poremećaj vida	
<b><i>Poremećaji uha i labirinta</i></b>			
Manje često	vrtoglavica		tinitus
<b><i>Srčani poremećaji</i></b>			
Manje često	bradikardija, palpitacije		
Rijetko		tahikardija	
Vrlo rijetko			infarkt miokarda, aritmija, ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija
<b><i>Krvožilni poremećaji</i></b>			
Manje često	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, navale crvenila		
Vrlo rijetko			vaskulitis
<b><i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i></b>			
Manje često	kašalj	dispneja	dispneja, rinitis
Vrlo rijetko	intersticijska bolest pluća <sup>3</sup>		
<b><i>Poremećaji probavnog sustava</i></b>			
Često			promijenjeni uobičajeni rad crijeva (uključujući proljeve i konstipaciju)
Manje često	bol u abdomenu, proljevi, mučnina	flatulencija	
Rijetko	povraćanje, hipertrofija desni,	nelagoda u želucu	

	dispepsija, suhoća usta		
Vrlo rijetko			pankreatitis, gastritis
<b><i>Poremećaji jetre i žuči</i></b>			
Rijetko		poremećena jetrena funkcija, poremećaj jetre <sup>2</sup>	
Vrlo rijetko			hepatitis, žutica, povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom uvijek uz kolestazu)
<b><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i></b>			
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
<b><i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i></b>			
Često			oticanje gležnjeva
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)	



<b><i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i></b>			
Manje često		oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega	poremećaj mokrenja, polakizurija
Rijetko	nokturija		
<b><i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i></b>			
Manje često	erektilna disfunkcija		ginekomastija
<b><i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i></b>			
Često	periferni edem		
Manje često	astenija, bol u prsnom košu, umor, edem		bol
Rijetko	malaksalost	bolest slična gripi	
<b><i>Pretrage</i></b>			
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	

<sup>1</sup>: događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom

<sup>2</sup>: većina slučajeva poremećene jetrene funkcije / poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom nastala je kod japanskih bolesnika. Japanski bolesnici vjerojatno će češće imati ove nuspojave

<sup>3</sup>: slučajevi intersticijske bolesti pluća (uglavnom intersticijska upala pluća i eozinofilna upala pluća) zabilježeni su iz iskustva s telmisartanom 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 izazivanje 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 nastane hipotenzija, 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.

U nekim slučajevima može biti korisno ispiranje želuca. U zdravih dobrovoljaca pokazano je da primjena aktivnog ugljena do 2 sata nakon primjene amlodipina od 10 mg smanjuje brzinu apsorpcije amlodipina.

Telmisartan i amlodipin ne mogu se ukloniti hemodijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin, blokatori receptora 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 i snižava 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 aktivan i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tip AT<sub>1</sub>). Telmisartan istiskuje angiotenzin II s vrlo visokim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT<sub>1</sub> podtipu receptora, koji je odgovoran za poznato djelovanje angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT<sub>1</sub> receptoru. Telmisartan se selektivno veže na AT<sub>1</sub> receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet prema drugim receptorima, uključujući AT<sub>2</sub> i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, a niti učinak njihove moguće pretjerane stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti povećava telmisartan. Telmisartan snižava razinu aldosterona u plazmi. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira angiotenzin-konvertazu (kininazu 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 održan je tijekom 24 sata, a mjerljiv je i do 48 sati.

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

Prema ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka, antihipertenzivni učinak zadržava se 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 tom pogledu podaci koji se odnose na dijastolički krvni tlak nisu dosljedni.

Kod bolesnika s hipertenzijom, telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na brzinu srčanohotkucaja. Utjecaj diuretskog i natriuretskog djelovanja lijeka na njegov hipotenzivni učinak još nije definiran. Antihipertenzivni učinak telmisartana usporediv je s antihipertenzivnim

učinkom drugih skupina antihipertenziva (dokazano 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 su se izravno uspoređivala dva antihipertenzivna liječenja.

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

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 hiperkalijemije, akutnog oštećenja 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 (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za utvrđivanje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji 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. I kardiovaskularna smrt i moždani udar bili su brojačano učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, 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 iz dihidropiridinske skupine (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski ulazak 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 pokazuju 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 u plazmi pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, šećernom bolešću 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 koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore pokazalo je da amlodipin ne dovodi do povećanog rizika od smrtnosti ili kombinacije smrtnosti i pobola u bolesnika sa zatajenjem srca.

U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju praćenja (PRAISE-2) amlodipina kod bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji upućuje na ishemijsku bolest u podlozi, na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U istoj skupini amlodipin je bio povezan s povećanim brojem slučajeva plućnog edema.

