

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 40 mg/5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna (*telmisartan*) un 5 mg amlodipīna (*amlodipine*) (amlodipīna besilāta veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:
katra tablete satur 168,64 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Zila un balta ovālas formas, aptuveni 14 mm gara divslāņu tablete ar iegravētu produkta kodu A1 un uzņēmuma logo uz baltā slāņa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana pieaugušajiem.

Papildterapija

Twynsta 40 mg/5 mg ir paredzēta lietošanai pieaugušajiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts, lietojot tikai 5 mg amlodipīna.

Aizstājterapija

Pieauguši pacienti, kuri lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā var lietot Twynsta, kas satur tādas pašas sastāvdaļu devas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Šo zāļu ieteicamā deva ir viena tablete dienā.

Maksimālā ieteicamā deva ir viena 80 mg telmisartāna/10 mg amlodipīna tablete dienā. Šīs zāles paredzētas ilgstošai ārstēšanai.

Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama sakarā ar iespējamu biopieejamības paaugstināšanos dažiem pacientiem, kas var palielināt asinsspiediena pazeminošo efektu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Papildterapija

Twynsta 40 mg/5 mg var lietot pacientiem, kuriem asinsspiediens netiek pietiekami kontrolēts, lietojot tikai 5 mg amlodipīna.

Pirms terapijas nomaiņas uz fiksētas devas kombināciju ir ieteicama atsevišķu komponentu (telmisartāna un amlodipīna) individuālu devu titrēšana. Ja tas ir klīniski pieņemams, var apsvērt tiešu monoterapijas aizstāšanu ar fiksētu kombināciju.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar 10 mg amlodipīna un kuriem rodas kādas devu ierobežojošas blakusparādības, piemēram, tūska, terapiju var nomainīt uz Twynsta 40 mg/5 mg vienu reizi dienā, samazinot amlodipīna devu, bet nesamazinot kopējo paredzamo antihipertensīvo atbildes reakciju.

Aizstājterapija

Pacienti, kuri lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā vienu reizi dienā var lietot Twynsta tabletes, kas satur tādas pašas atsevišķo vielu devas vienā tabletē.

Gados vecāki pacienti (> 65 gadiem)

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Par ļoti veciem pacientiem ir pieejams maz informācijas.

Gados vecākiem pacientiem ieteicams lietot normālu amlodipīna devu shēmu, bet devas palielināšana jāveic, ievērojot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pieredze pacientiem ar smagu nieru darbības mazspēju vai hemodialīzi ir ierobežota. Šādiem pacientiem, lietojot telmisartānu/amlodipīnu, ieteicams ievērot piesardzību, jo amlodipīnu un telmisartānu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Twynsta ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem telmisartānu/amlodipīnu jālieto piesardzīgi. Telmisartāna deva nedrīkst pārsniegt 40 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Telmisartāna/amlodipīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Twynsta var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Twynsta ieteicams lietot, uzdzerot šķidrumu.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām, dihidropiridīna atvasinājumiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Žultsceļu nosprostošanās un smagiem aknu darbības traucējumiem.
- Šoks (arī kardiogēns šoks).
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60$ ml/min/1,73 m²) telmisartāna/amlodipīna lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Grūtniecība

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošanu nedrīkst sākt grūtniecības laikā. Izņemot gadījumus, kad angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošanas turpināšana tiek uzskatīta par neizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīvu antihipertensīvu līdzekli, kam ir pierādītas drošības īpašības, lietojot grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva ārstēšana (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Telmisartāns tiek izvadīts galvenokārt ar žulti. Pacienti ar žultsceļu nosprostojumu vai aknu mazspēju var būt samazināts klīrenss.

Amlodipīna eliminācijas pusperiods ir pagarināts, un AUC vērtības ir lielākas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem; ieteicamās devas nav noteiktas. Tādēļ amlodipīna lietošana jāuzsāk ar mazāko pieejamo devu un jāievēro piesardzība gan sākotnējās terapijas, gan devas palielināšanas laikā. Tādēļ šiem pacientiem telmisartānu/amlodipīnu jālieto piesardzīgi.

Renovaskulāra hipertensija

Ārstējot pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenozi ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu (RAAS), ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Lietojot telmisartānu/amlodipīnu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par telmisartāna/amlodipīna lietošanu pacientiem, kuriem nesēn veikta nieru transplantācija. Telmisartānu un amlodipīnu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību.

Intravaskulāra hipovolēmija

Simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas lietošanas, var rasties pacientiem, kuriem ir cirkulējošā intravaskulāra šķidrums tilpuma un/vai nātrija samazināšanās, piemēram, spēcīgas diurētiskās terapijas, samazināta sāls patēriņa uzturā, caurejas vai vemšanas dēļ. Šie traucējumi jānovērš pirms telmisartāna lietošanas. Ja, lietojot telmisartānu/amlodipīnu rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus un, ja nepieciešams, intravenozā infūzijā jāievada fizioloģiskais šķīdums. Ārstēšanu var turpināt, kad asinsspiediens ir stabilizējies.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Citi stāvokļi, kas stimulē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu

Pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir atkarīga galvenokārt no renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru slimību, arī nieru artēriju stenozi), ārstēšana ar tādām zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, ir bijusi saistīta ar akūtu hipotensiju, hiperazotēmiju, oligūriju vai retos gadījumos ar akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Primārs aldosteronisms

Pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nav atbildes reakcijas uz antihipertensīvām zālēm, kas darbojas, nomācot renīna-angiotenzīna sistēmu. Tādēļ telmisartāna lietošana nav ieteicama.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem ir aortas atveres vai mitrāla vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Nestabila stenokardija, akūts miokarda infarkts

Nav datu, kas atbalstītu telmisartāna/amlodipīna lietošanu nestabilas stenokardijas gadījumā un miokarda infarkta laikā vai vienu mēnesi pēc tā.

Pacienti ar sirds mazspēju

Ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā pacientiem ar smagu sirds mazspēju (NYHA III un IV funkcionālā klase) ziņots par lielāku plaušu tūskas sastopamību amlodipīna grupā, salīdzinot ar placebo grupu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ pacienti ar sirds mazspēju jāārstē piesardzīgi. Kalcija kanālu blokatori, ieskaitot amlodipīnu, jālieto piesardzīgi pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie var paaugstināt kardiovaskulāro notikumu un mirstības risku nākotnē.

Cukura diabēta pacienti, kuri tiek ārstēti ar insulīnu vai antidiabētiskām zālēm

Šiem pacientiem telmisartāna lietošanas laikā var rasties hipoglikēmija. Tādēļ šiem pacientiem būtu apsverama atbilstoša glikozes līmeņa asinīs monitorēšana; insulīna un antidiabētisko zāļu devas pielāgošana var būt nepieciešama.

Hiperkaliēmija

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošana var izraisīt hiperkaliēmiju. Hiperkaliēmija var būt letāla gados vecākiem cilvēkiem, pacientiem ar nieru mazspēju, diabēta slimniekiem, pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni, un/vai pacientiem ar interkurentiem notikumiem.

Pirms apsvērt vienlaicīgu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, jānovērtē ieguvuma un riska attiecība.

Galvenie hiperkaliēmijas riska faktori, kas jāņem vērā, ir šādi:

- cukura diabēts, nieru darbības traucējumi, vecums (> 70 gadi);
- kombinācija ar vienu vai vairākām zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, un/vai kāliju saturošiem līdzekļiem. Zāles vai zāļu grupas, kas var izraisīt hiperkaliēmiju, ir kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti, nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, arī selektīvie COX-2 inhibitori), heparīns, imūnsupresanti (ciklosporīns vai takrolīms) un trimetoprims;
- interkurenti notikumi, īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metaboliskā acidoze, nieru darbības pasliktināšanās, pēkšņa nieru stāvokļa pasliktināšanās (piemēram, infekcijas slimības), šūnu sabrukšana (piemēram, akūta ekstremitātes išēmija, rabdomiolīze, plaša trauma).

Šiem pacientiem stingri jākontrolē kālija līmenis serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem amlodipīna deva jāpalielina, ievērojot piesardzību (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Sorbīts

Katra tablete satur 168,64 mg sorbīta (E420).

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Citi brīdinājumi

Tāpat kā lietojot citas antihipertensīvas zāles, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskos pētījumos mijiedarbība starp abām šīs fiksētās devas kombinācijas sastāvdaļām nav novērota.

Ar kombināciju saistīta mijiedarbība

Zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Jāņem vērā vienlaicīgas lietošanas gadījumā

Citas antihipertensīvas zāles

Telmisartāna/amlodipīna asinsspiedienu pazeminošo ietekmi var pastiprināt citu antihipertensīvo līdzekļu vienlaicīga lietošana.

Zāles, kas var pazemināt asinsspiedienu

Ņemot vērā farmakoloģiskās īpašības, paredzams, ka šādas zāles var pastiprināt visu antihipertensīvo līdzekļu, arī šo zāļu, hipotensīvo iedarbību, piemēram, baklofēns, amifostīns, neiroleptiskie līdzekļi vai antidepresanti. Turklāt alkohols var pastiprināt ortostatisko hipotensiju.

Kortikosteroīdi (sistēmiski)

Antihipertensīvās ietekmes pavājināšanās.

Ar telmisartānu saistīta mijiedarbība

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi vai kāliju saturoši līdzekļi

Angiotenzīna II receptoru antagonisti, piemēram, telmisartāns, vājina diurētisko līdzekļu izraisīto kālija zudumu. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, piemēram, spirinolaktons, eplerenons, trimaterēns vai amilorīds, kāliju saturoši līdzekļi vai kāliju saturoši sāls aizstājēji var izraisīt nozīmīgu kālija līmeņa paaugstināšanos serumā. Ja indicēta vienlaicīga lietošana dokumentētas hipokaliēmijas dēļ, tie jālieto piesardzīgi un bieži kontrolējot kālija līmeni serumā.

Litijs

Lietojoš lietija preparātus vienlaicīgi ar angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonistiem, arī telmisartānu, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas paaugstināšanos serumā un toksicitātes palielināšanos. Ja šādas kombinācijas lietošana ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi uzraudzīt litija līmeni serumā.

Citas antihipertensīvas zāles ar renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) darbību

Klīnisko pētījumu dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

NPL (t.i., acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās, COX-2 inhibitori un neselektīvie NPL) var vājināt angiotenzīna II receptoru antagonistu antihipertensīvo iedarbību.

Dažiem pacientiem ar traucētu nieru darbību (piemēram, dehidratētiem vai gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem), angiotenzīna II receptoru antagonistu un zāļu, kas nomāc ciklooksigenāzi, vienlaicīga lietošana var izraisīt turpmāku nieru darbības pasliktināšanos, arī akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ šī kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pacientiem jānodrošina atbilstoša hidratācija un jāapsver nieru darbības uzraudzība pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

Ramiprils

Vienā pētījumā telmisartāna un ramiprila vienlaicīga lietošana izraisīja ramiprila un ramiprilāta AUC_{0-24} un C_{max} palielināšanos 2,5 reizes. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Vienlaicīga lietošana, kam jāpievērš uzmanība

Digoksīns

Telmisartāna un digoksīna vienlaicīgas lietošanas laikā tika novērots digoksīna maksimālās (49 %) un minimālās (20 %) plazmas koncentrācijas vidējs pieaugums. Uzsākot, pielāgojot un pārtraucot telmisartāna lietošanu, jākontrolē digoksīna līmenis, lai to noturētu terapeitiskā diapazonā.

Ar amlodipīnu saistīta mijiedarbība

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

CYP3A4 inhibitori

Lietojot amlodipīnu vienlaicīgi ar stipriem vai vidēji stipriem CYP3A4 inhibitoriem (proteāzes inhibitoriem, azola pretsēnīšu līdzekļiem, makrolīdiem, piemēram, eritromicīnu vai klaritromicīnu, verapamilu vai diltiazēmu), var tikt izraisīta nozīmīga amlodipīna iedarbības palielināšanās, kā rezultātā paaugstinās hipotensijas risks. Šo farmakokinētikas variāciju klīniskā izpausme var būt izteiktāka gados vecākiem pacientiem. Tādēļ var būt nepieciešama klīniskā uzraudzība un devas pielāgošana.

CYP3A4 induktori

Lietojot vienlaicīgi ar zināmiem CYP3A4 induktoriem, amlodipīna koncentrācija plazmā var būt atšķirīga. Tādēļ ir jākontrolē asinsspiediens un jāapsver devas pielāgošana gan vienlaicīgas zāļu lietošanas laikā, gan pēc tās, it īpaši spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas gadījumā (piemēram, rifampicīns, asinszāle (*hypericum perforatum*)).

Dantrolēns (infūzija)

Dzīvniekiem saistībā ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un intravenozas dantrolēna ievadīšanas tika novērota letāla kambara fibrilācija un kardiovaskulārs kolapss. Hiperkaliēmijas riska dēļ ieteicams izvairīties no kalcija kanālu blokatoru, piemēram, amlodipīna, vienlaicīgas lietošanas pacientiem, kuri ir uzņēmīgi pret ļaundabīgu hipertermiju, un ļaundabīgas hipertermijas ārstēšanā.

Greipfrūti un greipfrūtu sula

Vienlaicīga Twynsta un greipfrūta vai greipfrūtu sulas lietošana nav rekomendējama, jo tā biopieejamība dažiem pacientiem var palielināties un, līdz ar to, var palielināties asinsspiedienu pazeminošais efekts.

Kombinācijas, kam jāpievērš uzmanība

Takrolims

Lietojot vienlaicīgi ar amlodipīnu, pastāv takrolima līmeņa asinīs palielināšanās risks, tomēr šīs mijiedarbības farmakokinētiskais mehānisms nav pilnībā skaidrs. Lai izvairītos no takrolima toksicitātes, pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem amlodipīnu un takrolimu, jāveic takrolima līmeņa asinīs monitorēšana un takrolima devas pielāgošana, kad nepieciešams.

Ciklosporīni

Nav veikti ciklosporīna un amlodipīna mijiedarbības pētījumi veseliem brīvprātīgajiem vai citām pacientu grupām, izņemot pacientus pēc nieru transplantācijas, kuriem tika novērota ciklosporīna mainīgās minimālās koncentrācijas paaugstināšanās (vidēji 0%-40%). Jāapsver ciklosporīna līmeņa monitorēšana pacientiem pēc nieru transplantācijas, kuri lieto amlodipīnu, un ciklosporīna devas samazināšana, kad nepieciešams.

Rapamicīna mērķa receptora (mTOR) inhibitori

mTOR inhibitori, piemēram, sirolīms, temsirolīms un everolīms, ir CYP3A substrāti. Amlodipīns ir vājš CYP3A inhibitors. Vienlaicīgi lietojot mTOR inhibitorus, amlodipīns var palielināt mTOR inhibitoru iedarbību.

Simvastatīns

Vienlaicīga daudzkārtīgu amlodipīna 10 mg devu un 80 mg simvastatīna lietošana paaugstināja simvastatīna iedarbību līdz pat 77 %, salīdzinot ar simvastatīna monoterapiju. Tādēļ pacientiem, kuri lieto amlodipīnu, jāsamazina simvastatīna deva līdz 20 mg dienā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ir ierobežoti dati par telmisartāna/amlodipīna lietošanu grūtniecēm. Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar telmisartānu/amlodipīnu nav veikti.

Telmisartāns

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana pirmajā grūtniecības trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Telmisartāna pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Epidemioloģiskie pierādījumi par teratogenitātes risku pēc ACE inhibitoru iedarbība pirmajā grūtniecības trimestrī nav viennozīmīgi; tomēr nevar izslēgt nelielu riska palielināšanos. Lai gan nav pieejami kontrolēti epidemioloģiskie dati par angiotenzīna II receptoru antagonistu radīto risku, šai zāļu grupai var būt raksturīgs līdzīgs risks. Izņemot gadījumus, kad angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana tiek uzskatīta par neaizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīvu antihipertensīvu līdzekli, kam ir pierādītas drošības īpašības, lietojot grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva ārstēšana.

Zināms, ka angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas ietekme otrajā un trešajā trimestrī toksiski ietekmē cilvēka augli (pavājināta nieru darbība, oligohidramnijs, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanās) un jaundzimušo (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja angiotenzīna II receptoru antagonistu iedarbība bijusi no otrā grūtniecības trimestra, ieteicams ar ultraskaņu pārbaudīt nieru darbību un galvaskausu.

Rūpīgi jānovēro, vai zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras lietojušas angiotenzīna II receptoru antagonistus, nerodas hipotensija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Amlodipīns

Amlodipīna drošums, lietojot cilvēkiem grūtniecības laikā, nav pierādīts.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, lietojot lielās devās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Amlodipīns izdalās cilvēka pienā. Aprēķināts, ka deva, ko zīdains saņem no mātes, ir starpkvartiļu diapazonā 3–7 % un nepārsniedz 15 %. Amlodipīna ietekme uz zīdaiņiem nav zināma.

Tā kā nav pieejama informācija par telmisartāna lietošanu barošanas ar krūti laikā, telmisartāna/amlodipīna lietošana nav ieteicama un vēlams izvēlēties alternatīvus ārstēšanas līdzekļus ar labāk noteiktām drošības īpašībām barošanas ar krūti laikā, īpaši barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaikus dzimušu zīdaini.

Fertilitāte

Nav pieejami kontrolētu klīnisko pētījumu dati ar fiksētas devas kombināciju vai individuālām sastāvdaļām.

Telmisartānam un amlodipīnam atsevišķi reproduktīvās toksicitātes pētījumi nav veikti.

Preklīniskajos telmisartāna pētījumos netika novērota ietekme uz sievietu vai vīriešu auglību.

Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar kalcija kanālu blokatoriem, ziņots par atgriezeniskām bioķīmiskām pārmaiņām spermatozoīdu galviņā. Klīniskie dati par amlodipīna iespējamo ietekmi uz auglību nav pietiekami. Vienā pētījumā ar žurkām tika novērota nevēlama ietekme uz tēviņu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Twynsta mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jānorāda, ka viņiem ārstēšanas laikā var rasties tādas nevēlamas blakusparādības kā ģībonis, miegainība, reibonis vai vertigo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, ieteicams ievērot piesardzību. Ja pacientiem rodas šādas blakusparādības, viņiem jāizvairās no iespējami bīstamu uzdevumu izpildes, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma datu apkopojums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ir reibonis un perifēra tūska. Reti var rasties nopietns ģībonis (retāk kā 1 no 1000 pacientiem).

Nevēlamās blakusparādības, par kurām iepriekš ziņots, lietojot kādu no atsevišķajām sastāvdaļām (telmisartānu vai amlodipīnu), var rasties arī lietojot Twynsta, pat ja tās nav novērotas klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā.

Tabulārs nevēlamo blakusparādību apkopojums

Twynsta drošumu un panesamību novērtēja piecos kontrolētos klīniskos pētījumos ar vairāk kā 3500 pacientiem, vairāk kā 2500 pacientu saņēma telmisartānu kombinācijā ar amlodipīnu.

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši sastopamības biežumam, izmantojot šādu klasifikāciju:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

| Orgānu sistēmu grupa | Twynsta | Telmisartāns | Amlodipīns |
|--|---|--|-----------------------------------|
| <i>Infekcijas un infestācijas</i> | | | |
| Retāk | | augšējo elpceļu infekcijas, arī faringīts un sinusīts, urīnceļu infekcija, arī cistīts | |
| Reti | cistīts | sepsē, arī ar letālu iznākumu ¹ | |
| <i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Retāk | | anēmija | |
| Reti | | trombocitopēnija, eozinofīlija | |
| Ļoti reti | | | leikocitopēnija, trombocitopēnija |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Reti | | paaugstināta jutība, anafilaktiska reakcija | |
| Ļoti reti | | | paaugstināta jutība |
| <i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i> | | | |
| Retāk | | hiperkaliēmija | |
| Reti | | hipoglikēmija (diabēta pacientiem) | |
| Ļoti reti | | | hiperglikēmija |
| <i>Psihiskie traucējumi</i> | | | |
| Retāk | | | garastāvokļa izmaiņas |
| Reti | depresija, trauksme, bezmiegs | | apjukums |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Bieži | reibonis | | |
| Retāk | miegainība, migrēna, galvassāpes, parestēzija | | |

| | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Reti | ģībonis, perifēra neiropātija, hipoestēzija, garšas sajūtas traucējumi, trīce | | |
| Ļoti reti | | | ekstrapiramidāls sindroms, hipertonija |
| <i>Acu bojājumi</i> | | | |
| Bieži | | | redzes traucējumi (ieskaitot diplopiju) |
| Retāk | | | redzes bojājumi |
| Reti | | redzes traucējumi | |
| <i>Ausu un labirinta bojājumi</i> | | | |
| Retāk | vertigo | | tinnīts |
| <i>Sirds funkcijas traucējumi</i> | | | |
| Retāk | bradikardija, sirdsklauves | | |
| Reti | | tahikardija | |
| Ļoti reti | | | miokarda infarkts, aritmija, ventrikulāra tahikardija, priekškambaru fibrillācija |
| <i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Retāk | hipotensija, ortostatiska hipotensija, pietvīkums | | |
| Ļoti reti | | | vaskulīts |
| <i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kuryja un videnes slimības</i> | | | |
| Retāk | klepus | elpas trūkums | elpas trūkums, rinīts |
| Ļoti reti | intersticiāla plaušu slimība ³ | | |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i> | | | |
| Bieži | | | izmaiņas resnās zarnas darbībā (ieskaitot caureju un aizcietējumu) |

| | | | |
|--|---|--|---|
| Retāk | sāpes vēderā, caureja slikta dūša | meteorisms | |
| Reti | vemšana smaganu hipertrofija, dispepsija, sausums mutē | nepatīkama sajūta vēderā | |
| Ļoti reti | | | pankreatīts, gastrīts |
| <i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Reti | | aknu darbības izmaiņas, aknu bojājums ² | |
| Ļoti reti | | | hepatīts, dzelte, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (pārsvarā saistīta ar holestāzi) |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i> | | | |
| Retāk | nieze | hiperhidroze | alopēcija, apsārtums, ādas izbalēšana, hiperhidroze |
| Reti | ekzēma, eritēma, izsitumi | angioedēma (letāla), zāļu izraisīti izsitumi, toksiski ādas izsitumi, nātrene | |
| Ļoti reti | | | angioedēma, <i>erythema multiforme</i> , nātrene, eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, fotosensibilizācija |
| Nav zināmi | | | toksiska epidermas nekrolīze |
| <i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i> | | | |
| Bieži | | | potīšu pietūkums |
| Retāk | artralģija, muskuļu spazmas (krampji kājās), mialģija | | |
| Reti | sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs (sāpes kājās) | cīpslu sāpes (tendinītam līdzīgi simptomi) | |

| <i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i> | | | |
|--|--|---|---|
| Retāk | | nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja | niktūrija, bieža urinēšana |
| Reti | niktūrija | | |
| <i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i> | | | |
| Retāk | erektilā disfunkcija | | ginekomastija |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> | | | |
| Bieži | perifēra tūska | | |
| Retāk | astēnija, sāpes krūtīs, nespēks, tūska | gripai līdzīga slimība | sāpes |
| Reti | nespēks | | |
| <i>Izmeklējumi</i> | | | |
| Retāk | palielināts aknu enzīmu līmenis | paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs | ķermeņa masas pieaugums, ķermeņa masas samazinājums |
| Reti | palielināts urīnskābes līmenis asinīs | paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, samazināts hemoglobīna līmenis | |

¹: blakusparādībai var būt gadījuma raksturs vai saistība ar vēl nezināmu mehānismu.

²: visbiežāk patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi novēroti pēc- mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šīs blakusparādības.

³: pēcreģistrācijas periodā, lietojot telmisartānu, ziņots par intersticiālās plaušu slimības gadījumiem (pārsvārā intersticiālo pneimoniju un eozinofilo pneimoniju).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Paredzams, ka pārdozēšanas pazīmes un simptomi atbildīs pastiprinātai farmakoloģiskai iedarbībai. Paredzams, ka izteiktākās telmisartāna pārdozēšanas izpausmes būs hipotensija un tahikardija; ziņots arī par bradikardiju, reiboni, palielinātu kreatinīna līmeni serumā un akūtu nieru mazspēju. Amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteiktu un, iespējams, ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz pat šokam ar letālu iznākumu.

Ārstēšana

Pacients rūpīgi jāuzrauga, un ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai. Ārstēšana ir atkarīga no laika kopš zāļu ieņemšanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas

izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Aktivētā ogle var būt noderīgs ārstēšanas līdzeklis gan telmisartāna, gan amlodipīna pārdozēšanas gadījumā.

Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna līmenis serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus ar paceltām kājām, ātri ievadot sāls un šķidrums aizstājējzāles. Jāsāk atbalstoša ārstēšana. Kalcija kanālu blokādes novēršanai labvēlīga var būt kalcija glikonāta intravenoza ievade.

Dažos gadījumos var palīdzēt kuņģa skalošana. Veseliem brīvprātīgajiem tika novērots, ka aktivētās ogles lietošana 2 stundu laikā pēc 10 mg amlodipīna lietošanas samazina amlodipīna uzsūkšanās ātrumu.

Telmisartānu un amlodipīnu nevar izvadīt ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles, kas darbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB) un kalcija kanālu blokatori; ATĶ kods: C09DB04.

Twynsta sastāvā ir divas antihipertensīvās vielas ar komplementāru darbības mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: angiotenzīna II receptoru antagonists telmisartāns un dihidropiridīnu tipa kalcija kanālu blokators amlodipīns.

Šo vielu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīvā iedarbība, pazeminot asinsspiedienu izteiktāk nekā katra atsevišķa sastāvdaļa.

Lietojot Twynsta vienu reizi dienā, asinsspiediens visā 24 stundu terapeitiskās devas darbības diapazonā pazeminās efektīvi un stabili.

Telmisartāns

Telmisartāns ir pēc iekšķīgas lietošanas aktīvs un specifisks angiotenzīna II receptoru (AT₁ tipa) antagonists. Telmisartāns ar ļoti augstu afinitāti izspiež angiotenzīnu II no tā saistīšanās vietas pie AT₁ receptoru paveida, kas nodrošina zināmo angiotenzīna II iedarbību. Telmisartānam nepiemīt daļēja agonistiska iedarbība uz AT₁ receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās pie AT₁ receptoriem.

Saistīšanās ir ilgstoša. Telmisartānam nepiemīt afinitāte pret citiem receptoriem, tostarp AT₂ un citiem mazāk aprakstītiem AT receptoriem. Šo receptoru funkcionālā loma nav zināma, tāpat nav zināms, kāda ietekme ir to iespējama pārmērīgai stimulācijai ar angiotenzīnu II, kura līmeni palielina telmisartāns. Telmisartāns pazemina aldosterona līmeni plazmā. Telmisartāns nedomā cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns nedomā angiotenzīnu konvertējošo enzīmu (kinināzi II) – enzīmu, kas sadala arī bradikinīnu. Tādēļ nav paredzams, ka tas pastiprinās bradikardīna mediētas blakusparādības.

Cilvēkiem telmisartāna 80 mg deva gandrīz pilnībā nomā angiotenzīna II izraisītu asinsspiediena paaugstināšanos. Šī nomācošā ietekme saglabājas 24 stundas un ir izmērāma līdz 48 stundām ilgi.

Pēc pirmās telmisartāna devas antihipertensīvā ietekme kļūst redzama pakāpeniski 3 stundu laikā. Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās parasti tiek sasniegta 4-8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas un saglabājas ilgstošas terapijas laikā.

Antihipertensīvā ietekme saglabājas stabila 24 stundas pēc devas ieņemšanas un ietver pēdējās 4 stundas pirms nākamās devas lietošanas, ko apliecina ambulatoriski asinsspiediena mērījumi. To apstiprina arī minimālās un maksimālās koncentrācijas attiecība, kas pastāvīgi ir virs 80 % pēc 40 un 80 mg telmisartāna devu lietošanas placebo kontrolētos klīniskos pētījumos. Redzama tendence, kas liecina par devas saistību ar laiku līdz sākotnējā sistoliskā asinsspiediena atjaunošanās brīdim. No šāda viedokļa dati par diastolisko asinsspiedienu nav viennozīmīgi.

Pacientiem ar hipertensiju telmisartāns pazemina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, neietekmējot pulsa ātrumu. Vēl jānosaka, kāda loma hipotensīvā iedarbībā ir zāļu diurētiskai un nātrijurētiskai ietekmei. Telmisartāna antihipertensīvā efektivitāte ir līdzīga kā citu grupu

antihipertensīviem līdzekļiem (pierādīts klīniskos pētījumos, kuros telmisartāns salīdzināts ar amlodipīnu, atenololu, enalaprilu, hidrohlortiazīdu un lisinoprilu).

Pēc pēkšņas ārstēšanas pārtraukšanas ar telmisartānu asinsspiediens vairāku dienu laikā pakāpeniski atjaunojas līmenī, kāds bija pirms ārstēšanas bez norādēm par atsitienu hipertensiju.

Sausa klepus sastopamība ar telmisartānu ārstētiem pacientiem bija nozīmīgi mazāka nekā pacientiem, kas saņēma angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitorus klīniskos pētījumos, kuros tieši salīdzināti abi antihipertensīvie līdzekļi.

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju. Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

Amlodipīns

Amlodipīns ir dihidropiridīna grupas kalcija jonu ieplūdes inhibitors (lēno kanālu blokators jeb kalcija jonu antagonists) un nomāc kalcija jonu transmembrānas ieplūdi sirds un asinsvadu gladās muskulatūras šūnās. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša atslābinoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, kas izraisa perifērās asinsvadu pretestības mazināšanos un asinsspiediena pazemināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan pie dihidropiridīna, gan ne-dihidropiridīna saistīšanās vietām. Amlodipīns ir relatīvi selektīvs pret asinsvadiem ar izteiktāku ietekmi uz gladās muskulatūras šūnām nekā uz sirds muskuļu šūnām.

Pacientiem ar hipertensiju vienu reizi dienā lietota deva nodrošina klīniski nozīmīgu asinsspiediena pazemināšanos gan guļus, gan stāvus visā 24 stundu periodā. Lēnā darbības sākuma dēļ akūta hipotensija nav amlodipīna lietošanai raksturīga ietekme.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību amlodipīna terapeitiskās devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārā filtrācijas ātruma palielināšanos un efektīvu plazmas plūsmu nierēs, nemainoties filtrācijas frakcijai vai proteinūrijai.

Amlodipīna lietošana nav bijusi saistīta ar nelabvēlīgu metabolisku ietekmi vai lipīdu līmeņa pārmaiņām plazmā un tas ir piemērots pacientiem ar astmu, cukura diabētu un podagru.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Hemodinamiskos pētījumos un uz fizisku slodzi balstītos kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar II-IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas pierādīts, ka amlodipīns neizraisīja klīnisku pasliktināšanos, vērtējot slodzes panesamību, kreisā kambara izsviedes frakciju un klīniskos simptomus.

Placebo kontrolēta pētījumā (PRAISE), kura mērķis bija novērtēt pacientus ar III-IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas, kas saņem digoksīnu, diurētiskos līdzekļus un AKE inhibitorus, pierādīja, ka amlodipīns nepalielina mirstības no sirds mazspējas vai mirstības un saslimstības risku ar sirds mazspēju.

Novērošanas rakstura ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas bez klīniskiem simptomiem vai objektīvām atradnēm, kas liecina par išēmisku pamatslimību, kuri saņem stabilas AKE inhibitoru, sirds glikozīdu un diurētisko līdzekļu devas, amlodipīns neietekmēja kopējo kardiovaskulāro mirstību. Šajā pašā populācijā amlodipīna lietošana bija saistīta ar biežākiem ziņojumiem par plaušu tūsku.

Telmisartāns/amlodipīns

8 nedēļu daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā paralēlu grupu faktoriāla plānojumā 1461 pacientam ar vieglu līdz smagu hipertensiju (vidējais diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 95 un ≤ 119 mmHg), ārstēšana ar katru Twynsta kombinācijas devu izraisīja nozīmīgi lielāku diastoliskā un sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos un biežāk nodrošināja kontroli nekā atbilstošās monoterapijas sastāvdaļas.

Twynsta terapeitisko devu diapazonā konstatēja no devas atkarīgu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) un $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg). Diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos līdz <90 mmHg sasniedz attiecīgi 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % pacientu. Vērtības ir pielāgotas sākotnējam mērījumam un valstij.

Izteiktāko antihipertensīvo ietekmi sasniedza 2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākšanas.

1050 pacientu ar mērenu vai smagu hipertensiju (DAS ≥ 100 mmHg) apakšgrupā 32,7 – 51,8 % uz monoterapiju ar telmisartānu vai amlodipīnu reaģēja pietiekami. Novērotās vidējās sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pārmaiņas, lietojot 5 mg amlodipīna saturošu kombinētu terapiju ($-22,2/-17,2$ mmHg, lietojot 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg, lietojot 80 mg/5 mg), bija līdzīgas vai izteiktākas nekā lietojot 10 mg amlodipīna ($-21,0/-17,6$ mmHg) un nozīmīgi retāk izraisīja tūsku (1,4 %, lietojot 40 mg/5 mg; 0,5 %, lietojot 80 mg/5 mg; 17,6 %, lietojot 10 mg amlodipīna).

Automātiska ambulatora asinsspiediena uzraudzība (*Automated ambulatory blood pressure monitoring*; ABPM), ko veica 562 pacientiem, apstiprināja klīnikā novērotos sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanās rezultātus stabili visā 24 stundu lietošanas periodā.

Turpmākā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā kopumā 1097 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot 5 mg amlodipīna, saņēma Twynsta (40 mg/5 mg vai 80 mg/5 mg) vai tikai amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). Pēc 8 ārstēšanas nedēļām katra no kombinācijām labāk nekā amlodipīna monoterapijas devas pazemināja sistolisko un diastolisko asinsspiedienu ($-13,6/-9,4$ mmHg, $-15,0/-10,6$ mmHg, lietojot 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar $-6,2/-5,7$ mmHg, $-11,1/-8,0$ mmHg, lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna) un arī diastoliskais asinsspiediens tika kontrolēts biežāk nekā lietojot attiecīgo monoterapiju (56,7 %, 63,8 %, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar 42 %, 56,7 %, lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna). Lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, tūska radās nozīmīgi retāk nekā lietojot 10 mg amlodipīna (attiecīgi 4,4 % salīdzinājumā ar 24,9 %).

Citā daudzcentru, nejausinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā kopumā 947 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot 10 mg amlodipīna, saņēma Twynsta (40 mg/10 mg vai 80 mg/10 mg) vai tikai amlodipīnu (10 mg). Pēc 8 ārstēšanas nedēļām katra no kombinācijām statistiski nozīmīgi labāk nekā amlodipīna monoterapija pazemināja diastolisko un sistolisko asinsspiedienu (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar -7,4/-6,5 mmHg, lietojot 10 mg amlodipīna) un biežāk tika panākta diastoliskā asinsspiediena normalizēšanās nekā lietojot monoterapiju (63,7 %, 66,5 %, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar 51,1 %, lietojot 10 mg amlodipīna).

Divos atbilstošos atklātos ilgtermiņa novērojumos, kas veikti vēl 6 mēnešus, Twynsta ietekme pētījuma periodā saglabājās. Turklāt tika pierādīts, ka dažiem pacientiem, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts ar Twynsta 40 mg/10 mg, palielinot Twynsta devu līdz 80 mg/10 mg, novēroja papildu asinsspiediena pazemināšanos.

Kopējā nevēlamo blakusparādību sastopamība, lietojot Twynsta klīnisko pētījumu programmā bija neliela – tikai 12,7 % pacientu ārstēšanas laikā radās nevēlamās blakusparādības. Biežākās nevēlamās blakusparādības bija perifēra tūska un reibonis, skatīt arī 4.8. apakšpunktu. Ziņotās nevēlamās blakusparādības atbilda tām, kādas bija paredzamas, ņemot vērā telmisartāna un amlodipīna drošuma īpašības. Jaunas vai smagākas nevēlamās blakusparādības nenovēroja. Ar tūsku saistītie traucējumi (perifēra tūska, ģeneralizēta tūska un tūska) pacientiem, kuri saņēma Twynsta, radās nozīmīgi retāk nekā pacientiem, kuri saņēma 10 mg amlodipīna. Faktoriāla plānojuma pētījumā tūskas biežums bija 1,3 %, lietojot Twynsta 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, 8,8 %, lietojot Twynsta 40 mg/10 mg un 80 mg/10 mg un 18,4 %, lietojot 10 mg amlodipīna. Pacientiem, kuri stāvokli neizdevās kontrolēt ar 5 mg amlodipīna, tūskas biežums bija 4,4 %, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, un 24,9 %, lietojot 10 mg amlodipīna.

Twynsta antihipertensīvā iedarbība bija līdzīga pacientiem, kuri slimo ar cukura diabētu, un pacientiem, kuri neslimo ar cukura diabētu, kā arī neatkarīgi no vecuma un dzimuma.

Twynsta ir pētīts vienīgi hipertensijas ārstēšanai. Telmisartāns ir pētīts lielā iznākuma pētījumā 25 620 pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku (ONTARGET). Amlodipīns ir pētīts pacientiem ar hronisku stabilu stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski dokumentētu koronāro artēriju slimību.

Pediatrikālā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Twynsta visās pediatrikālās populācijas apakšgrupās hipertensijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fiksētas devas kombinācijas farmakokinētika

Twynsta uzsūkšanās ātrums un apjoms ir līdzvērtīgs telmisartāna un amlodipīna biopieejamībai, lietojot tos atsevišķu tablešu veidā.

Uzsūkšanās

Telmisartāna uzsūkšanās notiek ātri, lai gan daudzums, kas uzsūcas, ir dažāds. Telmisartāna vidējā absolūtā biopieejamība ir aptuveni 50 %. Lietojot telmisartānu kopā ar uzturu, telmisartāna laukuma zem plazmas koncentrācija laika līknes ($AUC_{0-\infty}$) ir robežās no aptuveni 6 % (40 mg devai) līdz aptuveni 19 % (160 mg devai). Trīs stundas pēc lietošanas koncentrācija plazmā ir līdzīga neatkarīgi no tā, vai telmisartāns tiek lietots tukšā dūšā vai ēšanas laikā.

Pēc terapeitisku devu iekšķīgas lietošanas amlodipīns uzsūcas labi, maksimālā koncentrācija asinīs tiek sasniegta 6-12 stundas pēc devas lietošanas. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64-80 %. Uzturs neietekmē amlodipīna biopieejamību.

Izkliede

Telmisartāns lielākoties ir saistīts ar plazmas olbaltumvielām (>99,5 %), galvenokārt ar albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu. Vidējais šķietamais izklijes tilpums līdzsvara apstākļos (V_{dss}) ir aptuveni 500 l.

Amlodipīna izklijes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka hipertensijas slimniekiem aptuveni 97,5 % cirkulējošā amlodipīna ir saistīti ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Telmisartāns metabolizējas, pamatsavienojumam konjugējoties ar glikuronīdu. Konjugātam farmakoloģiska aktivitāte nav pierādīta.

Amlodipīns plaši (aptuveni 90 %) metabolizējas aknās par neaktīviem metabolītiem.

Eliminācija

Telmisartānam ir raksturīga bieksponeciāla samazināšanās farmakokinētika ar terminālo eliminācijas pusperiodu > 20 stundas. Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un mazākā mērā laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC) palielinās neproporcionāli devai. Nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu ieteicamā devā lietota telmisartāna uzkrāšanos. Koncentrācija plazmā sievietēm bija augstāka nekā vīriešiem, kas būtiski neietekmēja efektivitāti.

Pēc iekšķīgas (un intravenozas) lietošanas telmisartāns gandrīz pilnībā izdalās ar izkārnījumiem, galvenokārt nemainīta savienojuma veidā. Kumulatīvā izdalīšanās ar urīnu ir < 1 % devas. Kopējais plazmas klīrenss ($Cl_{toDivos\ t}$) ir augsts (aptuveni 1000 ml/min), salīdzinot ar asins plūsmu aknās (aptuveni 1500 ml/min).

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, ar terminālo eliminācijas pusperiodu aptuveni 30-50 stundas, kas atbilst lietošanai vienu reizi dienā. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc nepārtrauktas preparāta lietošanas 7-8 dienas. Desmit procenti oriģinālā amlodipīna un 60 % amlodipīna metabolītu izdalās ar urīnu.

Linearitāte/nelinearitāte

Nav paredzams, ka nelielais telmisartāna AUC samazinājums izraisīs terapeitiskās efektivitātes mazināšanos. Lineāra saistība starp devām un koncentrāciju plazmā nepastāv. C_{max} un mazākā mērā AUC, lietojot par 40 mg lielāku devu, palielinās neproporcionāli.

Amlodipīnam piemīt lineāra farmakokinētika.

Pediātriskā populācija (līdz 18 gadu vecumam)

Farmakokinētikas dati pediātriskai populācijai nav pieejami.

Dzimums

Novēroja atšķirīgu telmisartāna koncentrāciju plazmā, sievietēm C_{max} un AUC bija aptuveni attiecīgi 3 un 2 reizes lielāki nekā vīriešiem.

Gados vecāki pacienti

Telmisartāna farmakokinētika jaunākiem un gados vecākiem pacientiem neatšķiras.

Laiks līdz amlodipīna maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā gados vecākiem un jaunākiem pacientiem ir līdzīgs. Gados vecākiem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence mazināties, kā rezultātā palielinās AUC un eliminācijas pusperiods.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem novēroja telmisartāna koncentrācijas divkāršošanos plazmā. Taču pacientiem ar nieru mazspēju, kam veic dialīzi, novēroja zemāku koncentrāciju plazmā. Telmisartāns pacientiem ar nieru mazspēju izteikti saistās ar plazmas proteīniem un to nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību. Pacientiem ar nieru darbības

traucējumiem eliminācijas pusperiods nemainās. Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku būtiski neietekmē.

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījumos pacientiem ar aknu darbības traucējumiem konstatēta absolūtās telmisartāna biopieejamības palielināšanās par gandrīz 100 %. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem telmisartāna eliminācijas pusperiods nemainās. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klirens, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40-60 %.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tā kā telmisartāna un amlodipīna neklīniskās toksicitātes īpašības nepārklājas, lietojot kombināciju, toksicitātes pastiprināšanās nav gaidāma. To apstiprināja subhroniskā (13 nedēļu) toksikoloģijas pētījumā ar žurkām, kurām pārbaudīja šādas telmisartāna un amlodipīna devas: 3,2/0,8, 10/2,5 un 40/10 mg/kg.

Tālāk sniegti preklīniskie dati, kas pieejami šīs fiksētās devas kombinācijas sastāvdaļām.

Telmisartāns

Preklīniskajos drošuma pētījumos devas, kas rada klīniskai terapeitiskai iedarbībai līdzīgu iedarbību, samazināja sarkano asins šūnu raksturlielumus (eritrocīti, hemoglobīns, hematokrits), nieru hemodinamikas pārmaiņas (palielināts atlieku slāpekļa un kreatinīna līmenis asinīs), kā arī kālija līmeņa palielināšanos serumā normotensīviem dzīvniekiem. Suņiem novēroja nieru kanāliņu paplašināšanos un atrofiju. Žurkām un suņiem novēroja arī kuņģa gļotādas bojājumu (erozijas, čūlas vai iekaisumu). Šīs farmakoloģiski noteiktās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas preklīniskos pētījumos gan angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, gan angiotenzīna II receptoru antagonistiem, varēja novērst, perorāli lietojot sāls papildterapiju.

Abām sugām novēroja palielinātu renīna aktivitāti plazmā un nieru jukstaglomerulāro šūnu hipertrofiju/hiperplāziju. Šīs pārmaiņas, arī angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupai un citiem angiotenzīna II receptoru antagonistiem raksturīga ietekme, šķiet, nav klīniski nozīmīga. Nav tiešu teratogēniskas iedarbības pierādījumu, tomēr, pēc telmisartāna toksiskas devas lietošanas tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz pēcnācēju attīstību pēc dzimšanas, piemēram, mazāka ķermeņa masa, aizkavēta acu atvēršanās un lielāka mirstība.

Nav pierādījumu par mutagēnisku un nozīmīgu klastogēnisku ietekmi *in vitro* pētījumos un par kancerogenitāti žurkām un pelēm.

Amlodipīns

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvie pētījumi ar žurkām un pelēm ir uzrādījuši aizkavētu dzemdību datumu, paildzinātas dzemdības un samazinātu mazuļu dzīvildzi, lietojot aptuveni 50 reizes lielāku devu par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu, balstoties uz aprēķinu mg/kg.

Ietekme uz fertilitāti

Ietekmi uz auglību žurkām, kuras iekšķīgi ārstēja ar amlodipīna maleātu (tēviņus 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās), lietojot devas līdz 10 mg amlodipīna/kg dienā (aptuveni 8 reizes* lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu 10 mg dienā, nosakot mg/m² veidā), nekonstatēja. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti ar amlodipīna besilātu 30 dienas ar devu, kas bija salīdzināma ar cilvēka devu, balstoties uz aprēķinu mg/kg, tika konstatēts samazināts folikulus stimulējošā hormona un testosterona līmenis plazmā, kā arī spermas blīvuma samazināšanās un mazāks nobriedušo spermatīdu un *Sertoli* šūnu skaits.

Kancerogenitāte, mutagēnēze

Žurkām un pelēm, kas tika ārstētas ar uzturam pievienotu amlodipīnu divus gadus, koncentrācijās, kas nodrošina dienas devu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg dienā, kancerogenitātes pazīmes netika novērotas. Visaugstākā deva (pelēm deva, kas līdzīga maksimālajai klīniski ieteicamajai devai 10 mg, balstoties

uz aprēķinu mg/m², un žurkām divreiz* lielāka deva) bija tuvu maksimālajai panesamajai devai pelēm, bet ne žurkām.
Mutagenitātes pētījumos netika konstatēta ar zālēm saistīta ietekme ne gēnu, ne hromosomu līmenī.

*Pamatojoties uz pacienta masu 50 kg

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Briljanzilais FCF (E133)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Magnija stearāts
Kukurūzas ciete
Meglumīns
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K25
Preželatinizēta ciete (pagatavota no kukurūzas cietes)
Nātrija hidroksīds
Sorbīts (E420)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.
Tabletes drīkst izņemt no blistera tikai pirms pašas lietošanas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri (PA/Al/PVH/Al) kastītē pa 14, 28, 56, 98 tabletēm vai alumīnija/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā (PA/Al/PVH/Al) kastītē pa 30 x 1, 90 x 1 tabletei un saliktos iepakojumos pa 360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 7. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 20. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 40 mg/10 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna (*telmisartan*) un 10 mg amlodipīna (*amlodipine*) (amlodipīna besilāta veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:
katra tablete satur 168,64 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Zila un balta ovālas formas, aptuveni 14 mm gara divslāņu tablete ar iegravētu produkta kodu A2 un uzņēmuma logo uz baltā slāņa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana pieaugušajiem.

Papildterapija

Twynsta 40 mg/10 mg ir paredzēta lietošanai pieaugušajiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts, lietojot tikai 10 mg amlodipīna.

Aizstājterapija

Pieauguši pacienti, kuri lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā var lietot Twynsta, kas satur tādas pašas sastāvdaļu devas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Šo zāļu ieteicamā deva ir viena tablete dienā.

Maksimālā ieteicamā deva ir viena 80 mg telmisartāna/10 mg amlodipīna tablete dienā. Šīs zāles paredzētas ilgstošai ārstēšanai.

Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama sakarā ar iespējamu biopieejamības paaugstināšanos dažiem pacientiem, kas var palielināt asinsspiediena pazeminošo efektu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Papildterapija

Twynsta 40 mg/10 mg var lietot pacientiem, kuriem asinsspiediens netiek pietiekami kontrolēts, lietojot tikai 10 mg amlodipīna.

Pirms terapijas nomaiņas uz fiksētas devas kombināciju ir ieteicama atsevišķu komponentu (telmisartāna un amlodipīna) individuālu devu titrēšana. Ja tas ir klīniski pieņemams, var apsvērt tiešu monoterapijas aizstāšanu ar fiksētu kombināciju.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar 10 mg amlodipīna un kuriem rodas kādas devu ierobežojošas blakusparādības, piemēram, tūska, terapiju var nomainīt uz Twynsta 40 mg/5 mg vienu reizi dienā, samazinot amlodipīna devu, bet nesamazinot kopējo paredzamo antihipertensīvo atbildes reakciju.

Aizstājterapija

Pacienti, kuri lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā vienu reizi dienā var lietot Twynsta tabletes, kas satur tādas pašas atsevišķo vielu devas vienā tabletē.

Gados vecāki pacienti (> 65 gadiem)

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Par ļoti veciem pacientiem ir pieejams maz informācijas.

Gados vecākiem pacientiem ieteicams lietot normālu amlodipīna devu shēmu, bet devas palielināšana jāveic, ievērojot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pieredze pacientiem ar smagu nieru darbības mazspēju vai hemodialīzi ir ierobežota. Šādiem pacientiem, lietojot telmisartānu/amlodipīnu, ieteicams ievērot piesardzību, jo amlodipīnu un telmisartānu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Twynsta ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem telmisartānu/amlodipīnu jālieto piesardzīgi. Telmisartāna deva nedrīkst pārsniegt 40 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Telmisartāna/amlodipīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Twynsta var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Twynsta ieteicams lietot, uzdzerot šķidrumu.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām, dihidropiridīna atvasinājumiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Žultsceļu nosprostošanās un smagiem aknu darbības traucējumiem.
- Šoks (arī kardiogēns šoks).
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60$ ml/min/1,73 m²) telmisartāna/amlodipīna lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Grūtniecība

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošanu nedrīkst sākt grūtniecības laikā. Izņemot gadījumus, kad angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošanas turpināšana tiek uzskatīta par neizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīvu antihipertensīvu līdzekli, kam ir pierādītas drošības īpašības, lietojot grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva ārstēšana (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Telmisartāns tiek izvadīts galvenokārt ar žulti. Pacienti ar žultsceļu nosprostojumu vai aknu mazspēju var būt samazināts klīrenss.

Amlodipīna eliminācijas pusperiods ir pagarināts, un AUC vērtības ir lielākas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem; ieteicamās devas nav noteiktas. Tādēļ amlodipīna lietošana jāuzsāk ar mazāko pieejamo devu un jāievēro piesardzība gan sākotnējās terapijas, gan devas palielināšanas laikā. Tādēļ šiem pacientiem telmisartānu/amlodipīnu jālieto piesardzīgi.

Renovaskulāra hipertensija

Ārstējot pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenozi ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu (RAAS), ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Lietojot telmisartānu/amlodipīnu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par telmisartāna/amlodipīna lietošanu pacientiem, kuriem nesēn veikta nieru transplantācija. Telmisartānu un amlodipīnu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību.

Intravaskulāra hipovolēmija

Simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas lietošanas, var rasties pacientiem, kuriem ir cirkulējošā intravaskulāra šķidrums tilpuma un/vai nātrija samazināšanās, piemēram, spēcīgas diurētiskās terapijas, samazināta sāls patēriņa uzturā, caurejas vai vemšanas dēļ. Šie traucējumi jānovērš pirms telmisartāna lietošanas. Ja, lietojot telmisartānu/amlodipīnu rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus un, ja nepieciešams, intravenozā infūzijā jāievada fizioloģiskais šķīdums. Ārstēšanu var turpināt, kad asinsspiediens ir stabilizējies.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Citi stāvokļi, kas stimulē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu

Pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir atkarīga galvenokārt no renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru slimību, arī nieru artēriju stenozi), ārstēšana ar tādām zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, ir bijusi saistīta ar akūtu hipotensiju, hiperazotēmiju, oligūriju vai retos gadījumos ar akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Primārs aldosteronisms

Pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nav atbildes reakcijas uz antihipertensīvām zālēm, kas darbojas, nomācot renīna-angiotenzīna sistēmu. Tādēļ telmisartāna lietošana nav ieteicama.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem ir aortas atveres vai mitrāla vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Nestabila stenokardija, akūts miokarda infarkts

Nav datu, kas atbalstītu telmisartāna/amlodipīna lietošanu nestabilas stenokardijas gadījumā un miokarda infarkta laikā vai vienu mēnesi pēc tā.

Pacienti ar sirds mazspēju

Ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā pacientiem ar smagu sirds mazspēju (NYHA III un IV funkcionālā klase) ziņots par lielāku plaušu tūskas sastopamību amlodipīna grupā, salīdzinot ar placebo grupu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ pacienti ar sirds mazspēju jāārstē piesardzīgi. Kalcija kanālu blokatori, ieskaitot amlodipīnu, jālieto piesardzīgi pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie var paaugstināt kardiovaskulāro notikumu un mirstības risku nākotnē.

Cukura diabēta pacienti, kuri tiek ārstēti ar insulīnu vai antidiabētiskām zālēm

Šiem pacientiem telmisartāna lietošanas laikā var rasties hipoglikēmija. Tādēļ šiem pacientiem būtu apsverama atbilstoša glikozes līmeņa asinīs monitorēšana; insulīna un antidiabētisko zāļu devas pielāgošana var būt nepieciešama.

Hiperkaliēmija

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošana var izraisīt hiperkaliēmiju. Hiperkaliēmija var būt letāla gados vecākiem cilvēkiem, pacientiem ar nieru mazspēju, diabēta slimniekiem, pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni, un/vai pacientiem ar interkurentiem notikumiem.

Pirms apsvērt vienlaicīgu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, jānovērtē ieguvuma un riska attiecība.

Galvenie hiperkaliēmijas riska faktori, kas jāņem vērā, ir šādi:

- cukura diabēts, nieru darbības traucējumi, vecums (> 70 gadi);
- kombinācija ar vienu vai vairākām zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, un/vai kāliju saturošiem līdzekļiem. Zāles vai zāļu grupas, kas var izraisīt hiperkaliēmiju, ir kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti, nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, arī selektīvie COX-2 inhibitori), heparīns, imūnsupresanti (ciklosporīns vai takrolīms) un trimetoprims;
- interkurenti notikumi, īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metaboliskā acidoze, nieru darbības pasliktināšanās, pēkšņa nieru stāvokļa pasliktināšanās (piemēram, infekcijas slimības), šūnu sabrukšana (piemēram, akūta ekstremitātes išēmija, rabdomiolīze, plaša trauma).

Šiem pacientiem stingri jākontrolē kālija līmenis serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem amlodipīna deva jāpalielina, ievērojot piesardzību (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Sorbīts

Katra tablete satur 168,64 mg sorbīta (E420).

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Citi brīdinājumi

Tāpat kā lietojot citas antihipertensīvas zāles, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskos pētījumos mijiedarbība starp abām šīs fiksētās devas kombinācijas sastāvdaļām nav novērota.

Ar kombināciju saistīta mijiedarbība

Zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Jāņem vērā vienlaicīgas lietošanas gadījumā

Citas antihipertensīvas zāles

Telmisartāna/amlodipīna asinsspiedienu pazeminošo ietekmi var pastiprināt citu antihipertensīvo līdzekļu vienlaicīga lietošana.