#### Telmisartan/Amlodipin

U 8-tjednom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom, faktorijskom ispitivanju na paralelnim skupinama u 1461 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom (prosječni dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju  $\geq 95$  i  $\leq 119$  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 % odnosno 85,3 % bolesnika. 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  $\geq 100$  mmHg) 32,7-51,8 % imalo je zadovoljavajući odgovor na monoterapiju bilo telmisartanom ili amlodipinom. Opažene srednje vrijednosti 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 daljnjem multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, aktivno kontroliranom ispitivanju na paralelnim skupinama, ukupno je 1097 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koja nije bila odgovarajuće kontrolirana 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 značajno superiorna objema monoterapijskim dozama 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 naspram -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 odgovarajućim monoterapijama (56,7 %, 63,8 % uz 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg naspram 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 % naspram 24,9 %).

U drugom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, aktivno kontroliranom ispitivanju

na paralelnim skupinama, ukupno 947 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koja nije bila odgovarajuće kontrolirana 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 naspram -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 naspram 51,1 % uz amlodipin 10 mg).

U dvama odgovarajućim, otvorenim, dugotrajnim ispitivanjima praćenja provedenim tijekom daljnjih 6 mjeseci, učinak Twynste bio je održan tijekom razdoblja ispitivanja. Nadalje, pokazano je da je nekim bolesnicima koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani uz Twynstu 40 mg/10 mg, podizanje doze na Twynsta 80 mg/10 mg dodatno snizilo krvni tlak.

Ukupna incidencija nuspojava uz Twynstu u kliničkim ispitivanjima bila je niska, samo 12,7 % bolesnika koji su liječeni Twynstom imalo je nuspojave. Najčešće nuspojave bile su periferni edem i omaglica, vidjeti također dio 4.8. Prijavljene nuspojave odgovarale su onima koje su očekivane prema sigurnosnim profilima komponenata telmisartana i amlodipina. Nisu primijećene nove ili teže nuspojave. Bilo je dosljedno manje pojava 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 i kod bolesnika koji su imali i onih koji nisu imali šećernu bolest.

Twynsta nije ispitana ni u jednoj drugoj skupini bolesnika osim bolesnika s hipertenzijom. Telmisartan je ispitivan u velikom ispitivanju 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 istovjetne su bioraspoloživosti telmisartana i amlodipina kada se primjenjuju zasebno.

#### Apsorpcija

Apsorpcija telmisartana vrlo je brza, iako apsorbirana količina varira. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti telmisartana je oko 50 %. Kada se telmisartan uzima s hranom, smanjenje površine ispod krivulje plazmatska koncentracija-vrijeme ( $AUC_{0-\infty}$ ) za telmisartan varira od približno 6 % (doza od 40 mg) do približno 19 % (doza od 160 mg). Koncentracija telmisartana u plazmi 3 sata nakon primjene kad se uzima natašte slična je onoj kad se uzima s hranom.

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira s vršnim vrijednostima u krvi između 6-12 sati nakon doziranja. Procijenjeno je da je apsolutna bioraspoloživost 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 ( $V_{dss}$ ) približno je 500 l.

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

### Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom početnog spoja 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 plazmatska koncentracija-vrijeme (AUC) povećavaju se disproporcionalno s dozom. Ne postoje dokazi klinički značajnog nakupljanja telmisartana uzetog u preporučenoj dozi. Koncentracije u plazmi bile su više kod žena nego kod muškaraca, bez značajnog 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 1500 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 postižu se nakon stalne primjene tijekom 7-8 dana. Deset posto originalnog amlodipina i 60 % metabolita amlodipina izlučuje se 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 disproporcionalno se povećavaju pri dozama iznad 40 mg.

Amlodipin pokazuje linearnu farmakokinetiku.

### Pedijatrijska populacija (mlađi od 18 godina)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju.

### Spol

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

### Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između mlađih i starijih bolesnika.

Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je kod starijih i mlađih ispitanika. Kod starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina što uzrokuje povećanje AUC-a i poluvijeka 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 uvelike veže za proteine

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

#### Oštećenje jetre

Farmakokinetička ispitivanja bolesnika s oštećenjem jetre pokazala su povećanje apsolutne bioraspoloživosti telmisartana do gotovo 100 %. Poluvijek eliminacije telmisartana nije promijenjen kod bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, s rezultirajućim povećanjem AUC-a za oko 40-60 %.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

S obzirom na to da se neklinički profili toksičnosti telmisartana i amlodipina ne preklapaju, nije se očekivalo pogoršanje toksičnosti ove kombinacije. To je potvrđeno u subkroničnom (13-tjednoj) toksikološkom ispitivanju na štakorima, u kojem su bile ispitivane razine doza od 3,2/0,8, 10/2,5 i 40/10 mg/kg telmisartana i amlodipina.