Zāles, kas var pazemināt asinsspiedienu

Ņemot vērā farmakoloģiskās īpašības, paredzams, ka šādas zāles var pastiprināt visu antihipertensīvo līdzekļu, arī šo zāļu, hipotensīvo iedarbību, piemēram, baklofēns, amifostīns, neiroleptiskie līdzekļi vai antidepresanti. Turklāt alkohols var pastiprināt ortostatisko hipotensiju.

Kortikosteroīdi (sistēmiski)

Antihipertensīvās ietekmes pavājināšanās.

Ar telmisartānu saistīta mijiedarbība

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi vai kāliju saturoši līdzekļi

Angiotenzīna II receptoru antagonisti, piemēram, telmisartāns, vājina diurētisko līdzekļu izraisīto kālija zudumu. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, piemēram, spirinolaktons, eplerenons, trimaterēns vai amilorīds, kāliju saturoši līdzekļi vai kāliju saturoši sāls aizstājēji var izraisīt nozīmīgu kālija līmeņa paaugstināšanos serumā. Ja indicēta vienlaicīga lietošana dokumentētas hipokaliēmijas dēļ, tie jālieto piesardzīgi un bieži kontrolējot kālija līmeni serumā.

Litijs

Lietojoš lietija preparātus vienlaicīgi ar angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonistiem, arī telmisartānu, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas paaugstināšanos serumā un toksicitātes palielināšanos. Ja šādas kombinācijas lietošana ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi uzraudzīt litija līmeni serumā.

Citas antihipertensīvas zāles ar renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) darbību

Klīnisko pētījumu dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

NPL (t.i., acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās, COX-2 inhibitori un neselektīvie NPL) var vājināt angiotenzīna II receptoru antagonistu antihipertensīvo iedarbību.

Dažiem pacientiem ar traucētu nieru darbību (piemēram, dehidratētiem vai gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem), angiotenzīna II receptoru antagonistu un zāļu, kas nomāc ciklooksigenāzi, vienlaicīga lietošana var izraisīt turpmāku nieru darbības pasliktināšanos, arī akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ šī kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pacientiem jānodrošina atbilstoša hidratācija un jāapsver nieru darbības uzraudzība pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

Ramiprils

Vienā pētījumā telmisartāna un ramiprila vienlaicīga lietošana izraisīja ramiprila un ramiprilāta AUC₀₋₂₄ un C_{max} palielināšanos 2,5 reizes. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Vienlaicīga lietošana, kam jāpievērš uzmanība

Digoksīns

Telmisartāna un digoksīna vienlaicīgas lietošanas laikā tika novērots digoksīna maksimālās (49 %) un minimālās (20 %) plazmas koncentrācijas vidējs pieaugums. Uzsākot, pielāgojot un pārtraucot telmisartāna lietošanu, jākontrolē digoksīna līmenis, lai to noturētu terapeitiskā diapazonā.

Ar amlodipīnu saistīta mijiedarbība

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

CYP3A4 inhibitori

Lietojot amlodipīnu vienlaicīgi ar stipriem vai vidēji stipriem CYP3A4 inhibitoriem (proteāzes inhibitoriem, azola pretsēnīšu līdzekļiem, makrolīdiem, piemēram, eritromicīnu vai klaritromicīnu, verapamilu vai diltiazēmu), var tikt izraisīta nozīmīga amlodipīna iedarbības palielināšanās, kā rezultātā paaugstinās hipotensijas risks. Šo farmakokinētikas variāciju klīniskā izpausme var būt izteiktāka gados vecākiem pacientiem. Tādēļ var būt nepieciešama klīniskā uzraudzība un devas pielāgošana.

CYP3A4 induktori

Lietojot vienlaicīgi ar zināmiem CYP3A4 induktoriem, amlodipīna koncentrācija plazmā var būt atšķirīga. Tādēļ ir jākontrolē asinsspiediens un jāapsver devas pielāgošana gan vienlaicīgas zāļu lietošanas laikā, gan pēc tās, it īpaši spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas gadījumā (piemēram, rifampicīns, asinszāle (*hypericum perforatum*)).

Dantrolēns (infūzija)

Dzīvniekiem saistībā ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un intravenozas dantrolēna ievadīšanas tika novērota letāla kambara fibrilācija un kardiovaskulārs kolapss. Hiperkaliēmijas riska dēļ ieteicams izvairīties no kalcija kanālu blokatoru, piemēram, amlodipīna, vienlaicīgas lietošanas pacientiem, kuri ir uzņēmīgi pret ļaundabīgu hipertermiju, un ļaundabīgas hipertermijas ārstēšanā.

Greipfrūti un greipfrūtu sula

Vienlaicīga Twynsta un greipfrūta vai greipfrūtu sulas lietošana nav rekomendējama, jo tā biopieejamība dažiem pacientiem var palielināties un, līdz ar to, var palielināties asinsspiedienu pazeminošais efekts.

Kombinācijas, kam jāpievērš uzmanība

Takrolims

Lietojot vienlaicīgi ar amlodipīnu, pastāv takrolima līmeņa asinīs palielināšanās risks, tomēr šīs mijiedarbības farmakokinētiskais mehānisms nav pilnībā skaidrs. Lai izvairītos no takrolima toksicitātes, pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem amlodipīnu un takrolimu, jāveic takrolima līmeņa asinīs monitorēšana un takrolima devas pielāgošana, kad nepieciešams.

Ciklosporīni

Nav veikti ciklosporīna un amlodipīna mijiedarbības pētījumi veseliem brīvprātīgajiem vai citām pacientu grupām, izņemot pacientus pēc nieru transplantācijas, kuriem tika novērota ciklosporīna mainīgās minimālās koncentrācijas paaugstināšanās (vidēji 0%-40%). Jāapsver ciklosporīna līmeņa monitorēšana pacientiem pēc nieru transplantācijas, kuri lieto amlodipīnu, un ciklosporīna devas samazināšana, kad nepieciešams.

Rapamicīna mērķa receptora (mTOR) inhibitori

mTOR inhibitori, piemēram, sirolims, temsirolims un everolims, ir CYP3A substrāti. Amlodipīns ir vājš CYP3A inhibitors. Vienlaicīgi lietojot mTOR inhibitorus, amlodipīns var palielināt mTOR inhibitoru iedarbību.

Simvastatīns

Vienlaicīga daudzkārtīgu amlodipīna 10 mg devu un 80 mg simvastatīna lietošana paaugstināja simvastatīna iedarbību līdz pat 77 %, salīdzinot ar simvastatīna monoterapiju. Tādēļ pacientiem, kuri lieto amlodipīnu, jāsamazina simvastatīna deva līdz 20 mg dienā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ir ierobežoti dati par telmisartāna/amlodipīna lietošanu grūtniecēm. Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar telmisartānu/amlodipīnu nav veikti.

Telmisartāns

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana pirmajā grūtniecības trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Telmisartāna pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Epidemioloģiskie pierādījumi par teratogenitātes risku pēc ACE inhibitoru iedarbība pirmajā grūtniecības trimestrī nav viennozīmīgi; tomēr nevar izslēgt nelielu riska palielināšanos. Lai gan nav pieejami kontrolēti epidemioloģiskie dati par angiotenzīna II receptoru antagonistu radīto risku, šai zāļu grupai var būt raksturīgs līdzīgs risks. Izņemot gadījumus, kad angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana tiek uzskatīta par neaizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīvu antihipertensīvu līdzekli, kam ir pierādītas drošības īpašības, lietojot grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva ārstēšana.

Zināms, ka angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas ietekme otrajā un trešajā trimestrī toksiski ietekmē cilvēka augli (pavājināta nieru darbība, oligohidramnijs, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanās) un jaundzimušo (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja angiotenzīna II receptoru antagonistu iedarbība bijusi no otrā grūtniecības trimestra, ieteicams ar ultraskaņu pārbaudīt nieru darbību un galvaskausu.

Rūpīgi jānovēro, vai zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras lietojušas angiotenzīna II receptoru antagonistus, nerodas hipotensija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Amlodipīns

Amlodipīna drošums, lietojot cilvēkiem grūtniecības laikā, nav pierādīts.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, lietojot lielās devās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Amlodipīns izdalās cilvēka pienā. Aprēķināts, ka deva, ko zīdains saņem no mātes, ir starpkvartīļu diapazonā 3–7 % un nepārsniedz 15 %. Amlodipīna ietekme uz zīdaiņiem nav zināma.

Tā kā nav pieejama informācija par telmisartāna lietošanu barošanas ar krūti laikā, telmisartāna/amlodipīna lietošana nav ieteicama un vēlams izvēlēties alternatīvus ārstēšanas līdzekļus ar labāk noteiktām drošības īpašībām barošanas ar krūti laikā, īpaši barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaikus dzimušu zīdaini.

Fertilitāte

Nav pieejami kontrolētu klīnisko pētījumu dati ar fiksētas devas kombināciju vai individuālām sastāvdaļām.

Telmisartānam un amlodipīnam atsevišķi reproduktīvās toksicitātes pētījumi nav veikti.

Preklīniskajos telmisartāna pētījumos netika novērota ietekme uz sievietu vai vīriešu auglību.

Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar kalcija kanālu blokatoriem, ziņots par atgriezeniskām bioķīmiskām pārmaiņām spermatozoīdu galviņā. Klīniskie dati par amlodipīna iespējamo ietekmi uz auglību nav pietiekami. Vienā pētījumā ar žurkām tika novērota nevēlama ietekme uz tēviņu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Twynsta mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jānorāda, ka viņiem ārstēšanas laikā var rasties tādas nevēlamas blakusparādības kā ģībonis, miegainība, reibonis vai vertigo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, ieteicams ievērot piesardzību. Ja pacientiem rodas šādas blakusparādības, viņiem jāizvairās no iespējami bīstamu uzdevumu izpildes, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma datu apkopojums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ir reibonis un perifēra tūska. Reti var rasties nopietns ģībonis (retāk kā 1 no 1000 pacientiem).

Nevēlamās blakusparādības, par kurām iepriekš ziņots, lietojot kādu no atsevišķajām sastāvdaļām (telmisartānu vai amlodipīnu), var rasties arī lietojot Twynsta, pat ja tās nav novērotas klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā.

Tabulārs nevēlamo blakusparādību apkopojums

Twynsta drošumu un panesamību novērtēja piecos kontrolētos klīniskos pētījumos ar vairāk kā 3500 pacientiem, vairāk kā 2500 pacientu saņēma telmisartānu kombinācijā ar amlodipīnu.

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši sastopamības biežumam, izmantojot šādu klasifikāciju:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

| Orgānu sistēmu grupa | Twynsta | Telmisartāns | Amlodipīns |
|--|---|--|-----------------------------------|
| <i>Infekcijas un infestācijas</i> | | | |
| Retāk | | augšējo elpceļu infekcijas, arī faringīts un sinusīts, urīnceļu infekcija, arī cistīts | |
| Reti | cistīts | sepsē, arī ar letālu iznākumu ¹ | |
| <i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Retāk | | anēmija | |
| Reti | | trombocitopēnija, eozinofīlija | |
| Ļoti reti | | | leikocitopēnija, trombocitopēnija |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Reti | | paaugstināta jutība, anafilaktiska reakcija | |
| Ļoti reti | | | paaugstināta jutība |
| <i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i> | | | |
| Retāk | | hiperkaliēmija | |
| Reti | | hipoglikēmija (diabēta pacientiem) | |
| Ļoti reti | | | hiperglikēmija |
| <i>Psihiskie traucējumi</i> | | | |
| Retāk | | | garastāvokļa izmaiņas |
| Reti | depresija, trauksme, bezmiegs | | apjukums |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Bieži | reibonis | | |
| Retāk | miegainība, migrēna, galvassāpes, parestēzija | | |

| | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Reti | ģībonis, perifēra neiropātija, hipoestēzija, garšas sajūtas traucējumi, trīce | | |
| Ļoti reti | | | ekstrapiramidāls sindroms, hipertonija |
| <i>Acu bojājumi</i> | | | |
| Bieži | | | redzes traucējumi (ieskaitot diplopiju) |
| Retāk | | | redzes bojājumi |
| Reti | | redzes traucējumi | |
| <i>Ausu un labirinta bojājumi</i> | | | |
| Retāk | vertigo | | tinnīts |
| <i>Sirds funkcijas traucējumi</i> | | | |
| Retāk | bradikardija, sirdsklauves | | |
| Reti | | tahikardija | |
| Ļoti reti | | | miokarda infarkts, aritmija, ventrikulāra tahikardija, priekškambaru fibrillācija |
| <i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Retāk | hipotensija, ortostatiska hipotensija, pietvīkums | | |
| Ļoti reti | | | vaskulīts |
| <i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kuryja un videnes slimības</i> | | | |
| Retāk | klepus | elpas trūkums | elpas trūkums, rinīts |
| Ļoti reti | intersticiāla plaušu slimība ³ | | |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i> | | | |
| Bieži | | | izmaiņas resnās zarnas darbībā (ieskaitot caureju un aizcietējumu) |

| | | | |
|--|---|--|---|
| Retāk | sāpes vēderā, caureja slikta dūša | meteorisms | |
| Reti | vemšana smaganu hipertrofija, dispepsija, sausums mutē | nepatīkama sajūta vēderā | |
| Ļoti reti | | | pankreatīts, gastrīts |
| <i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Reti | | aknu darbības izmaiņas, aknu bojājums ² | |
| Ļoti reti | | | hepatīts, dzelte, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (pārsvarā saistīta ar holestāzi) |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i> | | | |
| Retāk | nieze | hiperhidroze | alopēcija, apsārtums, ādas izbalēšana, hiperhidroze |
| Reti | ekzēma, eritēma, izsitumi | angioedēma (letāla), zāļu izraisīti izsitumi, toksiski ādas izsitumi, nātrene | |
| Ļoti reti | | | angioedēma, <i>erythema multiforme</i> , nātrene, eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, fotosensibilizācija |
| Nav zināmi | | | toksiska epidermas nekrolīze |
| <i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i> | | | |
| Bieži | | | potīšu pietūkums |
| Retāk | artralģija, muskuļu spazmas (krampji kājās), mialģija | | |
| Reti | sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs (sāpes kājās) | cīpslu sāpes (tendinītam līdzīgi simptomi) | |

| <i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i> | | | |
|--|--|---|---|
| Retāk | | nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja | niktūrija, bieža urinēšana |
| Reti | niktūrija | | |
| <i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i> | | | |
| Retāk | erektilā disfunkcija | | ginekomastija |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> | | | |
| Bieži | perifēra tūska | | |
| Retāk | astēnija, sāpes krūtīs, nespēks, tūska | gripai līdzīga slimība | sāpes |
| Reti | nespēks | | |
| <i>Izmeklējumi</i> | | | |
| Retāk | palielināts aknu enzīmu līmenis | paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs | ķermeņa masas pieaugums, ķermeņa masas samazinājums |
| Reti | palielināts urīnskābes līmenis asinīs | paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, samazināts hemoglobīna līmenis | |

¹: blakusparādībai var būt gadījuma raksturs vai saistība ar vēl nezināmu mehānismu.

²: visbiežāk patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi novēroti pēc- mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šīs blakusparādības.

³: pēcreģistrācijas periodā, lietojot telmisartānu, ziņots par intersticiālās plaušu slimības gadījumiem (pārsvārā intersticiālo pneimoniju un eozinofilo pneimoniju).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Paredzams, ka pārdozēšanas pazīmes un simptomi atbildīs pastiprinātai farmakoloģiskai iedarbībai. Paredzams, ka izteiktākās telmisartāna pārdozēšanas izpausmes būs hipotensija un tahikardija; ziņots arī par bradikardiju, reiboni, palielinātu kreatinīna līmeni serumā un akūtu nieru mazspēju. Amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteiktu un, iespējams, ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz pat šokam ar letālu iznākumu.

Ārstēšana

Pacients rūpīgi jāuzrauga, un ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai. Ārstēšana ir atkarīga no laika kopš zāļu ieņemšanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas

izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Aktivētā ogle var būt noderīgs ārstēšanas līdzeklis gan telmisartāna, gan amlodipīna pārdozēšanas gadījumā.

Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna līmenis serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus ar paceltām kājām, ātri ievadot sāls un šķidrums aizstājējzāles. Jāsāk atbalstoša ārstēšana. Kalcija kanālu blokādes novēršanai labvēlīga var būt kalcija glikonāta intravenoza ievade.

Dažos gadījumos var palīdzēt kuņģa skalošana. Veseliem brīvprātīgajiem tika novērots, ka aktivētās ogles lietošana 2 stundu laikā pēc 10 mg amlodipīna lietošanas samazina amlodipīna uzsūkšanās ātrumu.

Telmisartānu un amlodipīnu nevar izvadīt ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles, kas darbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB) un kalcija kanālu blokatori; ATĶ kods: C09DB04.

Twynsta sastāvā ir divas antihipertensīvās vielas ar komplementāru darbības mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: angiotenzīna II receptoru antagonists telmisartāns un dihidropiridīnu tipa kalcija kanālu blokators amlodipīns.

Šo vielu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīvā iedarbība, pazeminot asinsspiedienu izteiktāk nekā katra atsevišķa sastāvdaļa.

Lietojot Twynsta vienu reizi dienā, asinsspiediens visā 24 stundu terapeitiskās devas darbības diapazonā pazeminās efektīvi un stabili.

Telmisartāns

Telmisartāns ir pēc iekšķīgas lietošanas aktīvs un specifisks angiotenzīna II receptoru (AT₁ tipa) antagonists. Telmisartāns ar ļoti augstu afinitāti izspiež angiotenzīnu II no tā saistīšanās vietas pie AT₁ receptoru paveida, kas nodrošina zināmo angiotenzīna II iedarbību. Telmisartānam nepiemīt daļēja agonistiska iedarbība uz AT₁ receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās pie AT₁ receptoriem.

Saistīšanās ir ilgstoša. Telmisartānam nepiemīt afinitāte pret citiem receptoriem, tostarp AT₂ un citiem mazāk aprakstītiem AT receptoriem. Šo receptoru funkcionālā loma nav zināma, tāpat nav zināms, kāda ietekme ir to iespējamai pārmērīgai stimulācijai ar angiotenzīnu II, kura līmeni palielina telmisartāns. Telmisartāns pazemina aldosterona līmeni plazmā. Telmisartāns nedomā cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns nedomā angiotenzīnu konvertējošo enzīmu (kinināzi II) – enzīmu, kas sadala arī bradikinīnu. Tādēļ nav paredzams, ka tas pastiprinās bradikardīna mediētas blakusparādības.

Cilvēkiem telmisartāna 80 mg deva gandrīz pilnībā nomā angiotenzīna II izraisītu asinsspiediena paaugstināšanos. Šī nomācošā ietekme saglabājas 24 stundas un ir izmērāma līdz 48 stundām ilgi.

Pēc pirmās telmisartāna devas antihipertensīvā ietekme kļūst redzama pakāpeniski 3 stundu laikā. Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās parasti tiek sasniegta 4-8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas un saglabājas ilgstošas terapijas laikā.

Antihipertensīvā ietekme saglabājas stabila 24 stundas pēc devas ieņemšanas un ietver pēdējās 4 stundas pirms nākamās devas lietošanas, ko apliecina ambulatoriski asinsspiediena mērījumi. To apstiprina arī minimālās un maksimālās koncentrācijas attiecība, kas pastāvīgi ir virs 80 % pēc 40 un 80 mg telmisartāna devu lietošanas placebo kontrolētos klīniskos pētījumos. Redzama tendence, kas liecina par devas saistību ar laiku līdz sākotnējā sistoliskā asinsspiediena atjaunošanās brīdim. No šāda viedokļa dati par diastolisko asinsspiedienu nav viennozīmīgi.

Pacientiem ar hipertensiju telmisartāns pazemina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, neietekmējot pulsa ātrumu. Vēl jānosaka, kāda loma hipotensīvā iedarbībā ir zāļu diurētiskai un nātrijurētiskai ietekmei. Telmisartāna antihipertensīvā efektivitāte ir līdzīga kā citu grupu

antihipertensīviem līdzekļiem (pierādīts klīniskos pētījumos, kuros telmisartāns salīdzināts ar amlodipīnu, atenololu, enalaprilu, hidrohlortiazīdu un lisinoprilu).

Pēc pēkšņas ārstēšanas pārtraukšanas ar telmisartānu asinsspiediens vairāku dienu laikā pakāpeniski atjaunojas līmenī, kāds bija pirms ārstēšanas bez norādēm par atsitienu hipertensiju.

Sausa klepus sastopamība ar telmisartānu ārstētiem pacientiem bija nozīmīgi mazāka nekā pacientiem, kas saņēma angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitorus klīniskos pētījumos, kuros tieši salīdzināti abi antihipertensīvie līdzekļi.

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju. Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

Amlodipīns

Amlodipīns ir dihidropiridīna grupas kalcija jonu ieplūdes inhibitors (lēno kanālu blokators jeb kalcija jonu antagonists) un nomāc kalcija jonu transmembrānas ieplūdi sirds un asinsvadu gladās muskulatūras šūnās. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša atslābinoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, kas izraisa perifērās asinsvadu pretestības mazināšanos un asinsspiediena pazemināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan pie dihidropiridīna, gan ne-dihidropiridīna saistīšanās vietām. Amlodipīns ir relatīvi selektīvs pret asinsvadiem ar izteiktāku ietekmi uz gladās muskulatūras šūnām nekā uz sirds muskuļu šūnām.

Pacientiem ar hipertensiju vienu reizi dienā lietota deva nodrošina klīniski nozīmīgu asinsspiediena pazemināšanos gan guļus, gan stāvus visā 24 stundu periodā. Lēnā darbības sākuma dēļ akūta hipotensija nav amlodipīna lietošanai raksturīga ietekme.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību amlodipīna terapeitiskās devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārā filtrācijas ātruma palielināšanos un efektīvu plazmas plūsmu nierēs, nemainoties filtrācijas frakcijai vai proteinūrijai.

Amlodipīna lietošana nav bijusi saistīta ar nelabvēlīgu metabolisku ietekmi vai lipīdu līmeņa pārmaiņām plazmā un tas ir piemērots pacientiem ar astmu, cukura diabētu un podagru.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Hemodinamiskos pētījumos un uz fizisku slodzi balstītos kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar II-IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas pierādīts, ka amlodipīns neizraisīja klīnisku pasliktināšanos, vērtējot slodzes panesamību, kreisā kambara izsviedes frakciju un klīniskos simptomus.

Placebo kontrolēta pētījumā (PRAISE), kura mērķis bija novērtēt pacientus ar III-IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas, kas saņem digoksīnu, diurētiskos līdzekļus un AKE inhibitorus, pierādīja, ka amlodipīns nepalielina mirstības no sirds mazspējas vai mirstības un saslimstības risku ar sirds mazspēju.

Novērošanas rakstura ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas bez klīniskiem simptomiem vai objektīvām atradnēm, kas liecina par išēmisku pamatslimību, kuri saņem stabilas AKE inhibitoru, sirds glikozīdu un diurētisko līdzekļu devas, amlodipīns neietekmēja kopējo kardiovaskulāro mirstību. Šajā pašā populācijā amlodipīna lietošana bija saistīta ar biežākiem ziņojumiem par plaušu tūsku.

Telmisartāns/amlodipīns

8 nedēļu daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā paralēlu grupu faktoriāla plānojumā 1461 pacientam ar vieglu līdz smagu hipertensiju (vidējais diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 95 un ≤ 119 mmHg), ārstēšana ar katru Twynsta kombinācijas devu izraisīja nozīmīgi lielāku diastoliskā un sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos un biežāk nodrošināja kontroli nekā atbilstošās monoterapijas sastāvdaļas.

Twynsta terapeitisko devu diapazonā konstatēja no devas atkarīgu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) un $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg). Diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos līdz <90 mmHg sasniedz attiecīgi 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % pacientu. Vērtības ir pielāgotas sākotnējam mērījumam un valstij.

Izteiktāko antihipertensīvo ietekmi sasniedza 2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākšanas.

1050 pacientu ar mērenu vai smagu hipertensiju (DAS ≥ 100 mmHg) apakšgrupā 32,7 – 51,8 % uz monoterapiju ar telmisartānu vai amlodipīnu reaģēja pietiekami. Novērotās vidējās sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pārmaiņas, lietojot 5 mg amlodipīna saturošu kombinētu terapiju ($-22,2/-17,2$ mmHg, lietojot 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg, lietojot 80 mg/5 mg), bija līdzīgas vai izteiktākas nekā lietojot 10 mg amlodipīna ($-21,0/-17,6$ mmHg) un nozīmīgi retāk izraisīja tūsku (1,4 %, lietojot 40 mg/5 mg; 0,5 %, lietojot 80 mg/5 mg; 17,6 %, lietojot 10 mg amlodipīna).

Automātiska ambulatora asinsspiediena uzraudzība (*Automated ambulatory blood pressure monitoring*; ABPM), ko veica 562 pacientiem, apstiprināja klīnikā novērotos sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanās rezultātus stabili visā 24 stundu lietošanas periodā.

Turpmākā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā kopumā 1097 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot 5 mg amlodipīna, saņēma Twynsta (40 mg/5 mg vai 80 mg/5 mg) vai tikai amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). Pēc 8 ārstēšanas nedēļām katra no kombinācijām labāk nekā amlodipīna monoterapijas devas pazemināja sistolisko un diastolisko asinsspiedienu ($-13,6/-9,4$ mmHg, $-15,0/-10,6$ mmHg, lietojot 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar $-6,2/-5,7$ mmHg, $-11,1/-8,0$ mmHg, lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna) un arī diastoliskais asinsspiediens tika kontrolēts biežāk nekā lietojot attiecīgo monoterapiju (56,7 %, 63,8 %, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar 42 %, 56,7 %, lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna). Lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, tūska radās nozīmīgi retāk nekā lietojot 10 mg amlodipīna (attiecīgi 4,4 % salīdzinājumā ar 24,9 %).

Citā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā kopumā 947 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot 10 mg amlodipīna, saņēma Twynsta (40 mg/10 mg vai 80 mg/10 mg) vai tikai amlodipīnu (10 mg). Pēc 8 ārstēšanas nedēļām katra no kombinācijām statistiski nozīmīgi labāk nekā amlodipīna monoterapija pazemināja diastolisko un sistolisko asinsspiedienu (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar -7,4/-6,5 mmHg, lietojot 10 mg amlodipīna) un biežāk tika panākta diastoliskā asinsspiediena normalizēšanās nekā lietojot monoterapiju (63,7 %, 66,5 %, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar 51,1 %, lietojot 10 mg amlodipīna).

Divos atbilstošos atklātos ilgtermiņa novērojumos, kas veikti vēl 6 mēnešus, Twynsta ietekme pētījuma periodā saglabājās. Turklāt tika pierādīts, ka dažiem pacientiem, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts ar Twynsta 40 mg/10 mg, palielinot Twynsta devu līdz 80 mg/10 mg, novēroja papildu asinsspiediena pazemināšanos.

Kopējā nevēlamo blakusparādību sastopamība, lietojot Twynsta klīnisko pētījumu programmā bija neliela – tikai 12,7 % pacientu ārstēšanas laikā radās nevēlamās blakusparādības. Biežākās nevēlamās blakusparādības bija perifēra tūska un reibonis, skatīt arī 4.8. apakšpunktu. Ziņotās nevēlamās blakusparādības atbilda tām, kādas bija paredzamas, ņemot vērā telmisartāna un amlodipīna drošuma īpašības. Jaunas vai smagākas nevēlamās blakusparādības nenovēroja. Ar tūsku saistītie traucējumi (perifēra tūska, ģeneralizēta tūska un tūska) pacientiem, kuri saņēma Twynsta, radās nozīmīgi retāk nekā pacientiem, kuri saņēma 10 mg amlodipīna. Faktoriāla plānojuma pētījumā tūskas biežums bija 1,3 %, lietojot Twynsta 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, 8,8 %, lietojot Twynsta 40 mg/10 mg un 80 mg/10 mg un 18,4 %, lietojot 10 mg amlodipīna. Pacientiem, kuri stāvokli neizdevās kontrolēt ar 5 mg amlodipīna, tūskas biežums bija 4,4 %, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, un 24,9 %, lietojot 10 mg amlodipīna.

Twynsta antihipertensīvā iedarbība bija līdzīga pacientiem, kuri slimo ar cukura diabētu, un pacientiem, kuri neslimo ar cukura diabētu, kā arī neatkarīgi no vecuma un dzimuma.

Twynsta ir pētīts vienīgi hipertensijas ārstēšanai. Telmisartāns ir pētīts lielā iznākuma pētījumā 25 620 pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku (ONTARGET). Amlodipīns ir pētīts pacientiem ar hronisku stabilu stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski dokumentētu koronāro artēriju slimību.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Twynsta visās pediātriskās populācijas apakšgrupās hipertensijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fiksētas devas kombinācijas farmakokinētika

Twynsta uzsūkšanās ātrums un apjoms ir līdzvērtīgs telmisartāna un amlodipīna biopieejamībai, lietojot tos atsevišķu tablešu veidā.

Uzsūkšanās

Telmisartāna uzsūkšanās notiek ātri, lai gan daudzums, kas uzsūcas, ir dažāds. Telmisartāna vidējā absolūtā biopieejamība ir aptuveni 50 %. Lietojot telmisartānu kopā ar uzturu, telmisartāna laukuma zem plazmas koncentrācija laika līknes ($AUC_{0-\infty}$) ir robežās no aptuveni 6 % (40 mg devai) līdz aptuveni 19 % (160 mg devai). Trīs stundas pēc lietošanas koncentrācija plazmā ir līdzīga neatkarīgi no tā, vai telmisartāns tiek lietots tukšā dūšā vai ēšanas laikā.

Pēc terapeitisku devu iekšķīgas lietošanas amlodipīns uzsūcas labi, maksimālā koncentrācija asinīs tiek sasniegta 6-12 stundas pēc devas lietošanas. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64-80 %. Uzturs neietekmē amlodipīna biopieejamību.

Izkliede

Telmisartāns lielākoties ir saistīts ar plazmas olbaltumvielām (>99,5 %), galvenokārt ar albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu. Vidējais šķīstamais izklijes tilpums līdzsvara apstākļos (V_{dss}) ir aptuveni 500 l.

Amlodipīna izklijes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka hipertensijas slimniekiem aptuveni 97,5 % cirkulējošā amlodipīna ir saistīti ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Telmisartāns metabolizējas, pamatsavienojumam konjugējoties ar glikuronīdu. Konjugātam farmakoloģiska aktivitāte nav pierādīta.

Amlodipīns plaši (aptuveni 90 %) metabolizējas aknās par neaktīviem metabolītiem.

Eliminācija

Telmisartānam ir raksturīga bieksponeciāla samazināšanās farmakokinētika ar terminālo eliminācijas pusperiodu > 20 stundas. Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un mazākā mērā laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC) palielinās neproporcionāli devai. Nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu ieteicamā devā lietota telmisartāna uzkrāšanos. Koncentrācija plazmā sievietēm bija augstāka nekā vīriešiem, kas būtiski neietekmēja efektivitāti.

Pēc iekšķīgas (un intravenozas) lietošanas telmisartāns gandrīz pilnībā izdalās ar izkārnījumiem, galvenokārt nemainīta savienojuma veidā. Kumulatīvā izdalīšanās ar urīnu ir < 1 % devas. Kopējais plazmas klīrenss ($Cl_{toDivos\ t}$) ir augsts (aptuveni 1000 ml/min), salīdzinot ar asins plūsmu aknās (aptuveni 1500 ml/min).

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, ar terminālo eliminācijas pusperiodu aptuveni 30-50 stundas, kas atbilst lietošanai vienu reizi dienā. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc nepārtrauktas preparāta lietošanas 7-8 dienas. Desmit procenti oriģinālā amlodipīna un 60 % amlodipīna metabolītu izdalās ar urīnu.

Linearitāte/nelinearitāte

Nav paredzams, ka nelielais telmisartāna AUC samazinājums izraisīs terapeitiskās efektivitātes mazināšanos. Lineāra saistība starp devām un koncentrāciju plazmā nepastāv. C_{max} un mazākā mērā AUC, lietojot par 40 mg lielāku devu, palielinās neproporcionāli.

Amlodipīnam piemīt lineāra farmakokinētika.

Pediātriskā populācija (līdz 18 gadu vecumam)

Farmakokinētikas dati pediātriskai populācijai nav pieejami.

Dzimums

Novēroja atšķirīgu telmisartāna koncentrāciju plazmā, sievietēm C_{max} un AUC bija aptuveni attiecīgi 3 un 2 reizes lielāki nekā vīriešiem.

Gados vecāki pacienti

Telmisartāna farmakokinētika jaunākiem un gados vecākiem pacientiem neatšķiras.

Laiks līdz amlodipīna maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā gados vecākiem un jaunākiem pacientiem ir līdzīgs. Gados vecākiem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence mazināties, kā rezultātā palielinās AUC un eliminācijas pusperiods.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem novēroja telmisartāna koncentrācijas divkāršošanos plazmā. Taču pacientiem ar nieru mazspēju, kam veic dialīzi, novēroja zemāku koncentrāciju plazmā. Telmisartāns pacientiem ar nieru mazspēju izteikti saistās ar plazmas proteīniem un to nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību. Pacientiem ar nieru darbības

traucējumiem eliminācijas pusperiods nemainās. Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku būtiski neietekmē.

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījumos pacientiem ar aknu darbības traucējumiem konstatēta absolūtās telmisartāna biopieejamības palielināšanās par gandrīz 100 %. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem telmisartāna eliminācijas pusperiods nemainās. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klirens, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40-60 %.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tā kā telmisartāna un amlodipīna neklīniskās toksicitātes īpašības nepārklājas, lietojot kombināciju, toksicitātes pastiprināšanās nav gaidāma. To apstiprināja subhroniskā (13 nedēļu) toksikoloģijas pētījumā ar žurkām, kurām pārbaudīja šādas telmisartāna un amlodipīna devas: 3,2/0,8, 10/2,5 un 40/10 mg/kg.

Tālāk sniegti preklīniskie dati, kas pieejami šīs fiksētās devas kombinācijas sastāvdaļām.

Telmisartāns

Preklīniskajos drošuma pētījumos devas, kas rada klīniskai terapeitiskai iedarbībai līdzīgu iedarbību, samazināja sarkano asins šūnu raksturlielumus (eritrocīti, hemoglobīns, hematokrits), nieru hemodinamikas pārmaiņas (palielināts atlieku slāpekļa un kreatinīna līmenis asinīs), kā arī kālija līmeņa palielināšanos serumā normotensīviem dzīvniekiem. Suņiem novēroja nieru kanāliņu paplašināšanos un atrofiju. Žurkām un suņiem novēroja arī kuņģa gļotādas bojājumu (erozijas, čūlas vai iekaisumu). Šīs farmakoloģiski noteiktās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas preklīniskos pētījumos gan angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, gan angiotenzīna II receptoru antagonistiem, varēja novērst, perorāli lietojot sāls papildterapiju.

Abām sugām novēroja palielinātu renīna aktivitāti plazmā un nieru jukstaglomerulāro šūnu hipertrofiju/hiperplāziju. Šīs pārmaiņas, arī angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupai un citiem angiotenzīna II receptoru antagonistiem raksturīga ietekme, šķiet, nav klīniski nozīmīga. Nav tiešu teratogēniskas iedarbības pierādījumu, tomēr, pēc telmisartāna toksiskas devas lietošanas tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz pēcnācēju attīstību pēc dzimšanas, piemēram, mazāka ķermeņa masa, aizkavēta acu atvēršanās un lielāka mirstība.

Nav pierādījumu par mutagēnisku un nozīmīgu klastogēnisku ietekmi *in vitro* pētījumos un par kancerogenitāti žurkām un pelēm.

Amlodipīns

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvie pētījumi ar žurkām un pelēm ir uzrādījuši aizkavētu dzemdību datumu, paildzinātas dzemdības un samazinātu mazuļu dzīvildzi, lietojot aptuveni 50 reizes lielāku devu par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu, balstoties uz aprēķinu mg/kg.

Ietekme uz fertilitāti

Ietekmi uz auglību žurkām, kuras iekšķīgi ārstēja ar amlodipīna maleātu (tēviņus 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās), lietojot devas līdz 10 mg amlodipīna/kg dienā (aptuveni 8 reizes* lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu 10 mg dienā, nosakot mg/m² veidā), nekonstatēja. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti ar amlodipīna besilātu 30 dienas ar devu, kas bija salīdzināma ar cilvēka devu, balstoties uz aprēķinu mg/kg, tika konstatēts samazināts folikulus stimulējošā hormona un testosterona līmenis plazmā, kā arī spermas blīvuma samazināšanās un mazāks nobriedušo spermatīdu un *Sertoli* šūnu skaits.

Kancerogenitāte, mutagēnēze

Žurkām un pelēm, kas tika ārstētas ar uzturam pievienotu amlodipīnu divus gadus, koncentrācijās, kas nodrošina dienas devu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg dienā, kancerogenitātes pazīmes netika novērotas. Visaugstākā deva (pelēm deva, kas līdzīga maksimālajai klīniski ieteicamajai devai 10 mg, balstoties

uz aprēķinu mg/m², un žurkām divreiz* lielāka deva) bija tuvu maksimālajai panesamajai devai pelēm, bet ne žurkām.
Mutagenitātes pētījumos netika konstatēta ar zālēm saistīta ietekme ne gēnu, ne hromosomu līmenī.

*Pamatojoties uz pacienta masu 50 kg

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Briljanzilais FCF (E133)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Magnija stearāts
Kukurūzas ciete
Meglumīns
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K25
Preželatinizēta ciete (pagatavota no kukurūzas cietes)
Nātrija hidroksīds
Sorbīts (E420)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.
Tabletes drīkst izņemt no blistera tikai pirms pašas lietošanas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri (PA/Al/PVH/Al) kastītē pa 14, 28, 56, 98 tabletēm vai alumīnija/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā (PA/Al/PVH/Al) kastītē pa 30 x 1, 90 x 1 tabletei un saliktos iepakojumos pa 360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 7. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 20. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 80 mg/5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna (*telmisartan*) un 5 mg amlodipīna (*amlodipine*) (amlodipīna besilāta veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:
katra tablete satur 337,28 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Zila un balta ovālas formas, aptuveni 16 mm gara divslāņu tablete ar iegravētu produkta kodu A3 un uzņēmuma logo uz baltā slāņa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana pieaugušajiem.

Papildterapija

Twynsta 80 mg/5 mg ir paredzēta lietošanai pieaugušajiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts, lietojot Twynsta 40 mg/5 mg.

Aizstājterapija

Pieauguši pacienti, kuri lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā var lietot Twynsta, kas satur tādas pašas sastāvdaļu devas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Šo zāļu ieteicamā deva ir viena tablete dienā.

Maksimālā ieteicamā deva ir viena 80 mg telmisartāna/10 mg amlodipīna tablete dienā. Šīs zāles paredzētas ilgstošai ārstēšanai.

Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama sakarā ar iespējamu biopieejamības paaugstināšanos dažiem pacientiem, kas var palielināt asinsspiediena pazeminošo efektu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Papildterapija

Twynsta 80 mg/5 mg var lietot pacientiem, kuriem asinsspiediens netiek pietiekami kontrolēts, lietojot Twynsta 40 mg/5 mg.

Pirms terapijas nomaiņas uz fiksētas devas kombināciju ir ieteicama atsevišķu komponentu (telmisartāna un amlodipīna) individuālu devu titrēšana. Ja tas ir klīniski pieņemams, var apsvērt tiešu monoterapijas aizstāšanu ar fiksētu kombināciju.

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar 10 mg amlodipīna un kuriem rodas kādas devu ierobežojošas blakusparādības, piemēram, tūska, terapiju var nomainīt uz Twynsta 40 mg/5 mg vienu reizi dienā, samazinot amlodipīna devu, bet nesamazinot kopējo paredzamo antihipertensīvo atbildes reakciju.

Aizstājterapija

Pacienti, kuri lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā vienu reizi dienā var lietot Twynsta tabletes, kas satur tādas pašas atsevišķo vielu devas vienā tabletē.

Gados vecāki pacienti (> 65 gadiem)

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Par ļoti veciem pacientiem ir pieejams maz informācijas.

Gados vecākiem pacientiem ieteicams lietot normālu amlodipīna devu shēmu, bet devas palielināšana jāveic, ievērojot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pieredze pacientiem ar smagu nieru darbības mazspēju vai hemodialīzi ir ierobežota. Šādiem pacientiem, lietojot telmisartānu/amlodipīnu, ieteicams ievērot piesardzību, jo amlodipīnu un telmisartānu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Twynsta ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem telmisartānu/amlodipīnu jālieto piesardzīgi. Telmisartāna deva nedrīkst pārsniegt 40 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Telmisartāna/amlodipīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Twynsta var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Twynsta ieteicams lietot, uzdzerot šķidrumu.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām, dihidropiridīna atvasinājumiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Žultsceļu nosprostošanās un smagiem aknu darbības traucējumiem.
- Šoks (arī kardiogēns šoks).
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) telmisartāna/amlodipīna lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Grūtniecība

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošanu nedrīkst sākt grūtniecības laikā. Izņemot gadījumus, kad angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošanas turpināšana tiek uzskatīta par neizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīvu antihipertensīvu līdzekli, kam ir pierādītas drošības īpašības, lietojot grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva ārstēšana (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Telmisartāns tiek izvadīts galvenokārt ar žulti. Pacienti ar žultsceļu nosprostojumu vai aknu mazspēju var būt samazināts klīrenss.

Amlodipīna eliminācijas pusperiods ir pagarināts, un AUC vērtības ir lielākas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem; ieteicamās devas nav noteiktas. Tādēļ amlodipīna lietošana jāuzsāk ar mazāko pieejamo devu un jāievēro piesardzība gan sākotnējās terapijas, gan devas palielināšanas laikā. Tādēļ šiem pacientiem telmisartānu/amlodipīnu jālieto piesardzīgi.

Renovaskulāra hipertensija

Ārstējot pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenozi ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu (RAAS), ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Lietojot telmisartānu/amlodipīnu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par telmisartāna/amlodipīna lietošanu pacientiem, kuriem nesekmīga veikta nieru transplantācija. Telmisartānu un amlodipīnu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību.

Intravaskulāra hipovolēmija

Simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas lietošanas, var rasties pacientiem, kuriem ir cirkulējošā intravaskulāra šķidrums tilpuma un/vai nātrija samazināšanās, piemēram, spēcīgas diurētiskās terapijas, samazināta sāls patēriņa uzturā, caurejas vai vemšanas dēļ. Šie traucējumi jānovērš pirms telmisartāna lietošanas. Ja, lietojot telmisartānu/amlodipīnu rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus un, ja nepieciešams, intravenozā infūzijā jāievada fizioloģiskais šķīdums. Ārstēšanu var turpināt, kad asinsspiediens ir stabilizējies.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Citi stāvokļi, kas stimulē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu

Pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir atkarīga galvenokārt no renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru slimību, arī nieru artēriju stenozi), ārstēšana ar tādām zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, ir bijusi saistīta ar akūtu hipotensiju, hiperazotēmiju, oligūriju vai retos gadījumos ar akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Primārs aldosteronisms

Pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nav atbildes reakcijas uz antihipertensīvām zālēm, kas darbojas, nomācot renīna-angiotenzīna sistēmu. Tādēļ telmisartāna lietošana nav ieteicama.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem ir aortas atveres vai mitrāla vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Nestabila stenokardija, akūts miokarda infarkts

Nav datu, kas atbalstītu telmisartāna/amlodipīna lietošanu nestabilas stenokardijas gadījumā un miokarda infarkta laikā vai vienu mēnesi pēc tā.

Pacienti ar sirds mazspēju

Ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā pacientiem ar smagu sirds mazspēju (NYHA III un IV funkcionālā klase) ziņots par lielāku plaušu tūskas sastopamību amlodipīna grupā, salīdzinot ar placebo grupu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ pacienti ar sirds mazspēju jāārstē piesardzīgi. Kalcija kanālu blokatori, ieskaitot amlodipīnu, jālieto piesardzīgi pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie var paaugstināt kardiovaskulāro notikumu un mirstības risku nākotnē.

Cukura diabēta pacienti, kuri tiek ārstēti ar insulīnu vai antidiabētiskām zālēm

Šiem pacientiem telmisartāna lietošanas laikā var rasties hipoglikēmija. Tādēļ šiem pacientiem būtu apsverama atbilstoša glikozes līmeņa asinīs monitorēšana; insulīna un antidiabētisko zāļu devas pielāgošana var būt nepieciešama.

Hiperkaliēmija

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošana var izraisīt hiperkaliēmiju. Hiperkaliēmija var būt letāla gados vecākiem cilvēkiem, pacientiem ar nieru mazspēju, diabēta slimniekiem, pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni, un/vai pacientiem ar interkurentiem notikumiem.

Pirms apsvērt vienlaicīgu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, jānovērtē ieguvuma un riska attiecība.

Galvenie hiperkaliēmijas riska faktori, kas jāņem vērā, ir šādi:

- cukura diabēts, nieru darbības traucējumi, vecums (> 70 gadi);
- kombinācija ar vienu vai vairākām zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, un/vai kāliju saturošiem līdzekļiem. Zāles vai zāļu grupas, kas var izraisīt hiperkaliēmiju, ir kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti, nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, arī selektīvie COX-2 inhibitori), heparīns, imūnsupresanti (ciklosporīns vai takrolīms) un trimetoprims;
- interkurenti notikumi, īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metaboliskā acidoze, nieru darbības pasliktināšanās, pēkšņa nieru stāvokļa pasliktināšanās (piemēram, infekcijas slimības), šūnu sabrukšana (piemēram, akūta ekstremitātes išēmija, rabdomiolīze, plaša trauma).

Šiem pacientiem stingri jākontrolē kālija līmenis serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem amlodipīna deva jāpalielina, ievērojot piesardzību (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Sorbīts

Šīs zāles satur 337,28 mg sorbīta katrā tabletē.

Sorbīts ir fruktozes avots. Twynsta nav ieteicams lietot pacientiem ar iedzimtu fruktozes nepanesību.

Nātrijs

Katra tablete satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tā ir “nātriju nesaturoša”.

Citi brīdinājumi

Tāpat kā lietojot citas antihipertensīvas zāles, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskos pētījumos mijiedarbība starp abām šīs fiksētās devas kombinācijas sastāvdaļām nav novērota.

Ar kombināciju saistīta mijiedarbība

Zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Jāņem vērā vienlaicīgas lietošanas gadījumā

Citas antihipertensīvas zāles

Telmisartāna/amlodipīna asinsspiedienu pazeminošo ietekmi var pastiprināt citu antihipertensīvo līdzekļu vienlaicīga lietošana.

Zāles, kas var pazemināt asinsspiedienu

Ņemot vērā farmakoloģiskās īpašības, paredzams, ka šādas zāles var pastiprināt visu antihipertensīvo līdzekļu, arī šo zāļu, hipotensīvo iedarbību, piemēram, baklofēns, amifostīns, neiroleptiskie līdzekļi vai antidepresanti. Turklāt alkohols var pastiprināt ortostatisko hipotensiju.

Kortikosteroīdi (sistēmiski)

Antihipertensīvās ietekmes pavājināšanās.

Ar telmisartānu saistīta mijiedarbība

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi vai kāliju saturoši līdzekļi

Angiotenzīna II receptoru antagonisti, piemēram, telmisartāns, vājina diurētisko līdzekļu izraisīto kālija zudumu. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, piemēram, spirinolaktons, eplerenons, trimaterēns vai amilorīds, kāliju saturoši līdzekļi vai kāliju saturoši sāls aizstājēji var izraisīt nozīmīgu kālija līmeņa paaugstināšanos serumā. Ja indicēta vienlaicīga lietošana dokumentētas hipokaliēmijas dēļ, tie jālieto piesardzīgi un bieži kontrolējot kālija līmeni serumā.

Litijs

Lietojoš lietija preparātus vienlaicīgi ar angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonistiem, arī telmisartānu, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas paaugstināšanos serumā un toksicitātes palielināšanos. Ja šādas kombinācijas lietošana ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi uzraudzīt litija līmeni serumā.

Citas antihipertensīvas zāles ar renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) darbību

Klīnisko pētījumu dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

NPL (t.i., acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās, COX-2 inhibitori un neselektīvie NPL) var vājināt angiotenzīna II receptoru antagonistu antihipertensīvo iedarbību.

Dažiem pacientiem ar traucētu nieru darbību (piemēram, dehidratētiem vai gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem), angiotenzīna II receptoru antagonistu un zāļu, kas nomāc ciklooksigenāzi, vienlaicīga lietošana var izraisīt turpmāku nieru darbības pasliktināšanos, arī akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ šī kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pacientiem jānodrošina atbilstoša hidratācija un jāapsver nieru darbības uzraudzība pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

Ramiprils

Vienā pētījumā telmisartāna un ramiprila vienlaicīga lietošana izraisīja ramiprila un ramiprilāta AUC_{0-24} un C_{max} palielināšanos 2,5 reizes. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Vienlaicīga lietošana, kam jāpievērš uzmanība

Digoksīns

Telmisartāna un digoksīna vienlaicīgas lietošanas laikā tika novērots digoksīna maksimālās (49 %) un minimālās (20 %) plazmas koncentrācijas vidējs pieaugums. Uzsākot, pielāgojot un pārtraucot telmisartāna lietošanu, jākontrolē digoksīna līmenis, lai to noturētu terapeitiskā diapazonā.

Ar amlodipīnu saistīta mijiedarbība

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

CYP3A4 inhibitori

Lietojot amlodipīnu vienlaicīgi ar stipriem vai vidēji stipriem CYP3A4 inhibitoriem (proteāzes inhibitoriem, azola pretsēnīšu līdzekļiem, makrolīdiem, piemēram, eritromicīnu vai klaritromicīnu, verapamilu vai diltiazēmu), var tikt izraisīta nozīmīga amlodipīna iedarbības palielināšanās, kā rezultātā paaugstinās hipotensijas risks. Šo farmakokinētikas variāciju klīniskā izpausme var būt izteiktāka gados vecākiem pacientiem. Tādēļ var būt nepieciešama klīniskā uzraudzība un devas pielāgošana.

CYP3A4 induktori

Lietojot vienlaicīgi ar zināmiem CYP3A4 induktoriem, amlodipīna koncentrācija plazmā var būt atšķirīga. Tādēļ ir jākontrolē asinsspiediens un jāapsver devas pielāgošana gan vienlaicīgas zāļu lietošanas laikā, gan pēc tās, it īpaši spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas gadījumā (piemēram, rifamicīns, asinszāle (*hypericum perforatum*)).

Dantrolēns (infūzija)

Dzīvniekiem saistībā ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un intravenozas dantrolēna ievadīšanas tika novērota letāla kambara fibrilācija un kardiovaskulārs kolapss. Hiperkaliēmijas riska dēļ ieteicams izvairīties no kalcija kanālu blokatoru, piemēram, amlodipīna, vienlaicīgas lietošanas pacientiem, kuri ir uzņēmīgi pret ļaundabīgu hipertermiju, un ļaundabīgas hipertermijas ārstēšanā.

Greipfrūti un greipfrūtu sula

Vienlaicīga Twynsta un greipfrūta vai greipfrūtu sulas lietošana nav rekomendējama, jo tā biopieejamība dažiem pacientiem var palielināties un, līdz ar to, var palielināties asinsspiedienu pazeminošais efekts.

Kombinācijas, kam jāpievērš uzmanība

Takrolims

Lietojot vienlaicīgi ar amlodipīnu, pastāv takrolima līmeņa asinīs palielināšanās risks, tomēr šīs mijiedarbības farmakokinētiskais mehānisms nav pilnībā skaidrs. Lai izvairītos no takrolima toksicitātes, pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem amlodipīnu un takrolimu, jāveic takrolima līmeņa asinīs monitorēšana un takrolima devas pielāgošana, kad nepieciešams.

Ciklosporīni

Nav veikti ciklosporīna un amlodipīna mijiedarbības pētījumi veseliem brīvprātīgajiem vai citām pacientu grupām, izņemot pacientus pēc nieru transplantācijas, kuriem tika novērota ciklosporīna mainīgās minimālās koncentrācijas paaugstināšanās (vidēji 0%-40%). Jāapsver ciklosporīna līmeņa monitorēšana pacientiem pēc nieru transplantācijas, kuri lieto amlodipīnu, un ciklosporīna devas samazināšana, kad nepieciešams.

Rapamicīna mērķa receptora (mTOR) inhibitori

mTOR inhibitori, piemēram, sirolīms, temsirolīms un everolīms, ir CYP3A substrāti. Amlodipīns ir vājš CYP3A inhibitors. Vienlaicīgi lietojot mTOR inhibitorus, amlodipīns var palielināt mTOR inhibitoru iedarbību.

Simvastatīns

Vienlaicīga daudzkārtīgu amlodipīna 10 mg devu un 80 mg simvastatīna lietošana paaugstināja simvastatīna iedarbību līdz pat 77 %, salīdzinot ar simvastatīna monoterapiju. Tādēļ pacientiem, kuri lieto amlodipīnu, jāsamazina simvastatīna deva līdz 20 mg dienā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ir ierobežoti dati par telmisartāna/amlodipīna lietošanu grūtniecēm. Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar telmisartānu/amlodipīnu nav veikti.

Telmisartāns

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana pirmajā grūtniecības trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Telmisartāna pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Epidemioloģiskie pierādījumi par teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru iedarbība pirmajā grūtniecības trimestrī nav viennozīmīgi; tomēr nevar izslēgt nelielu riska palielināšanos. Lai gan nav pieejami kontrolēti epidemioloģiskie dati par angiotenzīna II receptoru antagonistu radīto risku, šai zāļu grupai var būt raksturīgs līdzīgs risks. Izņemot gadījumus, kad angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana tiek uzskatīta par neaizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīvu antihipertensīvu līdzekli, kam ir pierādītas drošības īpašības, lietojot grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva ārstēšana.

Zināms, ka angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas ietekme otrajā un trešajā trimestrī toksiski ietekmē cilvēka augli (pavājināta nieru darbība, oligohidramnijs, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanās) un jaundzimušo (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja angiotenzīna II receptoru antagonistu iedarbība bijusi no otrā grūtniecības trimestra, ieteicams ar ultraskaņu pārbaudīt nieru darbību un galvaskausu.

Rūpīgi jānovēro, vai zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras lietojušas angiotenzīna II receptoru antagonistus, nerodas hipotensija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Amlodipīns

Amlodipīna drošums, lietojot cilvēkiem grūtniecības laikā, nav pierādīts. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, lietojot lielās devās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Amlodipīns izdalās cilvēka pienā. Aprēķināts, ka deva, ko zīdains saņem no mātes, ir starpkvartiļu diapazonā 3–7 % un nepārsniedz 15 %. Amlodipīna ietekme uz zīdaiņiem nav zināma. Tā kā nav pieejama informācija par telmisartāna lietošanu barošanas ar krūti laikā, telmisartāna/amlodipīna lietošana nav ieteicama un vēlams izvēlēties alternatīvus ārstēšanas līdzekļus ar labāk noteiktām drošības īpašībām barošanas ar krūti laikā, īpaši barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaikus dzimušu zīdaiņi.

Fertilitāte

Nav pieejami kontrolētu klīnisko pētījumu dati ar fiksētas devas kombināciju vai individuālām sastāvdaļām.

Telmisartānam un amlodipīnam atsevišķi reproduktīvās toksicitātes pētījumi nav veikti.