Neklinički podaci dostupni za komponente ove fiksne kombinacije navedeni su u nastavku.

#### Telmisartan

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti, doze koje dovode do izloženosti usporedive s onom kod doza unutar kliničkog terapijskog raspona izazvale su smanjenje parametara crvene krvne slike (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i promjene u renalnoj hemodinamici (povišeni dušik iz ureje i kreatinin u krvi), kao i povišenje kalija u serumu kod normotenzivnih životinja. Kod pasa su primijećene renalna tubularna dilatacija i atrofija. Također su primijećena oštećenja želučane sluznice (erozija, ulkusi, ili upala) kod štakora i pasa. Ove farmakološki posredovane nuspojave, poznate iz nekliničkih ispitivanja i inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze i antagonista receptora angiotenzina II, spriječene su oralnom primjenom fiziološke otopine. Kod obje vrste zabilježene su povišena aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija renalnih jukstaglomerularnih stanica. Čini se da ove promjene, koje su također učinak skupine svih inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze i drugih antagonista receptora angiotenzina II, nisu klinički značajne.

Nisu opaženi jasni dokazi teratogenog učinka, međutim, pri toksičnoj razini doza telmisartana opažen je učinak na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su manja tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju.

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

#### Amlodipin

##### *Reproduktivna toksičnost*

Ispitivanja na štakorima i miševima pokazala su kašnjenje početka koćenja, produljeno trajanje koćenja i smanjeno preživljenje mladunčadi pri dozama koje su približno 50 puta veće od maksimalne preporučene doze u ljudi na temelju mg/kg.

##### *Oštećenje plodnosti*

Nije bilo učinka na plodnost štakora oralno liječenih amlodipinmaleatom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama do 10 mg amlodipina po kg/dan (oko 8 puta\* više od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg/dan na temelju mg/m<sup>2</sup>).

U drugom ispitivanju na štakorima u kojem su mužjaci primali amlodipinbesilat tijekom 30 dana u dozi usporedivoj s dozom za ljude na temelju mg/kg, otkrivene su snižene razine u plazmi folikulostimulirajućeg hormona i testosterona te snižene vrijednosti gustoće sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

##### *Kancerogeneza, mutageneza*

U štakora i miševa koji su tijekom dvije godine primali amlodipin putem hrane u koncentracijama izračunatim da osiguraju dnevnu razinu doze od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg na dan nisu opaženi dokazi

kancerogenosti. Najviša doza (za miševе slična, a za štakore dvaput\* viša od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na temelju mg/m<sup>2</sup>) bila je blizu maksimalnoj podnošljivoj dozi za miševе, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu otkrila učinke povezane s lijekom ni na razini gena ni na razini kromosoma.

\*Na temelju težine bolesnika od 50 kg.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

*Brilliant blue* FCF (E133)

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  
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 ODOBRENJA 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
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 lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva 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. NAVOĐENJE 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  
30 x 1 tableta  
56 tableta  
90 x 1 tableta  
98 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
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  
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  
SN  
NN

**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. NAVOĐENJE 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: 360 (4 pakiranja s 90 x 1) tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

EU/1/10/648/007 (360 (4 pakiranja s 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  
SN  
NN

**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. NAVOĐENJE 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.  
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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

EU/1/10/648/007 (360 (4 pakiranja s 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  
SN  
NN

**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 s 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. NAVOĐENJE 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  
30 x 1 tableta  
56 tableta  
90 x 1 tableta  
98 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
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  
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  
SN  
NN

**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. NAVOĐENJE 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: 360 (4 pakiranja s 90 x 1) tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

EU/1/10/648/014 (360 (4 pakiranja s 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  
SN  
NN

**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. NAVOĐENJE 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.  
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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

EU/1/10/648/014 (360 (4 pakiranja s 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  
SN  
NN

**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 s 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. NAVOĐENJE 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  
30 x 1 tableta  
56 tableta  
90 x 1 tableta  
98 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
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  
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  
SN  
NN

**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. NAVOĐENJE 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: 360 (4 pakiranja s 90 x 1) tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakiranja s 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  
SN  
NN

**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. NAVOĐENJE 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.  
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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakiranja s 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  
SN  
NN

**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 doze s 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. NAVOĐENJE 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  
30 x 1 tableta  
56 tableta  
90 x 1 tableta  
98 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
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  
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  
SN  
NN

**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. NAVOĐENJE 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: 360 (4 pakiranja s 90 x 1) tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakiranja s 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  
SN  
NN

**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. NAVOĐENJE 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.  
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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakiranja s 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  
SN  
NN

**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 s 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 tvar je 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 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 njih uzimati jednake doze lijekova u jednoj tableti.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile u različitim organima i time povećati rizik od ozbiljnih događaja kao što su srčani udar, zatajenje 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 žučnih puteva (problemi s protokom žuči iz jetre i žučnog mjehura).