Preklīniskajos telmisartāna pētījumos netika novērota ietekme uz sievietu vai vīriešu auglību.

Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar kalcija kanālu blokatoriem, ziņots par atgriezeniskām bioķīmiskām pārmaiņām spermatozoīdu galviņā. Klīniskie dati par amlodipīna iespējamo ietekmi uz auglību nav pietiekami. Vienā pētījumā ar žurkām tika novērota nevēlama ietekme uz tēviņu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Twynsta mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jānorāda, ka viņiem ārstēšanas laikā var rasties tādas nevēlamas blakusparādības kā ģībonis, miegainība, reibonis vai vertigo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, ieteicams ievērot piesardzību. Ja pacientiem rodas šādas blakusparādības, viņiem jāizvairās no iespējami bīstamu uzdevumu izpildes, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma datu apkopojums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ir reibonis un perifēra tūska. Reti var rasties nopietns ģībonis (retāk kā 1 no 1000 pacientiem).

Nevēlamās blakusparādības, par kurām iepriekš ziņots, lietojot kādu no atsevišķajām sastāvdaļām (telmisartānu vai amlodipīnu), var rasties arī lietojot Twynsta, pat ja tās nav novērotas klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā.

Tabulārs nevēlamo blakusparādību apkopojums

Twynsta drošumu un panesamību novērtēja piecos kontrolētos klīniskos pētījumos ar vairāk kā 3500 pacientiem, vairāk kā 2500 pacientu saņēma telmisartānu kombinācijā ar amlodipīnu.

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši sastopamības biežumam, izmantojot šādu klasifikāciju:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

| Orgānu sistēmu grupa | Twynsta | Telmisartāns | Amlodipīns |
|--|---|--|-----------------------------------|
| <i>Infekcijas un infestācijas</i> | | | |
| Retāk | | augšējo elpceļu infekcijas, arī faringīts un sinusīts, urīnceļu infekcija, arī cistīts | |
| Reti | cistīts | sepsis, arī ar letālu iznākumu ¹ | |
| <i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Retāk | | anēmija | |
| Reti | | trombocitopēnija, eozinofīlija | |
| Ļoti reti | | | leikocitopēnija, trombocitopēnija |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Reti | | paaugstināta jutība, anafilaktiska reakcija | |
| Ļoti reti | | | paaugstināta jutība |
| <i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i> | | | |
| Retāk | | hiperkaliēmija | |
| Reti | | hipoglikēmija (diabēta pacientiem) | |
| Ļoti reti | | | hiperglikēmija |
| <i>Psihiskie traucējumi</i> | | | |
| Retāk | | | garastāvokļa izmaiņas |
| Reti | depresija, trauksme, bezmiegs | | apjukums |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Bieži | reibonis | | |
| Retāk | miegainība, migrēna, galvassāpes, parestēzija | | |

| | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Reti | ģībonis, perifēra neiropātija, hipoestēzija, garšas sajūtas traucējumi, trīce | | |
| Ļoti reti | | | ekstrapiramidāls sindroms, hipertonija |
| <i>Acu bojājumi</i> | | | |
| Bieži | | | redzes traucējumi (ieskaitot diplopiju) |
| Retāk | | | redzes bojājumi |
| Reti | | redzes traucējumi | |
| <i>Ausu un labirinta bojājumi</i> | | | |
| Retāk | vertigo | | tinnīts |
| <i>Sirds funkcijas traucējumi</i> | | | |
| Retāk | bradikardija, sirdsklauves | | |
| Reti | | tahikardija | |
| Ļoti reti | | | miokarda infarkts, aritmija, ventrikulāra tahikardija, priekškambaru fibrillācija |
| <i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Retāk | hipotensija, ortostatiska hipotensija, pietvīkums | | |
| Ļoti reti | | | vaskulīts |
| <i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kuryja un videnes slimības</i> | | | |
| Retāk | klepus | elpas trūkums | elpas trūkums, rinīts |
| Ļoti reti | intersticiāla plaušu slimība ³ | | |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i> | | | |
| Bieži | | | izmaiņas resnās zarnas darbībā (ieskaitot caureju un aizcietējumu) |

| | | | |
|--|---|--|---|
| Retāk | sāpes vēderā, caureja slikta dūša | meteorisms | |
| Reti | vemšana smaganu hipertrofija, dispepsija, sausums mutē | nepatīkama sajūta vēderā | |
| Ļoti reti | | | pankreatīts, gastrīts |
| <i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Reti | | aknu darbības izmaiņas, aknu bojājums ² | |
| Ļoti reti | | | hepatīts, dzelte, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (pārsvarā saistīta ar holestāzi) |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i> | | | |
| Retāk | nieze | hiperhidroze | alopēcija, apsārtums, ādas izbalēšana, hiperhidroze |
| Reti | ekzēma, eritēma, izsitumi | angioedēma (letāla), zāļu izraisīti izsitumi, toksiski ādas izsitumi, nātrene | |
| Ļoti reti | | | angioedēma, <i>erythema multiforme</i> , nātrene, eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, fotosensibilizācija |
| Nav zināmi | | | toksiska epidermas nekrolīze |
| <i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i> | | | |
| Bieži | | | potīšu pietūkums |
| Retāk | artralģija, muskuļu spazmas (krampji kājās), mialģija | | |
| Reti | sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs (sāpes kājās) | cīpslu sāpes (tendinītam līdzīgi simptomi) | |

| <i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i> | | | |
|--|--|---|---|
| Retāk | | nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja | niktūrija, bieža urinēšana |
| Reti | niktūrija | | |
| <i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i> | | | |
| Retāk | erektilā disfunkcija | | ginekomastija |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> | | | |
| Bieži | perifēra tūska | | |
| Retāk | astēnija, sāpes krūtīs, nespēks, tūska | gripai līdzīga slimība | sāpes |
| Reti | nespēks | | |
| <i>Izmeklējumi</i> | | | |
| Retāk | palielināts aknu enzīmu līmenis | paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs | ķermeņa masas pieaugums, ķermeņa masas samazinājums |
| Reti | palielināts urīnskābes līmenis asinīs | paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, samazināts hemoglobīna līmenis | |

¹: blakusparādībai var būt gadījuma raksturs vai saistība ar vēl nezināmu mehānismu.

²: visbiežāk patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi novēroti pēc- mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šīs blakusparādības.

³: pēcreģistrācijas periodā, lietojot telmisartānu, ziņots par intersticiālās plaušu slimības gadījumiem (pārsvārā intersticiālo pneimoniju un eozinofilo pneimoniju).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Paredzams, ka pārdozēšanas pazīmes un simptomi atbildīs pastiprinātai farmakoloģiskai iedarbībai. Paredzams, ka izteiktākās telmisartāna pārdozēšanas izpausmes būs hipotensija un tahikardija; ziņots arī par bradikardiju, reiboni, palielinātu kreatinīna līmeni serumā un akūtu nieru mazspēju. Amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteiktu un, iespējams, ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz pat šokam ar letālu iznākumu.

Ārstēšana

Pacients rūpīgi jāuzrauga, un ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai. Ārstēšana ir atkarīga no laika kopš zāļu ieņemšanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas

izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Aktivētā ogle var būt noderīgs ārstēšanas līdzeklis gan telmisartāna, gan amlodipīna pārdozēšanas gadījumā.

Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna līmenis serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus ar paceltām kājām, ātri ievadot sāls un šķidrums aizstājējzāles. Jāsāk atbalstoša ārstēšana. Kalcija kanālu blokādes novēršanai labvēlīga var būt kalcija glikonāta intravenoza ievade.

Dažos gadījumos var palīdzēt kuņģa skalošana. Veseliem brīvprātīgajiem tika novērots, ka aktivētās ogles lietošana 2 stundu laikā pēc 10 mg amlodipīna lietošanas samazina amlodipīna uzsūkšanās ātrumu.

Telmisartānu un amlodipīnu nevar izvadīt ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles, kas darbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB) un kalcija kanālu blokatori; ATĶ kods: C09DB04.

Twynsta sastāvā ir divas antihipertensīvās vielas ar komplementāru darbības mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: angiotenzīna II receptoru antagonists telmisartāns un dihidropiridīnu tipa kalcija kanālu blokators amlodipīns.

Šo vielu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīvā iedarbība, pazeminot asinsspiedienu izteiktāk nekā katra atsevišķa sastāvdaļa.

Lietojot Twynsta vienu reizi dienā, asinsspiediens visā 24 stundu terapeitiskās devas darbības diapazonā pazeminās efektīvi un stabili.

Telmisartāns

Telmisartāns ir pēc iekšķīgas lietošanas aktīvs un specifisks angiotenzīna II receptoru (AT₁ tipa) antagonists. Telmisartāns ar ļoti augstu afinitāti izspiež angiotenzīnu II no tā saistīšanās vietas pie AT₁ receptoru paveida, kas nodrošina zināmo angiotenzīna II iedarbību. Telmisartānam nepiemīt daļēja agonistiska iedarbība uz AT₁ receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās pie AT₁ receptoriem.

Saistīšanās ir ilgstoša. Telmisartānam nepiemīt afinitāte pret citiem receptoriem, tostarp AT₂ un citiem mazāk aprakstītiem AT receptoriem. Šo receptoru funkcionālā loma nav zināma, tāpat nav zināms, kāda ietekme ir to iespējamai pārmērīgai stimulācijai ar angiotenzīnu II, kura līmeni palielina telmisartāns. Telmisartāns pazemina aldosterona līmeni plazmā. Telmisartāns nedomā cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns nedomā angiotenzīnu konvertējošo enzīmu (kinināzi II) – enzīmu, kas sadala arī bradikinīnu. Tādēļ nav paredzams, ka tas pastiprinās bradikardīna mediētas blakusparādības.

Cilvēkiem telmisartāna 80 mg deva gandrīz pilnībā nomā angiotenzīna II izraisītu asinsspiediena paaugstināšanos. Šī nomācošā ietekme saglabājas 24 stundas un ir izmērāma līdz 48 stundām ilgi.

Pēc pirmās telmisartāna devas antihipertensīvā ietekme kļūst redzama pakāpeniski 3 stundu laikā. Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās parasti tiek sasniegta 4-8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas un saglabājas ilgstošas terapijas laikā.

Antihipertensīvā ietekme saglabājas stabila 24 stundas pēc devas ieņemšanas un ietver pēdējās 4 stundas pirms nākamās devas lietošanas, ko apliecina ambulatoriski asinsspiediena mērījumi. To apstiprina arī minimālās un maksimālās koncentrācijas attiecība, kas pastāvīgi ir virs 80 % pēc 40 un 80 mg telmisartāna devu lietošanas placebo kontrolētos klīniskos pētījumos. Redzama tendence, kas liecina par devas saistību ar laiku līdz sākotnējā sistoliskā asinsspiediena atjaunošanās brīdim. No šāda viedokļa dati par diastolisko asinsspiedienu nav viennozīmīgi.

Pacientiem ar hipertensiju telmisartāns pazemina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, neietekmējot pulsa ātrumu. Vēl jānosaka, kāda loma hipotensīvā iedarbībā ir zāļu diurētiskai un nātrijurētiskai ietekmei. Telmisartāna antihipertensīvā efektivitāte ir līdzīga kā citu grupu

antihipertensīviem līdzekļiem (pierādīts klīniskos pētījumos, kuros telmisartāns salīdzināts ar amlodipīnu, atenololu, enalaprilu, hidrohlortiazīdu un lisinoprilu).

Pēc pēkšņas ārstēšanas pārtraukšanas ar telmisartānu asinsspiediens vairāku dienu laikā pakāpeniski atjaunojas līmenī, kāds bija pirms ārstēšanas bez norādēm par atsitienu hipertensiju.

Sausa klepus sastopamība ar telmisartānu ārstētiem pacientiem bija nozīmīgi mazāka nekā pacientiem, kas saņēma angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitorus klīniskos pētījumos, kuros tieši salīdzināti abi antihipertensīvie līdzekļi.

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju. Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

Amlodipīns

Amlodipīns ir dihidropiridīna grupas kalcija jonu ieplūdes inhibitors (lēno kanālu blokators jeb kalcija jonu antagonists) un nomāc kalcija jonu transmembrānas ieplūdi sirds un asinsvadu gladās muskulatūras šūnās. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša atslābinoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, kas izraisa perifērās asinsvadu pretestības mazināšanos un asinsspiediena pazemināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan pie dihidropiridīna, gan ne-dihidropiridīna saistīšanās vietām. Amlodipīns ir relatīvi selektīvs pret asinsvadiem ar izteiktāku ietekmi uz gladās muskulatūras šūnām nekā uz sirds muskuļu šūnām.

Pacientiem ar hipertensiju vienu reizi dienā lietota deva nodrošina klīniski nozīmīgu asinsspiediena pazemināšanos gan guļus, gan stāvus visā 24 stundu periodā. Lēnā darbības sākuma dēļ akūta hipotensija nav amlodipīna lietošanai raksturīga ietekme.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību amlodipīna terapeitiskās devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārā filtrācijas ātruma palielināšanos un efektīvu plazmas plūsmu nierēs, nemainoties filtrācijas frakcijai vai proteinūrijai.

Amlodipīna lietošana nav bijusi saistīta ar nelabvēlīgu metabolisku ietekmi vai lipīdu līmeņa pārmaiņām plazmā un tas ir piemērots pacientiem ar astmu, cukura diabētu un podagru.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Hemodinamiskos pētījumos un uz fizisku slodzi balstītos kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar II-IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas pierādīts, ka amlodipīns neizraisīja klīnisku pasliktināšanos, vērtējot slodzes panesamību, kreisā kambara izsviedes frakciju un klīniskos simptomus.

Placebo kontrolēta pētījumā (PRAISE), kura mērķis bija novērtēt pacientus ar III-IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas, kas saņem digoksīnu, diurētiskos līdzekļus un AKE inhibitorus, pierādīja, ka amlodipīns nepalielina mirstības no sirds mazspējas vai mirstības un saslimstības risku ar sirds mazspēju.

Novērošanas rakstura ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas bez klīniskiem simptomiem vai objektīvām atradnēm, kas liecina par išēmisku pamatslimību, kuri saņem stabilas AKE inhibitoru, sirds glikozīdu un diurētisko līdzekļu devas, amlodipīns neietekmēja kopējo kardiovaskulāro mirstību. Šajā pašā populācijā amlodipīna lietošana bija saistīta ar biežākiem ziņojumiem par plaušu tūsku.

Telmisartāns/amlodipīns

8 nedēļu daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā paralēlu grupu faktoriāla plānojumā 1461 pacientam ar vieglu līdz smagu hipertensiju (vidējais diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 95 un ≤ 119 mmHg), ārstēšana ar katru Twynsta kombinācijas devu izraisīja nozīmīgi lielāku diastoliskā un sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos un biežāk nodrošināja kontroli nekā atbilstošās monoterapijas sastāvdaļas.

Twynsta terapeitisko devu diapazonā konstatēja no devas atkarīgu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) un $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg). Diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos līdz <90 mmHg sasniedz attiecīgi 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % pacientu. Vērtības ir pielāgotas sākotnējam mērījumam un valstij.

Izteiktāko antihipertensīvo ietekmi sasniedza 2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākšanas.

1050 pacientu ar mērenu vai smagu hipertensiju (DAS ≥ 100 mmHg) apakšgrupā 32,7 – 51,8 % uz monoterapiju ar telmisartānu vai amlodipīnu reaģēja pietiekami. Novērotās vidējās sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pārmaiņas, lietojot 5 mg amlodipīna saturošu kombinētu terapiju ($-22,2/-17,2$ mmHg, lietojot 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg, lietojot 80 mg/5 mg), bija līdzīgas vai izteiktākas nekā lietojot 10 mg amlodipīna ($-21,0/-17,6$ mmHg) un nozīmīgi retāk izraisīja tūsku (1,4 %, lietojot 40 mg/5 mg; 0,5 %, lietojot 80 mg/5 mg; 17,6 %, lietojot 10 mg amlodipīna).

Automātiska ambulatora asinsspiediena uzraudzība (*Automated ambulatory blood pressure monitoring*; ABPM), ko veica 562 pacientiem, apstiprināja klīnikā novērotos sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanās rezultātus stabili visā 24 stundu lietošanas periodā.

Turpmākā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā kopumā 1097 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot 5 mg amlodipīna, saņēma Twynsta (40 mg/5 mg vai 80 mg/5 mg) vai tikai amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). Pēc 8 ārstēšanas nedēļām katra no kombinācijām labāk nekā amlodipīna monoterapijas devas pazemināja sistolisko un diastolisko asinsspiedienu ($-13,6/-9,4$ mmHg, $-15,0/-10,6$ mmHg, lietojot 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar $-6,2/-5,7$ mmHg, $-11,1/-8,0$ mmHg, lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna) un arī diastoliskais asinsspiediens tika kontrolēts biežāk nekā lietojot attiecīgo monoterapiju (56,7 %, 63,8 %, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar 42 %, 56,7 %, lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna). Lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, tūska radās nozīmīgi retāk nekā lietojot 10 mg amlodipīna (attiecīgi 4,4 % salīdzinājumā ar 24,9 %).

Citā daudzcentru, nejausinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā kopumā 947 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot 10 mg amlodipīna, saņēma Twynsta (40 mg/10 mg vai 80 mg/10 mg) vai tikai amlodipīnu (10 mg). Pēc 8 ārstēšanas nedēļām katra no kombinācijām statistiski nozīmīgi labāk nekā amlodipīna monoterapija pazemināja diastolisko un sistolisko asinsspiedienu (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar -7,4/-6,5 mmHg, lietojot 10 mg amlodipīna) un biežāk tika panākta diastoliskā asinsspiediena normalizēšanās nekā lietojot monoterapiju (63,7 %, 66,5 %, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar 51,1 %, lietojot 10 mg amlodipīna).

Divos atbilstošos atklātos ilgtermiņa novērojumos, kas veikti vēl 6 mēnešus, Twynsta ietekme pētījuma periodā saglabājās. Turklāt tika pierādīts, ka dažiem pacientiem, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts ar Twynsta 40 mg/10 mg, palielinot Twynsta devu līdz 80 mg/10 mg, novēroja papildu asinsspiediena pazemināšanos.

Kopējā nevēlamo blakusparādību sastopamība, lietojot Twynsta klīnisko pētījumu programmā bija neliela – tikai 12,7 % pacientu ārstēšanas laikā radās nevēlamās blakusparādības. Biežākās nevēlamās blakusparādības bija perifēra tūska un reibonis, skatīt arī 4.8. apakšpunktu. Ziņotās nevēlamās blakusparādības atbilda tām, kādas bija paredzamas, ņemot vērā telmisartāna un amlodipīna drošuma īpašības. Jaunas vai smagākas nevēlamās blakusparādības nenovēroja. Ar tūsku saistītie traucējumi (perifēra tūska, ģeneralizēta tūska un tūska) pacientiem, kuri saņēma Twynsta, radās nozīmīgi retāk nekā pacientiem, kuri saņēma 10 mg amlodipīna. Faktoriāla plānojuma pētījumā tūskas biežums bija 1,3 %, lietojot Twynsta 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, 8,8 %, lietojot Twynsta 40 mg/10 mg un 80 mg/10 mg un 18,4 %, lietojot 10 mg amlodipīna. Pacientiem, kuri stāvokli neizdevās kontrolēt ar 5 mg amlodipīna, tūskas biežums bija 4,4 %, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, un 24,9 %, lietojot 10 mg amlodipīna.

Twynsta antihipertensīvā iedarbība bija līdzīga pacientiem, kuri slimo ar cukura diabētu, un pacientiem, kuri neslimo ar cukura diabētu, kā arī neatkarīgi no vecuma un dzimuma.

Twynsta ir pētīts vienīgi hipertensijas ārstēšanai. Telmisartāns ir pētīts lielā iznākuma pētījumā 25 620 pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku (ONTARGET). Amlodipīns ir pētīts pacientiem ar hronisku stabilu stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski dokumentētu koronāro artēriju slimību.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Twynsta visās pediātriskās populācijas apakšgrupās hipertensijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fiksētas devas kombinācijas farmakokinētika

Twynsta uzsūkšanās ātrums un apjoms ir līdzvērtīgs telmisartāna un amlodipīna biopieejamībai, lietojot tos atsevišķu tablešu veidā.

Uzsūkšanās

Telmisartāna uzsūkšanās notiek ātri, lai gan daudzums, kas uzsūcas, ir dažāds. Telmisartāna vidējā absolūtā biopieejamība ir aptuveni 50 %. Lietojot telmisartānu kopā ar uzturu, telmisartāna laukuma zem plazmas koncentrācija laika līknes (AUC_{0-∞}) ir robežās no aptuveni 6 % (40 mg devai) līdz aptuveni 19 % (160 mg devai). Trīs stundas pēc lietošanas koncentrācija plazmā ir līdzīga neatkarīgi no tā, vai telmisartāns tiek lietots tukšā dūšā vai ēšanas laikā.

Pēc terapeitisku devu iekšķīgas lietošanas amlodipīns uzsūcas labi, maksimālā koncentrācija asinīs tiek sasniegta 6-12 stundas pēc devas lietošanas. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64-80 %. Uzturs neietekmē amlodipīna biopieejamību.

Izkliede

Telmisartāns lielākoties ir saistīts ar plazmas olbaltumvielām (>99,5 %), galvenokārt ar albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu. Vidējais šķietamais izklijes tilpums līdzsvara apstākļos (V_{dss}) ir aptuveni 500 l.

Amlodipīna izklijes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka hipertensijas slimniekiem aptuveni 97,5 % cirkulējošā amlodipīna ir saistīti ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Telmisartāns metabolizējas, pamatsavienojumam konjugējoties ar glikuronīdu. Konjugātam farmakoloģiska aktivitāte nav pierādīta.

Amlodipīns plaši (aptuveni 90 %) metabolizējas aknās par neaktīviem metabolītiem.

Eliminācija

Telmisartānam ir raksturīga bieksponeciāla samazināšanās farmakokinētika ar terminālo eliminācijas pusperiodu > 20 stundas. Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un mazākā mērā laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC) palielinās neproporcionāli devai. Nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu ieteicamā devā lietota telmisartāna uzkrāšanos. Koncentrācija plazmā sievietēm bija augstāka nekā vīriešiem, kas būtiski neietekmēja efektivitāti.

Pēc iekšķīgas (un intravenozas) lietošanas telmisartāns gandrīz pilnībā izdalās ar izkārnījumiem, galvenokārt nemainīta savienojuma veidā. Kumulatīvā izdalīšanās ar urīnu ir < 1 % devas. Kopējais plazmas klīrenss ($Cl_{toDivos t}$) ir augsts (aptuveni 1000 ml/min), salīdzinot ar asins plūsmu aknās (aptuveni 1500 ml/min).

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, ar terminālo eliminācijas pusperiodu aptuveni 30-50 stundas, kas atbilst lietošanai vienu reizi dienā. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc nepārtrauktas preparāta lietošanas 7-8 dienas. Desmit procenti oriģinālā amlodipīna un 60 % amlodipīna metabolītu izdalās ar urīnu.

Linearitāte/nelinearitāte

Nav paredzams, ka nelielais telmisartāna AUC samazinājums izraisīs terapeitiskās efektivitātes mazināšanos. Lineāra saistība starp devām un koncentrāciju plazmā nepastāv. C_{max} un mazākā mērā AUC, lietojot par 40 mg lielāku devu, palielinās neproporcionāli.

Amlodipīnam piemīt lineāra farmakokinētika.

Pediātriskā populācija (līdz 18 gadu vecumam)

Farmakokinētikas dati pediātriskai populācijai nav pieejami.

Dzimums

Novēroja atšķirīgu telmisartāna koncentrāciju plazmā, sievietēm C_{max} un AUC bija aptuveni attiecīgi 3 un 2 reizes lielāki nekā vīriešiem.

Gados vecāki pacienti

Telmisartāna farmakokinētika jaunākiem un gados vecākiem pacientiem neatšķiras.

Laiks līdz amlodipīna maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā gados vecākiem un jaunākiem pacientiem ir līdzīgs. Gados vecākiem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence mazināties, kā rezultātā palielinās AUC un eliminācijas pusperiods.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem novēroja telmisartāna koncentrācijas divkāršošanos plazmā. Taču pacientiem ar nieru mazspēju, kam veic dialīzi, novēroja zemāku koncentrāciju plazmā. Telmisartāns pacientiem ar nieru mazspēju izteikti saistās ar plazmas proteīniem un to nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību. Pacientiem ar nieru darbības

traucējumiem eliminācijas pusperiods nemainās. Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku būtiski neietekmē.

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījumos pacientiem ar aknu darbības traucējumiem konstatēta absolūtās telmisartāna biopieejamības palielināšanās par gandrīz 100 %. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem telmisartāna eliminācijas pusperiods nemainās. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klirens, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40-60 %.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tā kā telmisartāna un amlodipīna neklīniskās toksicitātes īpašības nepārklājas, lietojot kombināciju, toksicitātes pastiprināšanās nav gaidāma. To apstiprināja subhroniskā (13 nedēļu) toksikoloģijas pētījumā ar žurkām, kurām pārbaudīja šādas telmisartāna un amlodipīna devas: 3,2/0,8, 10/2,5 un 40/10 mg/kg.

Tālāk sniegti preklīniskie dati, kas pieejami šīs fiksētās devas kombinācijas sastāvdaļām.

Telmisartāns

Preklīniskajos drošuma pētījumos devas, kas rada klīniskai terapeitiskai iedarbībai līdzīgu iedarbību, samazināja sarkano asins šūnu raksturlielumus (eritrocīti, hemoglobīns, hematokrits), nieru hemodinamikas pārmaiņas (palielināts atlieku slāpekļa un kreatinīna līmenis asinīs), kā arī kālija līmeņa palielināšanos serumā normotensīviem dzīvniekiem. Suņiem novēroja nieru kanāliņu paplašināšanos un atrofiju. Žurkām un suņiem novēroja arī kuņģa gļotādas bojājumu (erozijas, čūlas vai iekaisumu). Šīs farmakoloģiski noteiktās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas preklīniskos pētījumos gan angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, gan angiotenzīna II receptoru antagonistiem, varēja novērst, perorāli lietojot sāls papildterapiju.

Abām sugām novēroja palielinātu renīna aktivitāti plazmā un nieru jukstaglomerulāro šūnu hipertrofiju/hiperplāziju. Šīs pārmaiņas, arī angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupai un citiem angiotenzīna II receptoru antagonistiem raksturīga ietekme, šķiet, nav klīniski nozīmīga. Nav tiešu teratogēniskas iedarbības pierādījumu, tomēr, pēc telmisartāna toksiskas devas lietošanas tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz pēcnācēju attīstību pēc dzimšanas, piemēram, mazāka ķermeņa masa, aizkavēta acu atvēršanās un lielāka mirstība.

Nav pierādījumu par mutagēnisku un nozīmīgu klastogēnisku ietekmi *in vitro* pētījumos un par kancerogenitāti žurkām un pelēm.

Amlodipīns

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvie pētījumi ar žurkām un pelēm ir uzrādījuši aizkavētu dzemdību datumu, paildzinātas dzemdības un samazinātu mazuļu dzīvildzi, lietojot aptuveni 50 reizes lielāku devu par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu, balstoties uz aprēķinu mg/kg.

Ietekme uz fertilitāti

Ietekmi uz auglību žurkām, kuras iekšķīgi ārstēja ar amlodipīna maleātu (tēviņus 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās), lietojot devas līdz 10 mg amlodipīna/kg dienā (aptuveni 8 reizes* lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu 10 mg dienā, nosakot mg/m² veidā), nekonstatēja. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti ar amlodipīna besilātu 30 dienas ar devu, kas bija salīdzināma ar cilvēka devu, balstoties uz aprēķinu mg/kg, tika konstatēts samazināts folikulus stimulējošā hormona un testosterona līmenis plazmā, kā arī spermas blīvuma samazināšanās un mazāks nobriedušo spermatīdu un *Sertoli* šūnu skaits.

Kancerogenitāte, mutagēnēze

Žurkām un pelēm, kas tika ārstētas ar uzturam pievienotu amlodipīnu divus gadus, koncentrācijās, kas nodrošina dienas devu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg dienā, kancerogenitātes pazīmes netika novērotas. Visaugstākā deva (pelēm deva, kas līdzīga maksimālajai klīniski ieteicamajai devai 10 mg, balstoties

uz aprēķinu mg/m², un žurkām divreiz* lielāka deva) bija tuvu maksimālajai panesamajai devai pelēm, bet ne žurkām.
Mutagenitātes pētījumos netika konstatēta ar zālēm saistīta ietekme ne gēnu, ne hromosomu līmenī.

*Pamatojoties uz pacienta masu 50 kg

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Briljanzilais FCF (E133)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Magnija stearāts
Kukurūzas ciete
Meglumīns
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K25
Preželatinizēta ciete (pagatavota no kukurūzas cietes)
Nātrija hidroksīds
Sorbīts (E420)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.
Tabletes drīkst izņemt no blistera tikai pirms pašas lietošanas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri (PA/Al/PVH/Al) kastītē pa 14, 28, 56, 98 tabletēm vai alumīnija/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā (PA/Al/PVH/Al) kastītē pa 30 x 1, 90 x 1 tabletei un saliktos iepakojumos pa 360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 7. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 20. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 80 mg/10 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna (*telmisartan*) un 10 mg amlodipīna (*amlodipine*) (amlodipīna besilāta veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:
katra tablete satur 337,28 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Zila un balta ovālas formas, aptuveni 16 mm gara divslāņu tablete ar iegravētu produkta kodu A4 un uzņēmuma logo uz baltā slāņa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana pieaugušajiem.

Papildterapija

Twynsta 80 mg/10 mg ir paredzēta lietošanai pieaugušajiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts, lietojot Twynsta 40 mg/10 mg vai Twynsta 80 mg/5 mg.

Aizstājterapija

Pieauguši pacienti, kuri lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā var lietot Twynsta, kas satur tādas pašas sastāvdaļu devas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Šo zāļu ieteicamā deva ir viena tablete dienā.

Maksimālā ieteicamā deva ir viena 80 mg telmisartāna/10 mg amlodipīna tablete dienā. Šīs zāles paredzētas ilgstošai ārstēšanai.

Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama sakarā ar iespējamu biopieejamības paaugstināšanos dažiem pacientiem, kas var palielināt asinsspiediena pazeminošo efektu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Papildterapija

Twynsta 80 mg/10 mg var lietot pacientiem, kuriem asinsspiediens netiek pietiekami kontrolēts, lietojot Twynsta 40 mg/10 mg vai Twynsta 80 mg/5 mg devas.

Pirms terapijas nomaiņas uz fiksētas devas kombināciju ir ieteicama atsevišķu komponentu (telmisartāna un amlodipīna) individuālu devu titrēšana. Ja tas ir klīniski pieņemams, var apsvērt tiešu monoterapijas aizstāšanu ar fiksētu kombināciju.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar 10 mg amlodipīna un kuriem rodas kādas devu ierobežojošas blakusparādības, piemēram, tūska, terapiju var nomainīt uz Twynsta 40 mg/5 mg vienu reizi dienā, samazinot amlodipīna devu, bet nesamazinot kopējo paredzamo antihipertensīvo atbildes reakciju.

Aizstājterapija

Pacienti, kuri lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā vienu reizi dienā var lietot Twynsta tabletes, kas satur tādas pašas atsevišķo vielu devas vienā tabletē.

Gados vecāki pacienti (> 65 gadiem)

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Par ļoti veciem pacientiem ir pieejams maz informācijas.

Gados vecākiem pacientiem ieteicams lietot normālu amlodipīna devu shēmu, bet devas palielināšana jāveic, ievērojot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pieredze pacientiem ar smagu nieru darbības mazspēju vai hemodialīzi ir ierobežota. Šādiem pacientiem, lietojot telmisartānu/amlodipīnu, ieteicams ievērot piesardzību, jo amlodipīnu un telmisartānu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Twynsta ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem telmisartānu/amlodipīnu jālieto piesardzīgi. Telmisartāna deva nedrīkst pārsniegt 40 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Telmisartāna/amlodipīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Twynsta var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Twynsta ieteicams lietot, uzdzerot šķidrumu.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām, dihidropiridīna atvasinājumiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Žultsceļu nosprostošanās un smagiem aknu darbības traucējumiem.
- Šoks (arī kardiogēns šoks).
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) telmisartāna/amlodipīna lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Grūtniecība

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošanu nedrīkst sākt grūtniecības laikā. Izņemot gadījumus, kad angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošanas turpināšana tiek uzskatīta par neizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīvu antihipertensīvu līdzekli, kam ir pierādītas drošības īpašības, lietojot grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva ārstēšana (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Telmisartāns tiek izvadīts galvenokārt ar žulti. Pacienti ar žultsceļu nosprostojumu vai aknu mazspēju var būt samazināts klīrenss.

Amlodipīna eliminācijas pusperiods ir pagarināts, un AUC vērtības ir lielākas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem; ieteicamās devas nav noteiktas. Tādēļ amlodipīna lietošana jāuzsāk ar mazāko pieejamo devu un jāievēro piesardzība gan sākotnējās terapijas, gan devas palielināšanas laikā. Tādēļ šiem pacientiem telmisartānu/amlodipīnu jālieto piesardzīgi.

Renovaskulāra hipertensija

Ārstējot pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenozi ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu (RAAS), ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Lietojoņ telmisartānu/amlodipīnu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par telmisartāna/amlodipīna lietošanu pacientiem, kuriem nesēn veikta nieru transplantācija. Telmisartānu un amlodipīnu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību.

Intravaskulāra hipovolēmija

Simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas lietošanas, var rasties pacientiem, kuriem ir cirkulējošā intravaskulāra šķidruma tilpuma un/vai nātrija samazināšanās, piemēram, spēcīgas diurētiskās terapijas, samazināta sāls patēriņa uzturā, caurejas vai vemšanas dēļ. Šie traucējumi jānovērš pirms telmisartāna lietošanas. Ja, lietojot telmisartānu/amlodipīnu rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus un, ja nepieciešams, intravenozā infūzijā jāievada fizioloģiskais šķīdums. Ārstēšanu var turpināt, kad asinsspiediens ir stabilizējies.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Citi stāvokļi, kas stimulē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu

Pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir atkarīga galvenokārt no renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru slimību, arī nieru artēriju stenozi), ārstēšana ar tādām zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, ir bijusi saistīta ar akūtu hipotensiju, hiperazotēmiju, oligūriju vai retos gadījumos ar akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Primārs aldosteronisms

Pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nav atbildes reakcijas uz antihipertensīvām zālēm, kas darbojas, nomācot renīna-angiotenzīna sistēmu. Tādēļ telmisartāna lietošana nav ieteicama.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem ir aortas atveres vai mitrāla vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Nestabila stenokardija, akūts miokarda infarkts

Nav datu, kas atbalstītu telmisartāna/amlodipīna lietošanu nestabilas stenokardijas gadījumā un miokarda infarkta laikā vai vienu mēnesi pēc tā.

Pacienti ar sirds mazspēju

Ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā pacientiem ar smagu sirds mazspēju (NYHA III un IV funkcionālā klase) ziņots par lielāku plaušu tūskas sastopamību amlodipīna grupā, salīdzinot ar placebo grupu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ pacienti ar sirds mazspēju jāārstē piesardzīgi. Kalcija kanālu blokatori, ieskaitot amlodipīnu, jālieto piesardzīgi pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie var paaugstināt kardiovaskulāro notikumu un mirstības risku nākotnē.

Cukura diabēta pacienti, kuri tiek ārstēti ar insulīnu vai antidiabētiskām zālēm

Šiem pacientiem telmisartāna lietošanas laikā var rasties hipoglikēmija. Tādēļ šiem pacientiem būtu apsverama atbilstoša glikozes līmeņa asinīs monitorēšana; insulīna un antidiabētisko zāļu devas pielāgošana var būt nepieciešama.

Hiperkaliēmija

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošana var izraisīt hiperkaliēmiju. Hiperkaliēmija var būt letāla gados vecākiem cilvēkiem, pacientiem ar nieru mazspēju, diabēta slimniekiem, pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni, un/vai pacientiem ar interkurentiem notikumiem.

Pirms apsvērt vienlaicīgu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, jānovērtē ieguvuma un riska attiecība.

Galvenie hiperkaliēmijas riska faktori, kas jāņem vērā, ir šādi:

- cukura diabēts, nieru darbības traucējumi, vecums (> 70 gadi);
- kombinācija ar vienu vai vairākām zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, un/vai kāliju saturošiem līdzekļiem. Zāles vai zāļu grupas, kas var izraisīt hiperkaliēmiju, ir kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti, nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, arī selektīvie COX-2 inhibitori), heparīns, imūnsupresanti (ciklosporīns vai takrolīms) un trimetoprims;
- interkurenti notikumi, īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metaboliskā acidoze, nieru darbības pasliktināšanās, pēkšņa nieru stāvokļa pasliktināšanās (piemēram, infekcijas slimības), šūnu sabrukšana (piemēram, akūta ekstremitātes išēmija, rabdomiolīze, plaša trauma).

Šiem pacientiem stingri jākontrolē kālija līmenis serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem amlodipīna deva jāpalielina, ievērojot piesardzību (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Sorbīts

Šīs zāles satur 337,28 mg sorbīta katrā tabletē.

Sorbīts ir fruktozes avots. Twynsta nav ieteicams lietot pacientiem ar iedzimtu fruktozes nepanesību.

Nātrijs

Katra tablete satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tā ir “nātriju nesaturoša”.

Citi brīdinājumi

Tāpat kā lietojot citas antihipertensīvas zāles, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskos pētījumos mijiedarbība starp abām šīs fiksētās devas kombinācijas sastāvdaļām nav novērota.

Ar kombināciju saistīta mijiedarbība

Zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Jāņem vērā vienlaicīgas lietošanas gadījumā

Citas antihipertensīvas zāles

Telmisartāna/amlodipīna asinsspiedienu pazeminošo ietekmi var pastiprināt citu antihipertensīvo līdzekļu vienlaicīga lietošana.

Zāles, kas var pazemināt asinsspiedienu

Ņemot vērā farmakoloģiskās īpašības, paredzams, ka šādas zāles var pastiprināt visu antihipertensīvo līdzekļu, arī šo zāļu, hipotensīvo iedarbību, piemēram, baklofēns, amifostīns, neiroleptiskie līdzekļi vai antidepresanti. Turklāt alkohols var pastiprināt ortostatisko hipotensiju.

Kortikosteroīdi (sistēmiski)

Antihipertensīvās ietekmes pavājināšanās.

Ar telmisartānu saistīta mijiedarbība

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi vai kāliju saturoši līdzekļi

Angiotenzīna II receptoru antagonisti, piemēram, telmisartāns, vājina diurētisko līdzekļu izraisīto kālija zudumu. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, piemēram, spirinolaktons, eplerenons, trimaterēns vai amilorīds, kāliju saturoši līdzekļi vai kāliju saturoši sāls aizstājēji var izraisīt nozīmīgu kālija līmeņa paaugstināšanos serumā. Ja indicēta vienlaicīga lietošana dokumentētas hipokaliēmijas dēļ, tie jālieto piesardzīgi un bieži kontrolējot kālija līmeni serumā.

Litījs

Lietojoš lietotājam jālieto preparātus vienlaicīgi ar angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonistiem, arī telmisartānu, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas paaugstināšanos serumā un toksicitātes palielināšanos. Ja šādas kombinācijas lietošana ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi uzraudzīt litija līmeni serumā.

Citas antihipertensīvas zāles ar renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) darbību

Klīnisko pētījumu dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

NPL (t.i., acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās, COX-2 inhibitori un neselektīvie NPL) var vājināt angiotenzīna II receptoru antagonistu antihipertensīvo iedarbību.

Dažiem pacientiem ar traucētu nieru darbību (piemēram, dehidratētiem vai gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem), angiotenzīna II receptoru antagonistu un zāļu, kas nomāc ciklooksigenāzi, vienlaicīga lietošana var izraisīt turpmāku nieru darbības pasliktināšanos, arī akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ šī kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pacientiem jānodrošina atbilstoša hidratācija un jāapsver nieru darbības uzraudzība pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

Ramiprils

Vienā pētījumā telmisartāna un ramiprila vienlaicīga lietošana izraisīja ramiprila un ramiprilāta AUC₀₋₂₄ un C_{max} palielināšanos 2,5 reizes. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Vienlaicīga lietošana, kam jāpievērš uzmanība

Digoksīns

Telmisartāna un digoksīna vienlaicīgas lietošanas laikā tika novērots digoksīna maksimālās (49 %) un minimālās (20 %) plazmas koncentrācijas vidējs pieaugums. Uzsākot, pielāgojot un pārtraucot telmisartāna lietošanu, jākontrolē digoksīna līmenis, lai to noturētu terapeitiskā diapazonā.

Ar amlodipīnu saistīta mijiedarbība

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

CYP3A4 inhibitori

Lietojot amlodipīnu vienlaicīgi ar stipriem vai vidēji stipriem CYP3A4 inhibitoriem (proteāzes inhibitoriem, azola pretsēnīšu līdzekļiem, makrolīdiem, piemēram, eritromicīnu vai klaritromicīnu, verapamilu vai diltiazēmu), var tikt izraisīta nozīmīga amlodipīna iedarbības palielināšanās, kā rezultātā paaugstinās hipotensijas risks. Šo farmakokinētikas variāciju klīniskā izpausme var būt izteiktāka gados vecākiem pacientiem. Tādēļ var būt nepieciešama klīniskā uzraudzība un devas pielāgošana.

CYP3A4 induktori

Lietojot vienlaicīgi ar zināmiem CYP3A4 induktoriem, amlodipīna koncentrācija plazmā var būt atšķirīga. Tādēļ ir jākontrolē asinsspiediens un jāapsver devas pielāgošana gan vienlaicīgas zāļu lietošanas laikā, gan pēc tās, it īpaši spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas gadījumā (piemēram, rifamicīns, asinszāle (*hypericum perforatum*)).

Dantrolēns (infūzija)

Dzīvniekiem saistībā ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un intravenozas dantrolēna ievadīšanas tika novērota letāla kambara fibrilācija un kardiovaskulārs kolapss. Hiperkaliēmijas riska dēļ ieteicams izvairīties no kalcija kanālu blokatoru, piemēram, amlodipīna, vienlaicīgas lietošanas pacientiem, kuri ir uzņēmīgi pret ļaundabīgu hipertermiju, un ļaundabīgas hipertermijas ārstēšanā.

Greipfrūti un greipfrūtu sula

Vienlaicīga Twynsta un greipfrūta vai greipfrūtu sulas lietošana nav rekomendējama, jo tā biopieejamība dažiem pacientiem var palielināties un, līdz ar to, var palielināties asinsspiedienu pazeminošais efekts.

Kombinācijas, kam jāpievērš uzmanība

Takrolims

Lietojot vienlaicīgi ar amlodipīnu, pastāv takrolima līmeņa asinīs palielināšanās risks, tomēr šīs mijiedarbības farmakokinētiskais mehānisms nav pilnībā skaidrs. Lai izvairītos no takrolima toksicitātes, pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem amlodipīnu un takrolimu, jāveic takrolima līmeņa asinīs monitorēšana un takrolima devas pielāgošana, kad nepieciešams.

Ciklosporīni

Nav veikti ciklosporīna un amlodipīna mijiedarbības pētījumi veseliem brīvprātīgajiem vai citām pacientu grupām, izņemot pacientus pēc nieru transplantācijas, kuriem tika novērota ciklosporīna mainīgās minimālās koncentrācijas paaugstināšanās (vidēji 0%-40%). Jāapsver ciklosporīna līmeņa monitorēšana pacientiem pēc nieru transplantācijas, kuri lieto amlodipīnu, un ciklosporīna devas samazināšana, kad nepieciešams.

Rapamicīna mērķa receptora (mTOR) inhibitori

mTOR inhibitori, piemēram, sirolims, temsirolims un everolims, ir CYP3A substrāti. Amlodipīns ir vājš CYP3A inhibitors. Vienlaicīgi lietojot mTOR inhibitorus, amlodipīns var palielināt mTOR inhibitoru iedarbību.

Simvastatīns

Vienlaicīga daudzkārtīgu amlodipīna 10 mg devu un 80 mg simvastatīna lietošana paaugstināja simvastatīna iedarbību līdz pat 77 %, salīdzinot ar simvastatīna monoterapiju. Tādēļ pacientiem, kuri lieto amlodipīnu, jāsamazina simvastatīna deva līdz 20 mg dienā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ir ierobežoti dati par telmisartāna/amlodipīna lietošanu grūtniecēm. Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar telmisartānu/amlodipīnu nav veikti.

Telmisartāns

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana pirmajā grūtniecības trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Telmisartāna pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Epidemioloģiskie pierādījumi par teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru iedarbība pirmajā grūtniecības trimestrī nav viennozīmīgi; tomēr nevar izslēgt nelielu riska palielināšanos. Lai gan nav pieejami kontrolēti epidemioloģiskie dati par angiotenzīna II receptoru antagonistu radīto risku, šai zāļu grupai var būt raksturīgs līdzīgs risks. Izņemot gadījumus, kad angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana tiek uzskatīta par neaizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīvu antihipertensīvu līdzekli, kam ir pierādītas drošības īpašības, lietojot grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva ārstēšana.

Zināms, ka angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas ietekme otrajā un trešajā trimestrī toksiski ietekmē cilvēka augli (pavājināta nieru darbība, oligohidramnijs, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanās) un jaundzimušo (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja angiotenzīna II receptoru antagonistu iedarbība bijusi no otrā grūtniecības trimestra, ieteicams ar ultraskaņu pārbaudīt nieru darbību un galvaskausu.

Rūpīgi jānovēro, vai zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras lietojušas angiotenzīna II receptoru antagonistus, nerodas hipotensija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Amlodipīns

Amlodipīna drošums, lietojot cilvēkiem grūtniecības laikā, nav pierādīts. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, lietojot lielās devās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Amlodipīns izdalās cilvēka pienā. Aprēķināts, ka deva, ko zīdains saņem no mātes, ir starpkvartiļu diapazonā 3–7 % un nepārsniedz 15 %. Amlodipīna ietekme uz zīdaiņiem nav zināma. Tā kā nav pieejama informācija par telmisartāna lietošanu barošanas ar krūti laikā, telmisartāna/amlodipīna lietošana nav ieteicama un vēlams izvēlēties alternatīvus ārstēšanas līdzekļus ar labāk noteiktām drošības īpašībām barošanas ar krūti laikā, īpaši barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaikus dzimušu zīdaini.

Fertilitāte

Nav pieejami kontrolētu klīnisko pētījumu dati ar fiksētas devas kombināciju vai individuālām sastāvdaļām.

Telmisartānam un amlodipīnam atsevišķi reproduktīvās toksicitātes pētījumi nav veikti.

Preklīniskajos telmisartāna pētījumos netika novērota ietekme uz sievietu vai vīriešu auglību.

Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar kalcija kanālu blokatoriem, ziņots par atgriezeniskām bioķīmiskām pārmaiņām spermatozoīdu galviņā. Klīniskie dati par amlodipīna iespējamo ietekmi uz auglību nav pietiekami. Vienā pētījumā ar žurkām tika novērota nevēlama ietekme uz tēviņu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Twynsta mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jānorāda, ka viņiem ārstēšanas laikā var rasties tādas nevēlamas blakusparādības kā ģībonis, miegainība, reibonis vai vertigo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, ieteicams ievērot piesardzību. Ja pacientiem rodas šādas blakusparādības, viņiem jāizvairās no iespējami bīstamu uzdevumu izpildes, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma datu apkopojums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ir reibonis un perifēra tūska. Reti var rasties nopietns ģībonis (retāk kā 1 no 1000 pacientiem).

Nevēlamās blakusparādības, par kurām iepriekš ziņots, lietojot kādu no atsevišķajām sastāvdaļām (telmisartānu vai amlodipīnu), var rasties arī lietojot Twynsta, pat ja tās nav novērotas klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā.

Tabulārs nevēlamo blakusparādību apkopojums

Twynsta drošumu un panesamību novērtēja piecos kontrolētos klīniskos pētījumos ar vairāk kā 3500 pacientiem, vairāk kā 2500 pacientu saņēma telmisartānu kombinācijā ar amlodipīnu.

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši sastopamības biežumam, izmantojot šādu klasifikāciju:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

| Orgānu sistēmu grupa | Twynsta | Telmisartāns | Amlodipīns |
|--|---|--|-----------------------------------|
| <i>Infekcijas un infestācijas</i> | | | |
| Retāk | | augšējo elpceļu infekcijas, arī faringīts un sinusīts, urīnceļu infekcija, arī cistīts | |
| Reti | cistīts | sepsē, arī ar letālu iznākumu ¹ | |
| <i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Retāk | | anēmija | |
| Reti | | trombocitopēnija, eozinofīlija | |
| Ļoti reti | | | leikocitopēnija, trombocitopēnija |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Reti | | paaugstināta jutība, anafilaktiska reakcija | |
| Ļoti reti | | | paaugstināta jutība |
| <i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i> | | | |
| Retāk | | hiperkaliēmija | |
| Reti | | hipoglikēmija (diabēta pacientiem) | |
| Ļoti reti | | | hiperglikēmija |
| <i>Psihiskie traucējumi</i> | | | |
| Retāk | | | garastāvokļa izmaiņas |
| Reti | depresija, trauksme, bezmiegs | | apjukums |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Bieži | reibonis | | |
| Retāk | miegainība, migrēna, galvassāpes, parestēzija | | |

| | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Reti | ģībonis, perifēra neiropātija, hipoestēzija, garšas sajūtas traucējumi, trīce | | |
| Ļoti reti | | | ekstrapiramidāls sindroms, hipertonija |
| <i>Acu bojājumi</i> | | | |
| Bieži | | | redzes traucējumi (ieskaitot diplopiju) |
| Retāk | | | redzes bojājumi |
| Reti | | redzes traucējumi | |
| <i>Ausu un labirinta bojājumi</i> | | | |
| Retāk | vertigo | | tinnīts |
| <i>Sirds funkcijas traucējumi</i> | | | |
| Retāk | bradikardija, sirdsklauves | | |
| Reti | | tahikardija | |
| Ļoti reti | | | miokarda infarkts, aritmija, ventrikulāra tahikardija, priekškambaru fibrillācija |
| <i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i> | | | |
| Retāk | hipotensija, ortostatiska hipotensija, pietvīkums | | |
| Ļoti reti | | | vaskulīts |
| <i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kuryja un videnes slimības</i> | | | |
| Retāk | klepus | elpas trūkums | elpas trūkums, rinīts |
| Ļoti reti | intersticiāla plaušu slimība ³ | | |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i> | | | |
| Bieži | | | izmaiņas resnās zarnas darbībā (ieskaitot caureju un aizcietējumu) |
| Retāk | sāpes vēderā, caureja slikta dūša | meteorisms | |

| | | | |
|---|---|--|---|
| Reti | vemšana smaganu hipertrofija, dispepsija, sausums mutē | nepatīkama sajūta vēderā | |
| Ļoti reti | | | pankreatīts, gastrīts |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | | | |
| Reti | | aknu darbības izmaiņas, aknu bojājums ² | |
| Ļoti reti | | | hepatīts, dzelte, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (pārsvarā saistīta ar holestāzi) |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | | | |
| Retāk | nieze | hiperhidroze | alopēcija, apsārtums, ādas izbalēšana, hiperhidroze |
| Reti | ekzēma, eritēma, izsitumi | angioedēma (letāla), zāļu izraisīti izsitumi, toksiski ādas izsitumi, nātrene | |
| Ļoti reti | | | angioedēma, <i>erythema multiforme</i> , nātrene, eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, fotosensibilizācija |
| Nav zināmi | | | toksiska epidermas nekrolīze |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | | | |
| Bieži | | | potīšu pietūkums |
| Retāk | artralģija, muskuļu spazmas (krampji kājās), mialģija | | |
| Reti | sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs (sāpes kājās) | cīpslu sāpes (tendinītam līdzīgi simptomi) | |

| <i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i> | | | |
|--|--|---|---|
| Retāk | | nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja | niktūrija, bieža urinēšana |
| Reti | niktūrija | | |
| <i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i> | | | |
| Retāk | erektilā disfunkcija | | ginekomastija |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> | | | |
| Bieži | perifēra tūska | | |
| Retāk | astēnija, sāpes krūtīs, nespēks, tūska | gripai līdzīga slimība | sāpes |
| Reti | nespēks | | |
| <i>Izmeklējumi</i> | | | |
| Retāk | palielināts aknu enzīmu līmenis | paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs | ķermeņa masas pieaugums, ķermeņa masas samazinājums |
| Reti | palielināts urīnskābes līmenis asinīs | paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, samazināts hemoglobīna līmenis | |

¹: blakusparādībai var būt gadījuma raksturs vai saistība ar vēl nezināmu mehānismu.

²: visbiežāk patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi novēroti pēc- mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šīs blakusparādības.

³: pēcreģistrācijas periodā, lietojot telmisartānu, ziņots par intersticiālās plaušu slimības gadījumiem (pārsvārā intersticiālo pneimoniju un eozinofilo pneimoniju).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Paredzams, ka pārdozēšanas pazīmes un simptomi atbildīs pastiprinātai farmakoloģiskai iedarbībai. Paredzams, ka izteiktākās telmisartāna pārdozēšanas izpausmes būs hipotensija un tahikardija; ziņots arī par bradikardiju, reiboni, palielinātu kreatinīna līmeni serumā un akūtu nieru mazspēju. Amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteiktu un, iespējams, ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz pat šokam ar letālu iznākumu.

Ārstēšana

Pacients rūpīgi jāuzrauga, un ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai. Ārstēšana ir atkarīga no laika kopš zāļu ieņemšanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas

izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Aktivētā ogle var būt noderīgs ārstēšanas līdzeklis gan telmisartāna, gan amlodipīna pārdozēšanas gadījumā.

Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna līmenis serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus ar paceltām kājām, ātri ievadot sāls un šķidrums aizstājējzāles. Jāsāk atbalstoša ārstēšana. Kalcija kanālu blokādes novēršanai labvēlīga var būt kalcija glikonāta intravenoza ievade.

Dažos gadījumos var palīdzēt kuņģa skalošana. Veseliem brīvprātīgajiem tika novērots, ka aktivētās ogles lietošana 2 stundu laikā pēc 10 mg amlodipīna lietošanas samazina amlodipīna uzsūkšanās ātrumu.

Telmisartānu un amlodipīnu nevar izvadīt ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles, kas darbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, angiotenzīna II receptoru blokatori (ARB) un kalcija kanālu blokatori; ATĶ kods: C09DB04.

Twynsta sastāvā ir divas antihipertensīvās vielas ar komplementāru darbības mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: angiotenzīna II receptoru antagonists telmisartāns un dihidropiridīnu tipa kalcija kanālu blokators amlodipīns.

Šo vielu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīvā iedarbība, pazeminot asinsspiedienu izteiktāk nekā katra atsevišķa sastāvdaļa.

Lietojot Twynsta vienu reizi dienā, asinsspiediens visā 24 stundu terapeitiskās devas darbības diapazonā pazeminās efektīvi un stabili.