- ako imate suženje aortnog zaliska (aortnu stenozu) ili kardiogeni šok (stanje u kojem srce ne može dostaviti tijelu dovoljno krvi).
- ako patite od zatajenja srca nakon srčanog udara.
- 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 uzimanja 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 transplantacija bubrega
- suženje krvnih žila jednog ili oba bubrega (stenozu 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 mokrenje“), prehrane s malim udjelom soli, proljeva, ili povraćanja
- povišene vrijednosti kalija u krvi
- šećernu bolest
- suženje aorte (stenozu aorte)
- bol u prsnoj koži povezana sa srcem u stanju mirovanja ili uz minimalan napor (nestabilna angina pectoris)
- srčani udar unutar posljednja 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 ste starija osoba i potrebno Vam je povećati dozu.

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 u dobi do 18 godina.

### **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 lijekove navedene u nastavku:

- lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih tipova depresije
- lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija u krvi kao što su zamjenske soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij (pojedine „tablete za mokrenje“)
- 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
- dantrolen (infuzija zbog teških abnormalnosti tjelesne temperature)
- lijekovi koji mijenjaju funkcioniranje imunološkog sustava (npr. sirolimus, temsirolimus i everolimus)
- 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 može se smanjiti kada uzimate NSAID-e (nesteroidne protuupalne lijekove, npr. acetilsalicilatnu kiselinu 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 pojačati 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 i ne smijete je uzimati kada ste trudni više od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naškoditi djetetu ako 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.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

### **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.

### **Twynsta sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### 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 tabletu Twynsta iz blistera neposredno prije nego što ćete je uzeti.

Možete uzimati Twynstu s hranom ili bez nje. Tablete se gutaju s malo vode ili drugog bezalkoholnog pića.

Ako imate poremećenu funkciju jetre, uobičajena doza ne smije biti veća od jedne tablete od 40 mg/5 mg ili jedne tablete od 40 mg/10 mg dnevno.

#### **Ako uzmete više Twynste nego što ste 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 je čim se sjetite, te nastavite kao dotad. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, sljedeći dan uzmite redovitu dozu. **Nemojte uzeti** dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete uzimati Twynstu**

Važno je uzimati Twynstu svaki dan dok Vam liječnik ne propiše drugačije. Ako imate dojam da je učinak Twynste prejak ili preslab, obratite se liječniku ili ljekarniku.

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 i zahtijevati hitnu liječničku pomoć:**

Ako primijetite neke od sljedećih simptoma, potrebno je odmah javiti se 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 sluznica (angioedem); ove su nuspojave rijetke (mogu se pojaviti u najviše 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 primijećena je samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za Twynstu.

#### **Česte nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 10 osoba):**

Omaglica, otečenost gležnjeva (edem)

#### **Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 100 osoba):**

Pospanost, migrena, glavobolja, trnci ili utrnulost šaka ili stopala, osjećaj vrtnje (vrtoglavica), usporeni otkucaji srca, palpitacije (osjećaj lupanja srca), niski krvni tlak (hipotenzija), omaglica prilikom ustajanja (ortostatska hipotenzija), navale crvenila, kašalj, bolovi u želucu (bol u trbuhu), proljev, mučnina, svrbež, bol u zglobovima, grčevi u mišićima, bolovi u mišićima, nesposobnost postizanja erekcije, slabost, bol u prsnoj košu, umor, otečenost (edem), povišene vrijednosti jetrenih enzima.

**Rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 1000 osoba):**

Infekcija mokraćnog mjehura, osjećaj tuge (depresija), osjećaj tjeskobe, nesаница, nesvjestica, oštećenje živca u šakama ili stopalima, smanjen osjet dodira, poremećaj okusa, drhtanje, povraćanje, povećane desni, nelagoda u trbuhu, suhoća usta, ekcem (kožni poremećaj), 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 pojaviti u najviše 1 na 10 000 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 pojaviti u najviše 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 pojaviti u najviše 1 na 1000 osoba):**

Povećanje broja nekih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. osip, svrbež, otežano disanje, piskanje pri disanju, otečenost lica i niski krvni tlak), niske razine šećera u krvi (kod bolesnika sa šećernom bolešću), 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:

**Česte nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 10 osoba):**

Promijenjen rad crijeva, proljev, zatvor, smetnje vida, dvoslike, oticanje gležnjeva.

**Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 100 osoba):**

Promjene raspoloženja, oštećeni vid, šum u ušima, nedostatak zraka, kihanje/curenje nosa, 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 pojaviti u najviše 1 na 1000 osoba):**

Smetenost.

**Vrlo rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 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 sluznicama (eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), pojačana

osjetljivost kože na sunce, povećana napetost mišića.

**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.

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

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati 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.  
Jedna tableta sadrži 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 (vidjeti dio 2), sorbitol (E420) (vidjeti dio 2).

**Kako Twynsta izgleda i sadržaj pakiranja**

Twynsta 40 mg/5 mg tablete su dvoslojne, plavo-bijele tablete ovalnog oblika i duljine približno 14 mm, 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 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

**Proizvođač**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
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 5 2595942

**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 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, 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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
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 (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**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 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 tvar je 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 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 njih uzimati jednake doze lijekova u jednoj tableti.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile u različitim organima i time povećati rizik od ozbiljnih događaja kao što su srčani udar, zatajenje 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 žučnih puteva (problemi s protokom žuči iz jetre i žučnog mjehura).



- ako imate suženje aortnog zaliska (aortnu stenozu) ili kardiogeni šok (stanje u kojem srce ne može dostaviti tijelu dovoljno krvi).
- ako patite od zatajenja srca nakon srčanog udara.
- 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 uzimanja 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 transplantacija 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 mokrenje“), prehrane s malim udjelom soli, proljeva, ili povraćanja
- povišene vrijednosti kalija u krvi
- šećernu bolest
- suženje aorte (stenozna aorta)
- bol u prsnoj koži povezana sa srcem u stanju mirovanja ili uz minimalan napor (nestabilna angina pectoris)
- srčani udar unutar posljednja 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 ste starija osoba i potrebno Vam je povećati dozu.

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 u dobi do 18 godina.

### **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 lijekove navedene u nastavku:

- lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih tipova depresije
- lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija u krvi kao što su zamjenske soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij (pojedine „tablete za mokrenje“)
- 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
- dantrolen (infuzija zbog teških abnormalnosti tjelesne temperature)
- lijekovi koji mijenjaju funkcioniranje imunološkog sustava (npr. sirolimus, temsirolimus i everolimus)
- 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 može se smanjiti kada uzimate NSAID-e (nesteroidne protuupalne lijekove, npr. acetilsalicilatnu kiselinu 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 pojačati 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 i ne smijete je uzimati kada ste trudni više od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naškoditi djetetu ako 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.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

### **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.

### **Twynsta sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### 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 tabletu Twynsta iz blistera neposredno prije nego što ćete je uzeti.

Možete uzimati Twynstu s hranom ili bez nje. Tablete se gutaju s malo vode ili drugog bezalkoholnog pića.

Ako imate poremećenu funkciju jetre, uobičajena doza ne smije biti veća od jedne tablete od 40 mg/5 mg ili jedne tablete od 40 mg/10 mg dnevno.

#### **Ako uzmete više Twynste nego što ste 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 je čim se sjetite, te nastavite kao dotad. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, sljedeći dan uzmite redovitu dozu. **Nemojte uzeti** dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete uzimati Twynstu**

Važno je uzimati Twynstu svaki dan dok Vam liječnik ne propiše drugačije. Ako imate dojam da je učinak Twynste prejak ili preslab, obratite se liječniku ili ljekarniku.

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 i zahtijevati hitnu liječničku pomoć:**

Ako primijetite neke od sljedećih simptoma, potrebno je odmah javiti se 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 sluznica (angioedem); ove su nuspojave rijetke (mogu se pojaviti u najviše 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 primijećena je samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za Twynstu.

#### **Česte nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 10 osoba):**

Omaglica, otečenost gležnjeva (edem)

#### **Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 100 osoba):**

Pospanost, migrena, glavobolja, trnci ili utrnulost šaka ili stopala, osjećaj vrtnje (vrtoglavica), usporeni otkucaji srca, palpitacije (osjećaj lupanja srca), niski krvni tlak (hipotenzija), omaglica prilikom ustajanja (ortostatska hipotenzija), navale crvenila, kašalj, bolovi u želucu (bol u trbuhu), proljev, mučnina, svrbež, bol u zglobovima, grčevi u mišićima, bolovi u mišićima, nesposobnost postizanja erekcije, slabost, bol u prsnoj koži, umor, otečenost (edem), povišene vrijednosti jetrenih enzima.

**Rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 1000 osoba):**

Infekcija mokraćnog mjehura, osjećaj tuge (depresija), osjećaj tjeskobe, nesаница, nesvjestica, oštećenje živca u šakama ili stopalima, smanjen osjet dodira, poremećaj okusa, drhtanje, povraćanje, povećane desni, nelagoda u trbuhu, suhoća usta, ekcem (kožni poremećaj), 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 pojaviti u najviše 1 na 10 000 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 pojaviti u najviše 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 pojaviti u najviše 1 na 1000 osoba):**

Povećanje broja nekih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. osip, svrbež, otežano disanje, piskanje pri disanju, otečenost lica i niski krvni tlak), niske razine šećera u krvi (kod bolesnika sa šećernom bolešću), oštećeni vid, ubrzano kucanje srca, želučane tegobe, poremećaj jetrene funkcije, koprivnjača (urtikarija), medikamentni osip, upala tetiva, bolest slična gripu (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:

**Česte nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 10 osoba):**

Promijenjen rad crijeva, proljev, zatvor, smetnje vida, dvoslike, oticanje gležnjeva.

**Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 100 osoba):**

Promjene raspoloženja, oštećeni vid, šum u ušima, nedostatak zraka, kihanje/curenje nosa, 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 pojaviti u najviše 1 na 1000 osoba):**

Smetenost.

**Vrlo rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 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 sluznicama (eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), pojačana

osjetljivost kože na sunce, povećana napetost mišića.

**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.

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

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati 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.  
Jedna tableta sadrži 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 (vidjeti dio 2), sorbitol (E420) (vidjeti dio 2).

**Kako Twynsta izgleda i sadržaj pakiranja**

Twynsta 40 mg/10 mg tablete su dvoslojne, plavo-bijele tablete ovalnog oblika i duljine približno 14 mm, 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 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

**Proizvođač**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
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 5 2595942

**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 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, 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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
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 (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**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 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 tvar je 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 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 njih uzimati jednake doze lijekova u jednoj tableti.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile u različitim organima i time povećati rizik od ozbiljnih događaja kao što su srčani udar, zatajenje 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 žučnih puteva (problemi s protokom žuči iz jetre i žučnog mjehura).

- ako imate suženje aortnog zaliska (aortnu stenozu) ili kardiogeni šok (stanje u kojem srce ne može dostaviti tijelu dovoljno krvi).
- ako patite od zatajenja srca nakon srčanog udara.
- 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 uzimanja 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 transplantacija 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 mokrenje“), prehrane s malim udjelom soli, proljeva, ili povraćanja
- povišene vrijednosti kalija u krvi
- šećernu bolest
- suženje aorte (stenozna aorta)
- bol u prsnoj koži povezana sa srcem u stanju mirovanja ili uz minimalan napor (nestabilna angina pectoris)
- srčani udar unutar posljednja 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 ste starija osoba i potrebno Vam je povećati dozu.

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 u dobi do 18 godina.

### **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 lijekove navedene u nastavku:

- lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih tipova depresije
- lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija u krvi kao što su zamjenske soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij (pojedine „tablete za mokrenje“)
- 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
- dantrolen (infuzija zbog teških abnormalnosti tjelesne temperature)
- lijekovi koji mijenjaju funkcioniranje imunološkog sustava (npr. sirolimus, temsirolimus i everolimus)
- 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 može se smanjiti kada uzimate NSAID-e (nesteroidne protuupalne lijekove, npr. acetylsalicylic acid 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 pojačati 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 i ne smijete je uzimati kada ste trudni više od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naškoditi djetetu ako 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.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

### **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.

### **Twynsta sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### 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 tabletu Twynsta iz blistera neposredno prije nego što ćete je uzeti.

Možete uzimati Twynstu s hranom ili bez nje. Tablete se gutaju s malo vode ili drugog bezalkoholnog pića.

Ako imate poremećenu funkciju jetre, uobičajena doza ne smije biti veća od jedne tablete od 40 mg/5 mg ili jedne tablete od 40 mg/10 mg dnevno.

#### **Ako uzmete više Twynste nego što ste 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 je čim se sjetite, te nastavite kao dotad. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, sljedeći dan uzmite redovitu dozu. **Nemojte uzeti** dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete uzimati Twynstu**

Važno je uzimati Twynstu svaki dan dok Vam liječnik ne propiše drugačije. Ako imate dojam da je učinak Twynste prejak ili preslab, obratite se liječniku ili ljekarniku.