Telmisartāns

Telmisartāns ir pēc iekšķīgas lietošanas aktīvs un specifisks angiotenzīna II receptoru (AT₁ tipa) antagonists. Telmisartāns ar ļoti augstu afinitāti izspiež angiotenzīnu II no tā saistīšanās vietas pie AT₁ receptoru paveida, kas nodrošina zināmo angiotenzīna II iedarbību. Telmisartānam nepiemīt daļēja agonistiska iedarbība uz AT₁ receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās pie AT₁ receptoriem. Saistīšanās ir ilgstoša. Telmisartānam nepiemīt afinitāte pret citiem receptoriem, tostarp AT₂ un citiem mazāk aprakstītiem AT receptoriem. Šo receptoru funkcionālā loma nav zināma, tāpat nav zināms, kāda ietekme ir to iespējamai pārmērīgai stimulācijai ar angiotenzīnu II, kura līmeni palielina telmisartāns. Telmisartāns pazemina aldosterona līmeni plazmā. Telmisartāns nedomā cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns nedomā angiotenzīnu konvertējošo enzīmu (kinināzi II) – enzīmu, kas sadala arī bradikinīnu. Tādēļ nav paredzams, ka tas pastiprinās bradikardīna mediētas blakusparādības.

Cilvēkiem telmisartāna 80 mg deva gandrīz pilnībā nomā angiotenzīna II izraisītu asinsspiediena paaugstināšanos. Šī nomācošā ietekme saglabājas 24 stundas un ir izmērāma līdz 48 stundām ilgi.

Pēc pirmās telmisartāna devas antihipertensīvā ietekme kļūst redzama pakāpeniski 3 stundu laikā. Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās parasti tiek sasniegta 4-8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas un saglabājas ilgstošas terapijas laikā.

Antihipertensīvā ietekme saglabājas stabila 24 stundas pēc devas ieņemšanas un ietver pēdējās 4 stundas pirms nākamās devas lietošanas, ko apliecina ambulatoriski asinsspiediena mērījumi. To apstiprina arī minimālās un maksimālās koncentrācijas attiecība, kas pastāvīgi ir virs 80 % pēc 40 un 80 mg telmisartāna devu lietošanas placebo kontrolētos klīniskos pētījumos. Redzama tendence, kas liecina par devas saistību ar laiku līdz sākotnējā sistoliskā asinsspiediena atjaunošanās brīdim. No šāda viedokļa dati par diastolisko asinsspiedienu nav viennozīmīgi.

Pacientiem ar hipertensiju telmisartāns pazemina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, neietekmējot pulsa ātrumu. Vēl jānosaka, kāda loma hipotensīvā iedarbībā ir zāļu diurētiskai un nātrijurētiskai ietekmei. Telmisartāna antihipertensīvā efektivitāte ir līdzīga kā citu grupu

antihipertensīviem līdzekļiem (pierādīts klīniskos pētījumos, kuros telmisartāns salīdzināts ar amlodipīnu, atenololu, enalaprilu, hidrohlortiazīdu un lisinoprilu).

Pēc pēkšņas ārstēšanas pārtraukšanas ar telmisartānu asinsspiediens vairāku dienu laikā pakāpeniski atjaunojas līmenī, kāds bija pirms ārstēšanas bez norādēm par atsitienu hipertensiju.

Sausa klepus sastopamība ar telmisartānu ārstētiem pacientiem bija nozīmīgi mazāka nekā pacientiem, kas saņēma angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitorus klīniskos pētījumos, kuros tieši salīdzināti abi antihipertensīvie līdzekļi.

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju. Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

Amlodipīns

Amlodipīns ir dihidropiridīna grupas kalcija jonu ieplūdes inhibitors (lēno kanālu blokators jeb kalcija jonu antagonists) un nomāc kalcija jonu transmembrānas ieplūdi sirds un asinsvadu gladās muskulatūras šūnās. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša atslābinoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, kas izraisa perifērās asinsvadu pretestības mazināšanos un asinsspiediena pazemināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan pie dihidropiridīna, gan ne-dihidropiridīna saistīšanās vietām. Amlodipīns ir relatīvi selektīvs pret asinsvadiem ar izteiktāku ietekmi uz gladās muskulatūras šūnām nekā uz sirds muskuļu šūnām.

Pacientiem ar hipertensiju vienu reizi dienā lietota deva nodrošina klīniski nozīmīgu asinsspiediena pazemināšanos gan guļus, gan stāvus visā 24 stundu periodā. Lēnā darbības sākuma dēļ akūta hipotensija nav amlodipīna lietošanai raksturīga ietekme.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību amlodipīna terapeitiskās devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārā filtrācijas ātruma palielināšanos un efektīvu plazmas plūsmu nierēs, nemainoties filtrācijas frakcijai vai proteinūrijai.

Amlodipīna lietošana nav bijusi saistīta ar nelabvēlīgu metabolisku ietekmi vai lipīdu līmeņa pārmaiņām plazmā un tas ir piemērots pacientiem ar astmu, cukura diabētu un podagru.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Hemodinamiskos pētījumos un uz fizisku slodzi balstītos kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar II-IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas pierādīts, ka amlodipīns neizraisīja klīnisku pasliktināšanos, vērtējot slodzes panesamību, kreisā kambara izsviedes frakciju un klīniskos simptomus.

Placebo kontrolēta pētījumā (PRAISE), kura mērķis bija novērtēt pacientus ar III-IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas, kas saņem digoksīnu, diurētiskos līdzekļus un AKE inhibitorus, pierādīja, ka amlodipīns nepalielina mirstības no sirds mazspējas vai mirstības un saslimstības risku ar sirds mazspēju.

Novērošanas rakstura ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas bez klīniskiem simptomiem vai objektīvām atradnēm, kas liecina par išēmisku pamatslimību, kuri saņem stabilas AKE inhibitoru, sirds glikozīdu un diurētisko līdzekļu devas, amlodipīns neietekmēja kopējo kardiovaskulāro mirstību. Šajā pašā populācijā amlodipīna lietošana bija saistīta ar biežākiem ziņojumiem par plaušu tūsku.

Telmisartāns/amlodipīns

8 nedēļu daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā paralēlu grupu faktoriāla plānojumā 1461 pacientam ar vieglu līdz smagu hipertensiju (vidējais diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 95 un ≤ 119 mmHg), ārstēšana ar katru Twynsta kombinācijas devu izraisīja nozīmīgi lielāku diastoliskā un sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos un biežāk nodrošināja kontroli nekā atbilstošās monoterapijas sastāvdaļas.

Twynsta terapeitisko devu diapazonā konstatēja no devas atkarīgu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) un $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg). Diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos līdz <90 mmHg sasniedz attiecīgi 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % pacientu. Vērtības ir pielāgotas sākotnējam mērījumam un valstij.

Izteiktāko antihipertensīvo ietekmi sasniedza 2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākšanas.

1050 pacientu ar mērenu vai smagu hipertensiju (DAS ≥ 100 mmHg) apakšgrupā 32,7 – 51,8 % uz monoterapiju ar telmisartānu vai amlodipīnu reaģēja pietiekami. Novērotās vidējās sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pārmaiņas, lietojot 5 mg amlodipīna saturošu kombinētu terapiju ($-22,2/-17,2$ mmHg, lietojot 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg, lietojot 80 mg/5 mg), bija līdzīgas vai izteiktākas nekā lietojot 10 mg amlodipīna ($-21,0/-17,6$ mmHg) un nozīmīgi retāk izraisīja tūsku (1,4 %, lietojot 40 mg/5 mg; 0,5 %, lietojot 80 mg/5 mg; 17,6 %, lietojot 10 mg amlodipīna).

Automātiska ambulatora asinsspiediena uzraudzība (*Automated ambulatory blood pressure monitoring*; ABPM), ko veica 562 pacientiem, apstiprināja klīnikā novērotos sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanās rezultātus stabili visā 24 stundu lietošanas periodā.

Turpmākā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā kopumā 1097 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot 5 mg amlodipīna, saņēma Twynsta (40 mg/5 mg vai 80 mg/5 mg) vai tikai amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). Pēc 8 ārstēšanas nedēļām katra no kombinācijām labāk nekā amlodipīna monoterapijas devas pazemināja sistolisko un diastolisko asinsspiedienu ($-13,6/-9,4$ mmHg, $-15,0/-10,6$ mmHg, lietojot 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar $-6,2/-5,7$ mmHg, $-11,1/-8,0$ mmHg, lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna) un arī diastoliskais asinsspiediens tika kontrolēts biežāk nekā lietojot attiecīgo monoterapiju (56,7 %, 63,8 %, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar 42 %, 56,7 %, lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna). Lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, tūska radās nozīmīgi retāk nekā lietojot 10 mg amlodipīna (attiecīgi 4,4 % salīdzinājumā ar 24,9 %).

Citā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā kopumā 947 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot 10 mg amlodipīna, saņēma Twynsta (40 mg/10 mg vai 80 mg/10 mg) vai tikai amlodipīnu (10 mg). Pēc 8 ārstēšanas nedēļām katra no kombinācijām statistiski nozīmīgi labāk nekā amlodipīna monoterapija pazemināja diastolisko un sistolisko asinsspiedienu (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar -7,4/-6,5 mmHg, lietojot 10 mg amlodipīna) un biežāk tika panākta diastoliskā asinsspiediena normalizēšanās nekā lietojot monoterapiju (63,7 %, 66,5 %, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar 51,1 %, lietojot 10 mg amlodipīna).

Divos atbilstošos atklātos ilgtermiņa novērojumos, kas veikti vēl 6 mēnešus, Twynsta ietekme pētījuma periodā saglabājās. Turklāt tika pierādīts, ka daži pacienti, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts ar Twynsta 40 mg/10 mg, palielinot Twynsta devu līdz 80 mg/10 mg, novēroja papildu asinsspiediena pazemināšanos.

Kopējā nevēlamo blakusparādību sastopamība, lietojot Twynsta klīnisko pētījumu programmā bija neliela – tikai 12,7 % pacientu ārstēšanas laikā radās nevēlamās blakusparādības. Biežākās nevēlamās blakusparādības bija perifēra tūska un reibonis, skatīt arī 4.8. apakšpunktu. Ziņotās nevēlamās blakusparādības atbilda tām, kādas bija paredzamas, ņemot vērā telmisartāna un amlodipīna drošuma īpašības. Jaunas vai smagākas nevēlamās blakusparādības nenovēroja. Ar tūska saistītie traucējumi (perifēra tūska, ģeneralizēta tūska un tūska) pacientiem, kuri saņēma Twynsta, radās nozīmīgi retāk nekā pacientiem, kuri saņēma 10 mg amlodipīna. Faktoriāla plānojuma pētījumā tūskas biežums bija 1,3 %, lietojot Twynsta 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, 8,8 %, lietojot Twynsta 40 mg/10 mg un 80 mg/10 mg un 18,4 %, lietojot 10 mg amlodipīna. Pacientiem, kuri stāvokli neizdevās kontrolēt ar 5 mg amlodipīna, tūskas biežums bija 4,4 %, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, un 24,9 %, lietojot 10 mg amlodipīna.

Twynsta antihipertensīvā iedarbība bija līdzīga pacientiem, kuri slimo ar cukura diabētu, un pacientiem, kuri neslimo ar cukura diabētu, kā arī neatkarīgi no vecuma un dzimuma.

Twynsta ir pētīts vienīgi hipertensijas ārstēšanai. Telmisartāns ir pētīts lielā iznākuma pētījumā 25 620 pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku (ONTARGET). Amlodipīns ir pētīts pacientiem ar hronisku stabilu stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski dokumentētu koronāro artēriju slimību.

Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Twynsta visās pediatrikās populācijas apakšgrupās hipertensijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fiksētas devas kombinācijas farmakokinētika

Twynsta uzsūkšanās ātrums un apjoms ir līdzvērtīgs telmisartāna un amlodipīna biopieejamībai, lietojot tos atsevišķu tablešu veidā.

Uzsūkšanās

Telmisartāna uzsūkšanās notiek ātri, lai gan daudzums, kas uzsūcas, ir dažāds. Telmisartāna vidējā absolūtā biopieejamība ir aptuveni 50 %. Lietojot telmisartānu kopā ar uzturu, telmisartāna laukuma zem plazmas koncentrācija laika līknes (AUC_{0-∞}) ir robežās no aptuveni 6 % (40 mg devai) līdz aptuveni 19 % (160 mg devai). Trīs stundas pēc lietošanas koncentrācija plazmā ir līdzīga neatkarīgi no tā, vai telmisartāns tiek lietots tukšā dūšā vai ēšanas laikā.

Pēc terapeitisku devu iekšķīgas lietošanas amlodipīns uzsūcas labi, maksimālā koncentrācija asinīs tiek sasniegta 6-12 stundas pēc devas lietošanas. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64-80 %. Uzturs neietekmē amlodipīna biopieejamību.

Izkliede

Telmisartāns lielākoties ir saistīts ar plazmas olbaltumvielām (>99,5 %), galvenokārt ar albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu. Vidējais šķietamais izklijes tilpums līdzsvara apstākļos (V_{dss}) ir aptuveni 500 l.

Amlodipīna izklijes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka hipertensijas slimniekiem aptuveni 97,5 % cirkulējošā amlodipīna ir saistīti ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Telmisartāns metabolizējas, pamatsavienojumam konjugējoties ar glikuronīdu. Konjugātam farmakoloģiska aktivitāte nav pierādīta.

Amlodipīns plaši (aptuveni 90 %) metabolizējas aknās par neaktīviem metabolītiem.

Eliminācija

Telmisartānam ir raksturīga bieksponeciāla samazināšanās farmakokinētika ar terminālo eliminācijas pusperiodu > 20 stundas. Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un mazākā mērā laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC) palielinās neproporcionāli devai. Nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu ieteicamā devā lietota telmisartāna uzkrāšanos. Koncentrācija plazmā sievietēm bija augstāka nekā vīriešiem, kas būtiski neietekmēja efektivitāti.

Pēc iekšķīgas (un intravenozas) lietošanas telmisartāns gandrīz pilnībā izdalās ar izkārnījumiem, galvenokārt nemainīta savienojuma veidā. Kumulatīvā izdalīšanās ar urīnu ir < 1 % devas. Kopējais plazmas klīrenss ($Cl_{toDivos t}$) ir augsts (aptuveni 1000 ml/min), salīdzinot ar asins plūsmu aknās (aptuveni 1500 ml/min).

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, ar terminālo eliminācijas pusperiodu aptuveni 30-50 stundas, kas atbilst lietošanai vienu reizi dienā. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc nepārtrauktas preparāta lietošanas 7-8 dienas. Desmit procenti oriģinālā amlodipīna un 60 % amlodipīna metabolītu izdalās ar urīnu.

Linearitāte/nelinearitāte

Nav paredzams, ka nelielais telmisartāna AUC samazinājums izraisīs terapeitiskās efektivitātes mazināšanos. Lineāra saistība starp devām un koncentrāciju plazmā nepastāv. C_{max} un mazākā mērā AUC, lietojot par 40 mg lielāku devu, palielinās neproporcionāli.

Amlodipīnam piemīt lineāra farmakokinētika.

Pediātriskā populācija (līdz 18 gadu vecumam)

Farmakokinētikas dati pediātriskai populācijai nav pieejami.

Dzimums

Novēroja atšķirīgu telmisartāna koncentrāciju plazmā, sievietēm C_{max} un AUC bija aptuveni attiecīgi 3 un 2 reizes lielāki nekā vīriešiem.

Gados vecāki pacienti

Telmisartāna farmakokinētika jaunākiem un gados vecākiem pacientiem neatšķiras.

Laiks līdz amlodipīna maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā gados vecākiem un jaunākiem pacientiem ir līdzīgs. Gados vecākiem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence mazināties, kā rezultātā palielinās AUC un eliminācijas pusperiods.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem novēroja telmisartāna koncentrācijas divkāršošanos plazmā. Taču pacientiem ar nieru mazspēju, kam veic dialīzi, novēroja zemāku koncentrāciju plazmā. Telmisartāns pacientiem ar nieru mazspēju izteikti saistās ar plazmas proteīniem un to nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību. Pacientiem ar nieru darbības

traucējumiem eliminācijas pusperiods nemainās. Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku būtiski neietekmē.

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījumos pacientiem ar aknu darbības traucējumiem konstatēta absolūtās telmisartāna biopieejamības palielināšanās par gandrīz 100 %. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem telmisartāna eliminācijas pusperiods nemainās. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klirens, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40-60 %.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tā kā telmisartāna un amlodipīna neklīniskās toksicitātes īpašības nepārklājas, lietojot kombināciju, toksicitātes pastiprināšanās nav gaidāma. To apstiprināja subhroniskā (13 nedēļu) toksikoloģijas pētījumā ar žurkām, kurām pārbaudīja šādas telmisartāna un amlodipīna devas: 3,2/0,8, 10/2,5 un 40/10 mg/kg.

Tālāk sniegti preklīniskie dati, kas pieejami šīs fiksētās devas kombinācijas sastāvdaļām.

Telmisartāns

Preklīniskajos drošuma pētījumos devas, kas rada klīniskai terapeitiskai iedarbībai līdzīgu iedarbību, samazināja sarkano asins šūnu raksturlielumus (eritrocīti, hemoglobīns, hematokrits), nieru hemodinamikas pārmaiņas (palielināts atlieku slāpekļa un kreatinīna līmenis asinīs), kā arī kālija līmeņa palielināšanos serumā normotensīviem dzīvniekiem. Suņiem novēroja nieru kanāliņu paplašināšanos un atrofiju. Žurkām un suņiem novēroja arī kuņģa gļotādas bojājumu (erozijas, čūlas vai iekaisumu). Šīs farmakoloģiski noteiktās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas preklīniskos pētījumos gan angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, gan angiotenzīna II receptoru antagonistiem, varēja novērst, perorāli lietojot sāls papildterapiju.

Abām sugām novēroja palielinātu renīna aktivitāti plazmā un nieru jukstaglomerulāro šūnu hipertrofiju/hiperplāziju. Šīs pārmaiņas, arī angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupai un citiem angiotenzīna II receptoru antagonistiem raksturīga ietekme, šķiet, nav klīniski nozīmīga. Nav tiešu teratogēniskas iedarbības pierādījumu, tomēr, pēc telmisartāna toksiskas devas lietošanas tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz pēcnācēju attīstību pēc dzimšanas, piemēram, mazāka ķermeņa masa, aizkavēta acu atvēršanās un lielāka mirstība.

Nav pierādījumu par mutagēnisku un nozīmīgu klastogēnisku ietekmi *in vitro* pētījumos un par kancerogenitāti žurkām un pelēm.

Amlodipīns

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvie pētījumi ar žurkām un pelēm ir uzrādījuši aizkavētu dzemdību datumu, paildzinātas dzemdības un samazinātu mazuļu dzīvildzi, lietojot aptuveni 50 reizes lielāku devu par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu, balstoties uz aprēķinu mg/kg.

Ietekme uz fertilitāti

Ietekmi uz auglību žurkām, kuras iekšķīgi ārstēja ar amlodipīna maleātu (tēviņus 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās), lietojot devas līdz 10 mg amlodipīna/kg dienā (aptuveni 8 reizes* lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu 10 mg dienā, nosakot mg/m² veidā), nekonstatēja. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti ar amlodipīna besilātu 30 dienas ar devu, kas bija salīdzināma ar cilvēka devu, balstoties uz aprēķinu mg/kg, tika konstatēts samazināts folikulus stimulējošā hormona un testosterona līmenis plazmā, kā arī spermas blīvuma samazināšanās un mazāks nobriedušo spermatīdu un *Sertoli* šūnu skaits.

Kancerogenitāte, mutagēnēze

Žurkām un pelēm, kas tika ārstētas ar uzturam pievienotu amlodipīnu divus gadus, koncentrācijās, kas nodrošina dienas devu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg dienā, kancerogenitātes pazīmes netika novērotas. Visaugstākā deva (pelēm deva, kas līdzīga maksimālajai klīniski ieteicamajai devai 10 mg, balstoties

uz aprēķinu mg/m², un žurkām divreiz* lielāka deva) bija tuvu maksimālajai panesamajai devai pelēm, bet ne žurkām.
Mutagenitātes pētījumos netika konstatēta ar zālēm saistīta ietekme ne gēnu, ne hromosomu līmenī.

*Pamatojoties uz pacienta masu 50 kg

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Briljanzilais FCF (E133)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Magnija stearāts
Kukurūzas ciete
Meglumīns
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K25
Preželatinizēta ciete (pagatavota no kukurūzas cietes)
Nātrijs hidroksīds
Sorbīts (E420)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.
Tabletes drīkst izņemt no blistera tikai pirms pašas lietošanas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri (PA/Al/PVH/Al) kastītē pa 14, 28, 56, 98 tabletēm vai alumīnija/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā (PA/Al/PVH/Al) kastītē pa 30 x 1, 90 x 1 tabletei un saliktos iepakojumos pa 360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 7. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 20. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – 40 mg/5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 40 mg/5 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
30 x 1 tablete
56 tabletes
90 x 1 tablete
98 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Twynsta 40 mg/5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

APVIENOTU 360 TABLEŠU SALIKTA IEPAKOJUMA (4 IEPAKOJUMI PA 90 X 1 TABLETEI) ĀRĒJAIS MARKĒJUMS – AR BLUE BOX – 40 mg/5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 40 mg/5 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Salikts iepakojums: 360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/648/007 (360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Twynsta 40 mg/5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**360 TABLEŠU SALIKTA IEPAKOJUMA (4 IEPAKOJUMI PA 90 X 1 TABLETEI)
STARPIEPAKOJUMS – BEZ BLUE BOX – 40 mg/5 mg**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 40 mg/5 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 tabletes
Saliktā iepakojuma daļa, kuru nedrīkst tirgot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/648/007 (360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Twynsta 40 mg/5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

7 tablešu blisteris – 40 mg/5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 40 mg/5 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (Logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Vienas devas blisteris ar 10 tabletēm – 40 mg/5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 40 mg/5 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (Logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – 40 mg/10 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 40 mg/10 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
30 x 1 tablete
56 tabletes
90 x 1 tablete
98 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Twynsta 40 mg/10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

APVIENOTU 360 TABLEŠU SALIKTA IEPAKOJUMA (4 IEPAKOJUMI PA 90 X 1 TABLETEI) ĀRĒJAIS MARKĒJUMS – AR BLUE BOX – 40 mg/10 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 40 mg/10 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Salikts iepakojums: 360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/648/014 (360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Twynsta 40 mg/10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**360 TABLEŠU SALIKTA IEPAKOJUMA (4 IEPAKOJUMI PA 90 X 1 TABLETEI)
STARPIEPAKOJUMS – BEZ BLUE BOX – 40 mg/10 mg**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 40 mg/10 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 tabletes
Saliktā iepakojuma daļa, kuru nedrīkst tirgot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/648/014 (360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Twynsta 40 mg/10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

7 tablešu blisteris – 40 mg/10 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 40 mg/10 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (Logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Vienas devas blisteris ar 10 tabletēm – 40 mg/10 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 40 mg/10 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (Logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – 80 mg/5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 80 mg/5 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
30 x 1 tablete
56 tabletes
90 x 1 tablete
98 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Twynsta 80 mg/5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

APVIENOTU 360 TABLEŠU SALIKTA IEPAKOJUMA (4 IEPAKOJUMI PA 90 X 1 TABLETEI) ĀRĒJAIS MARKĒJUMS – AR BLUE BOX – 80 mg/5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 80 mg/5 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Salikts iepakojums: 360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/648/021 (360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Twynsta 80 mg/5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**360 TABLEŠU SALIKTA IEPAKOJUMA (4 IEPAKOJUMI PA 90 X 1 TABLETEI)
STARPIEPAKOJUMS – BEZ BLUE BOX – 80 mg/5 mg**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 80 mg/5 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 tabletes
Saliktā iepakojuma daļa, kuru nedrīkst tirgot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/648/021 (360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Twynsta 80 mg/5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

7 tablešu blisteris – 80 mg/5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 80 mg/5 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (Logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Vienas devas blisteris ar 10 tabletēm – 80 mg/5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 80 mg/5 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (Logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – 80 mg/10 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 80 mg/10 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
30 x 1 tablete
56 tabletes
90 x 1 tablete
98 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Twynsta 80 mg/10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

APVIENOTU 360 TABLEŠU SALIKTA IEPAKOJUMA (4 IEPAKOJUMI PA 90 X 1 TABLETEI) ĀRĒJAIS MARKĒJUMS – AR BLUE BOX – 80 mg/10 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 80 mg/10 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Salikts iepakojums: 360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/648/028 (360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Twynsta 80 mg/10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**360 TABLEŠU SALIKTA IEPAKOJUMA (4 IEPAKOJUMI PA 90 X 1 TABLETEI)
STARPIEPAKOJUMS – BEZ BLUE BOX – 80 mg/10 mg**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 80 mg/10 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 tabletes
Saliktā iepakojuma daļa, kuru nedrīkst tirgot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/648/028 (360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Twynsta 80 mg/10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

7 tablešu blisteris – 80 mg/10 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 80 mg/10 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (Logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Vienas devas blisteris ar 10 tabletēm – 80 mg/10 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Twynsta 80 mg/10 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (Logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Twynsta 40 mg/5 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Twynsta un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Twynsta lietošanas
3. Kā lietot Twynsta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Twynsta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Twynsta un kādam nolūkam tās lieto

Twynsta tabletes satur divas aktīvās vielas, ko sauc par telmisartānu un amlodipīnu. Abas šīs vielas palīdz kontrolēt Jūsu paaugstināto asinsspiedienu:

- telmisartāns pieder pie vielu grupas, ko sauc par „angiotenzīna-II receptoru antagonistiem”. Angiotenzīns II ir viela, kas veidojas organismā un izraisa asinsvadu sašaurināšanos, tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Telmisartāns darbojas, bloķējot angiotenzīna II iedarbību.
- amlodipīns pieder pie vielu grupas, ko sauc par „kalcijs kanālu blokatoriem”. Amlodipīns pārtrauc kalcijs ieplūšanu asinsvadu sienā, kas pārtrauc asinsvadu sašaurināšanos.

Tas nozīmē, ka šīs abas aktīvās vielas darbojas kopā, lai pārtrauktu asinsvadu sašaurināšanos. Līdz ar to asinsvadu sienas atslābst, un asinsspiediens pazeminās.

Twynsta lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai

- pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts ar amlodipīnu;
- pieaugušiem pacientiem, kuri jau saņem telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā un kuri ērtības labad vēlas to vietā lietot tādas pašas devas vienā tabletē.

Paaugstināts asinsspiediens, ja to neārstē, var bojāt asinsvadus vairākos orgānos, kas rada pacientiem nopietnu traucējumu, piemēram, sirdslēkmes, sirds vai nieru mazspējas, insulta vai akluma, risku. Paaugstināts asinsspiediens parasti neizraisa simptomus, līdz nav radies bojājums. Tādēļ ir svarīgi regulāri mērīt asinsspiedienu, lai pārbaudītu, vai tas ir normāls.

2. Kas Jums jāzina pirms Twynsta lietošanas

Nelietojiet Twynsta šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret telmisartānu vai amlodipīnu, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir alerģija pret citām dihidropiridīna tipa zālēm (kalcijs kanālu blokators paveids).
- Ja Jums ir grūtniecība ilgāk par 3 mēnešiem. (No Twynsta lietošanas vēlams izvairīties arī agrīnā grūtniecības laikā – skatīt sadaļu „Grūtniecība”).
- Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi vai žultsceļu nosprostojums (žults izplūdes traucējumi no aknām un žultspūšļa).