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 i zahtijevati hitnu liječničku pomoć:**

Ako primijetite neke od sljedećih simptoma, potrebno je odmah javiti se 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 sluznica (angioedem); ove su nuspojave rijetke (mogu se pojaviti u najviše 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 primijećena je samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za Twynstu.

#### **Česte nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 10 osoba):**

Omaglica, otečenost gležnjeva (edem)

#### **Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 100 osoba):**

Pospanost, migrena, glavobolja, trnci ili utrnulost šaka ili stopala, osjećaj vrtnje (vrtoglavica), usporeni otkucaji srca, palpitacije (osjećaj lupanja srca), niski krvni tlak (hipotenzija), omaglica prilikom ustajanja (ortostatska hipotenzija), navale crvenila, kašalj, bolovi u želucu (bol u trbuhu), proljev, mučnina, svrbež, bol u zglobovima, grčevi u mišićima, bolovi u mišićima, nesposobnost postizanja

erekcije, slabost, bol u prsnoj koži, umor, otečenost (edem), povišene vrijednosti jetrenih enzima.

**Rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 1000 osoba):**

Infekcija mokraćnog mjehura, osjećaj tuge (depresija), osjećaj tjeskobe, nesanicna, nesvjestica, oštećenje živca u šakama ili stopalima, smanjen osjet dodira, poremećaj okusa, drhtanje, povraćanje, povećane desni, nelagoda u trbuhu, suhoća usta, ekcem (kožni poremećaj), 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 pojaviti u najviše 1 na 10 000 osoba)**

Progresivno stvaranje ožiljaka na plućnom tkivu (intersticijska bolest pluća [uglavnom upala intersticijska 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 pojaviti u najviše 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 pojaviti u najviše 1 na 1000 osoba):**

Povećanje broja nekih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. osip, svrbež, otežano disanje, piskanje pri disanju, otečenost lica i niski krvni tlak), niske razine šećera u krvi (kod bolesnika sa šećernom bolešću), oštećeni vid, ubrzano kucanje srca, želučane tegobe, poremećaj jetrene funkcije, koprivnjača (urtikarija), medikamentni osip, upala tetiva, bolest slična gripu (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:

**Česte nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 10 osoba):**

Promijenjen rad crijeva, proljev, zatvor, smetnje vida, dvoslike, oticanje gležnjeva.

**Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 100 osoba):**

Promjene raspoloženja, oštećeni vid, šum u ušima, nedostatak zraka, kihanje/curenje nosa, 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 pojaviti u najviše 1 na 1000 osoba):**

Smetenost.

**Vrlo rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 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 sluznicama (eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), pojačana osjetljivost kože na sunce, povećana napetost mišića.

**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.

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

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati 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.  
Jedna tableta sadrži 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 (vidjeti dio 2), sorbitol (E420) (vidjeti dio 2).

### Kako Twynsta izgleda i sadržaj pakiranja

Twynsta 80 mg/5 mg tablete su dvoslojne, plavo-bijele tablete ovalnog oblika i duljine približno 16 mm, s utisnutom oznakom proizvođača A3 i logom tvrtke na bijelom sloju.

Twynsta je dostupna u kutiji koja sadrži 14, 28, 56, 98 tableta u aluminij/aluminijskim blisterima ili 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

**Proizvođač**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
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 5 2595942

**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 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, 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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
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 (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**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 tvar je 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 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 njih uzimati jednake doze lijekova u jednoj tableti.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile u različitim organima i time povećati rizik od ozbiljnih događaja kao što su srčani udar, zatajenje 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 žučnih puteva (problemi s protokom žuči iz jetre i žučnog mjehura).

- ako imate suženje aortnog zaliska (aortnu stenozu) ili kardiogeni šok (stanje u kojem srce ne može dostaviti tijelu dovoljno krvi).
- ako patite od zatajenja srca nakon srčanog udara.
- 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 uzimanja 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 transplantacija 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 mokrenje“), prehrane s malim udjelom soli, proljeva, ili povraćanja
- povišene vrijednosti kalija u krvi
- šećernu bolest
- suženje aorte (stenozna aorta)
- bol u prsnoj koži povezana sa srcem u stanju mirovanja ili uz minimalan napor (nestabilna angina pectoris)
- srčani udar unutar posljednja 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 ste starija osoba i potrebno Vam je povećati dozu.

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 u dobi do 18 godina.

### **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 lijekove navedene u nastavku:

- lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih tipova depresije
- lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija u krvi kao što su zamjenske soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij (pojedine „tablete za mokrenje“)
- 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
- dantrolen (infuzija zbog teških abnormalnosti tjelesne temperature)
- lijekovi koji mijenjaju funkcioniranje imunološkog sustava (npr. sirolimus, temsirolimus i everolimus)
- 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 može se smanjiti kada uzimate NSAID-e (nesteroidne protuupalne lijekove, npr. acetilsalicilatnu kiselinu 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 pojačati 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 i ne smijete je uzimati kada ste trudni više od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naškoditi djetetu ako 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.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

### **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.

### **Twynsta sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### 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 tabletu Twynsta iz blistera neposredno prije nego što ćete je uzeti.

Možete uzimati Twynstu s hranom ili bez nje. Tablete se gutaju s malo vode ili drugog bezalkoholnog pića.

Ako imate poremećenu funkciju jetre, uobičajena doza ne smije biti veća od jedne tablete od 40 mg/5 mg ili jedne tablete od 40 mg/10 mg dnevno.

#### **Ako uzmete više Twynste nego što ste 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 je čim se sjetite, te nastavite kao dotad. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, sljedeći dan uzmite redovitu dozu. **Nemojte uzeti** dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete uzimati Twynstu**

Važno je uzimati Twynstu svaki dan dok Vam liječnik ne propiše drugačije. Ako imate dojam da je učinak Twynste prejak ili preslab, obratite se liječniku ili ljekarniku.

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 i zahtijevati hitnu liječničku pomoć:**

Ako primijetite neke od sljedećih simptoma, potrebno je odmah javiti se 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 sluznica (angioedem); ove su nuspojave rijetke (mogu se pojaviti u najviše 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 primijećena je samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za Twynstu.

#### **Česte nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 10 osoba):**

Omaglica, otečenost gležnjeva (edem)

#### **Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 100 osoba):**

Pospanost, migrena, glavobolja, trnci ili utrnulost šaka ili stopala, osjećaj vrtnje (vrtoglavica), usporeni otkucaji srca, palpitacije (osjećaj lupanja srca), niski krvni tlak (hipotenzija), omaglica prilikom ustajanja (ortostatska hipotenzija), navale crvenila, kašalj, bolovi u želucu (bol u trbuhu), proljev, mučnina, svrbež, bol u zglobovima, grčevi u mišićima, bolovi u mišićima, nesposobnost postizanja

erekcije, slabost, bol u prsnom košu, umor, otečenost (edem), povišene vrijednosti jetrenih enzima.

**Rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 1000 osoba):**

Infekcija mokraćnog mjehura, osjećaj tuge (depresija), osjećaj tjeskobe, nesanica, nesvjestica, oštećenje živca u šakama ili stopalima, smanjen osjet dodira, poremećaj okusa, drhtanje, povraćanje, povećane desni, nelagoda u trbuhu, suhoća usta, ekcem (kožni poremećaj), 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 pojaviti u najviše 1 na 10 000 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 pojaviti u najviše 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 pojaviti u najviše 1 na 1000 osoba):**

Povećanje broja nekih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. osip, svrbež, otežano disanje, piskanje pri disanju, otečenost lica i niski krvni tlak), niske razine šećera u krvi (kod bolesnika sa šećernom bolešću), oštećeni vid, ubrzano kucanje srca, želučane tegobe, poremećaj jetrene funkcije, koprivnjača (urtikarija), medikamentni osip, upala tetiva, bolest slična gripu (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:

**Česte nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 10 osoba):**

Promijenjen rad crijeva, proljev, zatvor, smetnje vida, dvoslike, oticanje gležnjeva.

**Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 1 na 100 osoba):**

Promjene raspoloženja, oštećeni vid, šum u ušima, nedostatak zraka, kihanje/curenje nosa, 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 pojaviti u najviše 1 na 1000 osoba):**

Smetenost.

**Vrlo rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u najviše 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 sluznicama (eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), pojačana osjetljivost kože na sunce, povećana napetost mišića.

**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.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Izvadite Vašu tabletu Twynsta 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. Jedna tableta sadrži 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 (vidjeti dio 2), sorbitol (E420) (vidjeti dio 2).

### Kako Twynsta izgleda i sadržaj pakiranja

Twynsta 80 mg/10 mg tablete su dvoslojne, plavo-bijele tablete ovalnog oblika i duljine približno 16 mm, s utisnutom oznakom proizvođača A4 i logom tvrtke na bijelom sloju.

Twynsta je dostupna u kutiji koja sadrži 14, 28, 56, 98 tableta u aluminijskim blisterima ili 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tableta u 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

**Proizvođač**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
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 5 2595942

**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 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, 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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
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 (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**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/>.