- Ja Jums ir aortas sirds vārstuļa sašaurināšanās (aortas stenoze) vai kardiogēns šoks (stāvoklis, kad Jūsu sirds nespēj piegādāt pietiekamu asins daudzumu organismā).
- Ja Jums ir sirds mazspēja pēc sirdslēkmes.
- Ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiek ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums, pastāstiet ārstam vai farmaceitam pirms Twynsta lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Twynsta lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vai kādreiz ir bijis kāds no šiem traucējumiem vai slimībām:

- Nieru slimība vai pārstādīta niere.
- Nieru artēriju stenoze (vienas vai abu nieru asinsvadu sašaurinājums).
- Aknu slimība.
- Sirds darbības traucējumi.
- Paaugstināts aldosterona līmenis (kas izraisa ūdens un sāls aizturi organismā vienlaicīgi ar dažādu asinīs esošu minerālvielu līdzsvara traucējumiem).
- Zems asinsspiediens (hipotensija), kas var rasties, ja Jums ir dehidratācija (pārmērīgs šķidruma zudums no organisma) vai sāls deficīts diurētiskas terapijas („urīndzenošo tablešu”) lietošanas, mazsāls diētas ievērošanas, caurejas vai vemšanas dēļ.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs.
- Diabēts.
- Aortas sašaurināšanās (aortas stenoze).
- Ar sirdi saistītas sāpes krūtīs, arī miera stāvoklī vai pie minimālas slodzes (nestabila stenokardija).
- Sirdslēkme pēdējo četru nedēļu laikā.

Pirms Twynsta lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- Ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „AKE –inhibitorus” (piemēram, enalaprilu, lisinoprilu, ramiprilu utt.), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi.
 - Aliskirēnu.
 Jūsu ārsts var regulāri Jums pārbaudīt nieru funkciju, asinsspiedienu, un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs. Skatīt arī „Nelietojiet Twynsta šādos gadījumos”.
- Ja esat gados vecāks cilvēks un Jūsu deva jāpalielina.

Ja Jums tiek veikta operācija vai narkoze, Jums jāpastāsta ārstam, ka lietojat Twynsta.

Bērni un pusaudži

Twynsta nav ieteicama bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Twynsta

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jūsu ārstam var būt jāmaina šo citu zāļu deva vai jāveic citi piesardzības pasākumi. Dažos gadījumos Jums var būt jāpārtrauc kādu zāļu lietošana. Tas īpaši attiecas uz tālāk minētajām zālēm:

- Litiju saturošas zāles dažu depresijas veidu ārstēšanai.
- Zāles, kas var palielināt kālija līmeni asinīs, piemēram, kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (noteiktas „urīndzenošās tabletes”).
- Angiotenzīna II receptoru blokatori.
- AKE inhibitori vai aliskirēns (skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Twynsta šādos gadījumos” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- NPL (nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi, piemēram, acetilsalicilskābe vai ibuprofēns), heparīns, imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns vai takrolīms) un antibiotika trimetoprimis.

- Rifampicīns, eritromicīns, klaritromicīns (antibiotikas).
- Asinszāle.
- Dantrolēns (infūzija smagām ķermeņa temperatūras novirzēm).
- Zāles, ko lieto, lai mainītu imūnsistēmas darbību (piemēram, sirolīms, temsirolīms un everolīms).
- Zāles, ko lieto HIV/AIDS (piemēram, ritonavīrs) vai sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols).
- Diltiazems (sirds zāles).
- Simvastatīns paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai.
- Digoksīns.

Tāpat kā citu asinsspiedienu pazeminošu zāļu, arī Twynsta iedarbība var būt samazināta, ja Jūs lietojat NPL (nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, acetilsalicilskābi vai ibuprofēnu) vai kortikosteroīdus.

Twynsta var pastiprināt citu asinsspiediena ārstēšanai izmantoto zāļu vai zāļu, kas var pazemināt asinsspiedienu (piemēram, baklofēna, amifostīna, neuroleptisku zāļu vai antidepresantu) asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

Twynsta kopā ar uzturu un dzērienu

Asinsspiedienu var pazemināt alkohola lietošana. Jūs to varat sajukt kā reiboni pieceļoties.

Twynsta vienlaicīga lietošana ar greipfrūtiem un greipfrūtu sulu nav ieteicama. Tas tāpēc, ka greipfrūti un greipfrūtu sula dažiem pacientiem var paaugstināt aktīvās vielas (amlodipīna) līmeni asinīs un var pastiprināties Twynsta asinsspiedienu pazeminošais efekts.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Jums jāpastāsta ārstam, ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Ārsts Jums parasti ieteiks pārtraukt Twynsta lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka esat stāvoklī un norādīs Jums lietot citas zāles Twynsta vietā. Twynsta nav ieteicama lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot pēc 3 grūtniecības mēneša, jo tā var izraisīt nopietnu kaitējumu bērnam, ja to lieto pēc trešā grūtniecības mēneša.

Barošana ar krūti

Konstatēts, ka amlodipīns izdalās mātes pienā nelielā daudzumā.

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai grasāties to sākt darīt. Twynsta nav ieteicama lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti un Jūsu ārsts var izvēlēties citu ārstēšanas līdzekli, ja Jūs vēlaties barot bērnu ar krūti, īpaši ja Jūsu bērns ir jaundzimušais vai dzimis priekšlaikus.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem cilvēkiem, ārstējot paaugstinātu asinsspiedienu, var rasties tādas blakusparādības kā gībonis, miegainība, reibonis vai griešanās sajūta (vertigo). Ja Jums rodas šādas blakusparādības, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

Twynsta satur sorbītu

Šīs zāles satur 168,64 mg sorbīta katrā tabletē.

Twynsta satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Twynsta

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Centieties lietot tableti aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Izņemiet Twynsta tableti no blistera tikai tieši pirms lietošanas.

Jūs varat lietot Twynsta ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni vai citu bezalkoholisku dzērienu.

Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, parastā deva nedrīkst pārsniegt vienu 40 mg/5 mg tableti vai vienu 40 mg/10 mg tableti dienā.

Ja esat lietojis Twynsta vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat ieņēmis pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu. Jums var pazemināties asinsspiediens un būt ātra sirdsdarbība. Ziņots arī par lēnu sirdsdarbību, reiboni, pavājinātu nieru darbību, arī nieru mazspēju, izteikti un ilgstoši pazeminātu asinsspiedienu, arī šoku un nāvi.

Ja esat aizmirsis lietot Twynsta

Ja esat aizmirsis ieņemt devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties un pēc tam turpiniet zāļu lietošanu kā ierasts. Ja esat aizmirsis ieņemt tableti vienu dienu, ieņemiet parasto devu nākamā dienā. **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu atsevišķās aizmirstās devas.

Ja pārtraucat lietot Twynsta

Svarīgi lietot Twynsta katru dienu, līdz Jūsu ārsts iesaka rīkoties citādāk. Ja Jums šķiet, ka Twynsta darbojas pārāk stipri vai vāji, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas un pieprasa nekavējošu medicīnisku palīdzību:

Jums nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

Sepse (parasti dēvēta par asinssaindēšanos, ir smaga visa organisma infekcija ar drudzi un ļoti smagas slimības sajūtu), straujš ādas un gļotādas pietūkums (angioedēma). Šīs blakusparādības ir reti sastopamas (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem), bet ir ārkārtīgi nopietnas un pieprasa nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un meklēt ārsta palīdzību. Ja šos stāvokļus neārstē, tie var kļūt fatāli. Paaugstināta sepses sastopamība tika novērota tikai telmisartānam, taču to nevar izslēgt Twynsta gadījumā.

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):

reibonis, potīšu pietūkums (tūska).

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

miegainība, migrēna, galvassāpes, durstīšanas sajūta vai nejutīgums plaukstās vai pēdās, galvas reibonis (vertigo), lēna sirdsdarbība, sirdsklauves (sirdspukstu izjūta), zems asinsspiediens (hipotensija), reibonis pieceļoties stāvus (ortostatiska hipotensija), pietvīkums, klepus, sāpes kuņģī (sāpes vēderā), caureja, slikta dūša (nelabums), nieze, locītavu sāpes, muskuļu krampji, muskuļu

sāpes, nespēja sasniegt erekciju, vājums, sāpes krūtīs, nogurums, tūska, palielināts aknu enzīmu līmenis.

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

urīnpūšļa infekcija, nomāktības sajūta (depresija), trauksmes sajūta, bezmiegs, ģibonis, plaukstu un pēdu nervu bojājums, nervu jutības samazināšanās, garšas sajūtas traucējumi, trīce, vemšana, palielinātas smaganas, nepatīkama sajūta vēderā, sausums mutē, ekzēma (ādas slimība), ādas apsārtums, izsitumi, muguras sāpes, sāpes kājās, nepieciešamība urinēt naktī, slikta pašsajūta (savārgums), palielināts urīnskābes līmenis asinīs.

Ļoti reti sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem):

progresējošs plaušu audu bojājums (intersticiāla plaušu slimība [galvenokārt intersticiālā pneimonija vai eozinofilā pneimonija]).

Šādas blakusparādības novērotas, lietojot sastāvdaļas telmisartānu vai amlodipīnu, un var rasties arī lietojot Twynsta:

Telmisartāns

Pacientiem, kas lieto tikai telmisartānu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

urīnceļu infekcijas, augšējo elpceļu infekcijas (piemēram, rīkles iekaisums, deguna blakusdobumu iekaisums, saaukstēšanās), sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), augsts kālija līmenis asinīs, elpas trūkums, vēdera uzpūšanās, pastiprināta svīšana, nieru bojājums, ieskaitot akūtu nieru mazspēju, palielināts kreatinīna līmenis.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

palielināts noteikta veida balto asins šūnu skaits (eozinofīlija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), alergiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems asinsspiediens), zems cukura līmenis asinīs (diabēta slimniekiem), redzes traucējumi, ātra sirdsdarbība, gremošanas traucējumi, aknu darbības izmaiņas, nātrene, zāļu izraisīti izsitumi, cīpslu iekaisums, gripai līdzīga slimība (piemēram, muskuļu sāpes, slikta vispārējā pašsajūta), samazināts hemoglobīna (asins olbaltumvielas) līmenis, palielināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs.

Visbiežāk aknu bojājumi/aknu darbības traucējumi novēroti pēcreģistrācijas periodā japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šo blakusparādību.

Amlodipīns

Pacientiem, kas lieto tikai amlodipīnu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):

izmaiņas resnās zarnas darbībā, caureja, aizcietējums, redzes traucējumi, redzes dubultošanās, potīšu pietūkums.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

garastāvokļa pārmaiņas, redzes traucējumi, zvanīšana ausīs, elpas trūkums, šķaudīšana/iesnas, matu izkrišana, neparasta zilumu veidošanās un asiņošana (sarkano asins šūnu bojājums), ādas krāsas pārmaiņas, pastiprināta svīšana, apgrūtināta urinēšana, pastiprināta vajadzība urinēt, īpaši naktī, krūšu palielināšanās vīriešiem, sāpes, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

apjukums.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem):

samazināts balto asins šūnu skaits (leikopēnija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), alergiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems

asinsspiediens), paaugstināts cukura līmenis asinīs, nekontrolējama raustīšanās vai saraustītas kustības, sirdslēkme, neregulāra sirdsdarbība, asinsvadu iekaisums, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts), aknu iekaisums, dzeltena āda (dzelte), palielināts aknu enzīmu līmenis ar dzelti, strauja ādas un gļotādu pietūkšana (angioedēma), smagas ādas reakcijas, nātrene, smagas alerģiskas reakcijas ar pūšļveida ādas un gļotādu izsitumiem (eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms), palielināta ādas jutība pret sauli, palielināts muskuļu sasprindzinājums.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

smagas alerģiskas reakcijas ar pūšļveida ādas un gļotādu izsitumiem (toksiska epidermas nekrolīze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Twynsta

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma. Izņemiet Twynsta tableti no blistera tikai tieši pirms lietošanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Twynsta satur

- Aktīvās vielas ir telmisartāns un amlodipīns. Katra tablete satur 40 mg telmisartāna un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, briljantzilais FCF (E 133), melnais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), magnija stearāts, kukurūzas ciete, meglumīns, mikrokristāliska celuloze, povidons K25, preželatinizēta ciete, kas pagatavota no kukurūzas cietes, nātrija hidroksīds (skatīt 2. punktu), sorbīts (E420) (skatīt 2. punktu).

Twynsta ārējais izskats un iepakojums

Twynsta 40 mg/5 mg tabletes ir zilas un baltas ovālas formas, aptuveni 14 mm garas divslāņu tabletes ar iegravētu produkta kodu A1 un uzņēmuma logo uz baltā slāņa.

Twynsta ir pieejamas kastītē pa 14, 28, 56, 98 tabletēm alumīnija/alumīnija blisteros vai kastītēs pa 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletēm alumīnija/alumīnija perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Twynsta 40 mg/10 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Twynsta un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Twynsta lietošanas
3. Kā lietot Twynsta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Twynsta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Twynsta un kādam nolūkam tās lieto

Twynsta tabletes satur divas aktīvās vielas, ko sauc par telmisartānu un amlodipīnu. Abas šīs vielas palīdz kontrolēt Jūsu paaugstināto asinsspiedienu:

- telmisartāns pieder pie vielu grupas, ko sauc par „angiotenzīna-II receptoru antagonistiem”. Angiotenzīns II ir viela, kas veidojas organismā un izraisa asinsvadu sašaurināšanos, tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Telmisartāns darbojas, bloķējot angiotenzīna II iedarbību.
- amlodipīns pieder pie vielu grupas, ko sauc par „kalcija kanālu blokatoriem”. Amlodipīns pārtrauc kalcija ieplūšanu asinsvadu sienā, kas pārtrauc asinsvadu sašaurināšanos.

Tas nozīmē, ka šīs abas aktīvās vielas darbojas kopā, lai pārtrauktu asinsvadu sašaurināšanos. Līdz ar to asinsvadu sienīņas atslābst, un asinsspiediens pazeminās.

Twynsta lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai

- pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts ar amlodipīnu;
- pieaugušiem pacientiem, kuri jau saņem telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā un kuri ērtības labad vēlas to vietā lietot tādas pašas devas vienā tabletē.

Paaugstināts asinsspiediens, ja to neārstē, var bojāt asinsvadus vairākos orgānos, kas rada pacientiem nopietnu traucējumu, piemēram, sirdslēkmes, sirds vai nieru mazspējas, insulta vai akluma, risku. Paaugstināts asinsspiediens parasti neizraisa simptomus, līdz nav radies bojājums. Tādēļ ir svarīgi regulāri mērīt asinsspiedienu, lai pārbaudītu, vai tas ir normāls.

2. Kas Jums jāzina pirms Twynsta lietošanas

Nelietojiet Twynsta šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret telmisartānu vai amlodipīnu, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir alerģija pret citām dihidropiridīna tipa zālēm (kalcija kanālu blokatora paveids).
- Ja Jums ir grūtniecība ilgāk par 3 mēnešiem. (No Twynsta lietošanas vēlams izvairīties arī agrīnā grūtniecības laikā – skatīt sadaļu „Grūtniecība”).
- Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi vai žultsceļu nosprostojums (žults izplūdes traucējumi no aknām un žultspūšļa).

- Ja Jums ir aortas sirds vārstuļa sašaurināšanās (aortas stenoze) vai kardiogēns šoks (stāvoklis, kad Jūsu sirds nespēj piegādāt pietiekamu asins daudzumu organismā).
- Ja Jums ir sirds mazspēja pēc sirdslēkmes.
- Ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiek ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums, pastāstiet ārstam vai farmaceitam pirms Twynsta lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Twynsta lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vai kādreiz ir bijis kāds no šiem traucējumiem vai slimībām:

- Nieru slimība vai pārstādīta niere.
- Nieru artēriju stenoze (vienas vai abu nieru asinsvadu sašaurinājums).
- Aknu slimība.
- Sirdsdarbības traucējumi.
- Paaugstināts aldosterona līmenis (kas izraisa ūdens un sāls aizturi organismā vienlaicīgi ar dažādu asinīs esošu minerālvielu līdzsvara traucējumiem).
- Zems asinsspiediens (hipotensija), kas var rasties, ja Jums ir dehidratācija (pārmērīgs šķidruma zudums no organisma) vai sāls deficīts diurētiskas terapijas („urīndzenošo tablešu”) lietošanas, mazsāls diētas ievērošanas, caurejas vai vemšanas dēļ.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs.
- Diabēts.
- Aortas sašaurināšanās (aortas stenoze).
- Ar sirdi saistītas sāpes krūtīs, arī miera stāvoklī vai pie minimālas slodzes (nestabila stenokardija).
- Sirdslēkme pēdējo četru nedēļu laikā.

Pirms Twynsta lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- Ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „AKE –inhibitorus” (piemēram, enalaprilu, lisinoprilu, ramiprilu utt.), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi.
 - Aliskirēnu.
 Jūsu ārsts var regulāri Jums pārbaudīt nieru funkciju, asinsspiedienu, un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs. Skatīt arī „Nelietojiet Twynsta šādos gadījumos”.
- Ja esat gados vecāks cilvēks un Jūsu deva jāpalielina.

Ja Jums tiek veikta operācija vai narkoze, Jums jāpastāsta ārstam, ka lietojat Twynsta.

Bērni un pusaudži

Twynsta nav ieteicama bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Twynsta

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jūsu ārstam var būt jāmaina šo citu zāļu deva vai jāveic citi piesardzības pasākumi. Dažos gadījumos Jums var būt jāpārtrauc kādu zāļu lietošana. Tas īpaši attiecas uz tālāk minētajām zālēm:

- Litiju saturošas zāles dažu depresijas veidu ārstēšanai.
- Zāles, kas var palielināt kālija līmeni asinīs, piemēram, kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (noteiktas „urīndzenošās tabletes”).
- Angiotenzīna II receptoru blokatori.
- AKE inhibitori vai aliskirēns (skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Twynsta šādos gadījumos” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- NPL (nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, piemēram, acetilsalicilskābe vai ibuprofēns), heparīns, imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns vai takrolīms) un antibiotika trimetoprimis.

- Rifampicīns, eritromicīns, klaritromicīns (antibiotikas).
- Asinszāle.
- Dantrolēns (infūzija smagām ķermeņa temperatūras novirzēm).
- Zāles, ko lieto, lai mainītu imūnsistēmas darbību (piemēram, sirolīms, temsirolīms un everolīms).
- Zāles, ko lieto HIV/AIDS (piemēram, ritonavīrs) vai sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols).
- Diltiazems (sirds zāles).
- Simvastatīns paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai.
- Digoksīns.

Tāpat kā citu asinsspiedienu pazeminošu zāļu, arī Twynsta iedarbība var būt samazināta, ja Jūs lietojat NPL (nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, acetilsalicilskābi vai ibuprofēnu) vai kortikosteroīdus.

Twynsta var pastiprināt citu asinsspiediena ārstēšanai izmantoto zāļu vai zāļu, kas var pazemināt asinsspiedienu (piemēram, baklofēna, amifostīna, neuroleptisku zāļu vai antidepresantu) asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

Twynsta kopā ar uzturu un dzērienu

Asinsspiedienu var pazemināt alkohola lietošana. Jūs to varat sajukt kā reiboni pieceļoties.

Twynsta vienlaicīga lietošana ar greipfrūtiem un greipfrūtu sulu nav ieteicama. Tas tāpēc, ka greipfrūti un greipfrūtu sula dažiem pacientiem var paaugstināt aktīvās vielas (amlodipīna) līmeni asinīs un var pastiprināties Twynsta asinsspiedienu pazeminošais efekts.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Jums jāpastāsta ārstam, ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Ārsts Jums parasti ieteiks pārtraukt Twynsta lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka esat stāvoklī un norādīs Jums lietot citas zāles Twynsta vietā. Twynsta nav ieteicama lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot pēc 3 grūtniecības mēneša, jo tā var izraisīt nopietnu kaitējumu bērnam, ja to lieto pēc trešā grūtniecības mēneša.

Barošana ar krūti

Konstatēts, ka amlodipīns izdalās mātes pienā nelielā daudzumā.

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai grasāties to sākt darīt. Twynsta nav ieteicama lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti un Jūsu ārsts var izvēlēties citu ārstēšanas līdzekli, ja Jūs vēlaties barot bērnu ar krūti, īpaši ja Jūsu bērns ir jaundzimušais vai dzimis priekšlaikus.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem cilvēkiem, ārstējot paaugstinātu asinsspiedienu, var rasties tādas blakusparādības kā ģībonis, miegainība, reibonis vai griešanās sajūta (vertigo). Ja Jums rodas šādas blakusparādības, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

Twynsta satur sorbītu

Šīs zāles satur 168,64 mg sorbīta katrā tabletē.

Twynsta satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Twynsta

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Centieties lietot tableti aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Izņemiet Twynsta tableti no blistera tikai tieši pirms lietošanas.

Jūs varat lietot Twynsta ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni vai citu bezalkoholisku dzērienu.

Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, parastā deva nedrīkst pārsniegt vienu 40 mg/5 mg tableti vai vienu 40 mg/10 mg tableti dienā.

Ja esat lietojis Twynsta vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat ieņēmis pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu. Jums var pazemināties asinsspiediens un būt ātra sirdsdarbība. Ziņots arī par lēnu sirdsdarbību, reiboni, pavājinātu nieru darbību, arī nieru mazspēju, izteikti un ilgstoši pazeminātu asinsspiedienu, arī šoku un nāvi.

Ja esat aizmirsis lietot Twynsta

Ja esat aizmirsis ieņemt devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties un pēc tam turpiniet zāļu lietošanu kā ierasts. Ja esat aizmirsis ieņemt tableti vienu dienu, ieņemiet parasto devu nākamā dienā. **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu atsevišķās aizmirstās devas.

Ja pārtraucat lietot Twynsta

Svarīgi lietot Twynsta katru dienu, līdz Jūsu ārsts iesaka rīkoties citādāk. Ja Jums šķiet, ka Twynsta darbojas pārāk stipri vai vāji, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas un pieprasa nekavējošu medicīnisku palīdzību:

Jums nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

Sepse (parasti dēvēta par asinssaindēšanos, ir smaga visa organisma infekcija ar drudzi un ļoti smagas slimības sajūtu), straujš ādas un gļotādas pietūkums (angioedēma). Šīs blakusparādības ir reti sastopamas (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem), bet ir ārkārtīgi nopietnas un pieprasa nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un meklēt ārsta palīdzību. Ja šos stāvokļus neārstē, tie var kļūt fatāli. Paaugstināta sepses sastopamība tika novērota tikai telmisartānam, taču to nevar izslēgt Twynsta gadījumā.

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):

reibonis, potīšu pietūkums (tūska).

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

miegainība, migrēna, galvassāpes, durstīšanas sajūta vai nejutīgums plaukstās vai pēdās, galvas reibonis (vertigo), lēna sirdsdarbība, sirdsklauves (sirdspukstu izjūta), zems asinsspiediens (hipotensija), reibonis pieceļoties stāvus (ortostatiska hipotensija), pietvīkums, klepus, sāpes kuņģī (sāpes vēderā), caureja, slikta dūša (nelabums), nieze, locītavu sāpes, muskuļu krampji, muskuļu

sāpes, nespēja sasniegt erekciju, vājums, sāpes krūtīs, nogurums, tūska, palielināts aknu enzīmu līmenis.

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

urīnpūšļa infekcija, nomāktības sajūta (depresija), trauksmes sajūta, bezmiegs, ģibonis, plaukstu un pēdu nervu bojājums, nervu jutības samazināšanās, garšas sajūtas traucējumi, trīce, vemšana, palielinātas smaganas, nepatīkama sajūta vēderā, sausums mutē, ekzēma (ādas slimība), ādas apsārtums, izsitumi, muguras sāpes, sāpes kājās, nepieciešamība urinēt naktī, slikta pašsajūta (savārgums), palielināts urīnskābes līmenis asinīs.

Ļoti reti sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem):

progresējošs plaušu audu bojājums (intersticiāla plaušu slimība [galvenokārt intersticiālā pneimonija vai eozinofīlā pneimonija]).

Šādas blakusparādības novērotas, lietojot sastāvdaļas telmisartānu vai amlodipīnu, un var rasties arī lietojot Twynsta:

Telmisartāns

Pacientiem, kas lieto tikai telmisartānu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

urīnceļu infekcijas, augšējo elpceļu infekcijas (piemēram, rīkles iekaisums, deguna blakusdobumu iekaisums, saaukstēšanās), sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), augsts kālija līmenis asinīs, elpas trūkums, vēdera uzpūšanās, pastiprināta svīšana, nieru bojājums, ieskaitot akūtu nieru mazspēju, palielināts kreatinīna līmenis.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

palielināts noteikta veida balto asins šūnu skaits (eozinofīlija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), alergiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems asinsspiediens), zems cukura līmenis asinīs (diabēta slimniekiem), redzes traucējumi, ātra sirdsdarbība, gremošanas traucējumi, aknu darbības izmaiņas, nātrene, zāļu izraisīti izsitumi, cīpslu iekaisums, gripai līdzīga slimība (piemēram, muskuļu sāpes, slikta vispārējā pašsajūta), samazināts hemoglobīna (asins olbaltumvielas) līmenis, palielināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs.

Visbiežāk aknu bojājumi/aknu darbības traucējumi novēroti pēcreģistrācijas periodā japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šo blakusparādību.

Amlodipīns

Pacientiem, kas lieto tikai amlodipīnu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):

izmaiņas resnās zarnas darbībā, caureja, aizcietējums, redzes traucējumi, redzes dubultošanās, potīšu pietūkums.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

garastāvokļa pārmaiņas, redzes traucējumi, zvanīšana ausīs, elpas trūkums, šķaudīšana/iesnas, matu izkrišana, neparasta zilumu veidošanās un asiņošana (sarkano asins šūnu bojājums), ādas krāsas pārmaiņas, pastiprināta svīšana, apgrūtināta urinēšana, pastiprināta vajadzība urinēt, īpaši naktī, krūšu palielināšanās vīriešiem, sāpes, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

apjukums.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem):

samazināts balto asins šūnu skaits (leikopēnija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), alergiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems

asinsspiediens), paaugstināts cukura līmenis asinīs, nekontrolējama raustīšanās vai saraustītas kustības, sirdslēkme, neregulāra sirdsdarbība, asinsvadu iekaisums, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts), aknu iekaisums, dzeltena āda (dzelte), palielināts aknu enzīmu līmenis ar dzelti, strauja ādas un gļotādu pietūkšana (angioedēma), smagas ādas reakcijas, nātrene, smagas alerģiskas reakcijas ar pūšļveida ādas un gļotādu izsitumiem (eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms), palielināta ādas jutība pret sauli, palielināts muskuļu sasprindzinājums.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

smagas alerģiskas reakcijas ar pūšļveida ādas un gļotādu izsitumiem (toksiska epidermas nekrolīze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Twynsta

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma. Izņemiet Twynsta tableti no blistera tikai tieši pirms lietošanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Twynsta satur

- Aktīvās vielas ir telmisartāns un amlodipīns. Katra tablete satur 40 mg telmisartāna un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, briljantzilais FCF (E 133), melnais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), magnija stearāts, kukurūzas ciete, meglumīns, mikrokristāliska celuloze, povidons K25, preželatinizēta ciete, kas pagatavota no kukurūzas cietes, nātrija hidroksīds (skatīt 2. punktu), sorbīts (E420) (skatīt 2. punktu).

Twynsta ārējais izskats un iepakojums

Twynsta 40 mg/10 mg tabletes ir zilas un baltas ovālas formas, aptuveni 14 mm garas divslāņu tabletes ar iegravētu produkta kodu A2 un uzņēmuma logo uz baltā slāņa.

Twynsta ir pieejamas kastītē pa 14, 28, 56, 98 tabletēm alumīnija/alumīnija blisteros vai kastītēs pa 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletēm alumīnija/alumīnija perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

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

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

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

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Twynsta 80 mg/5 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Twynsta un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Twynsta lietošanas
3. Kā lietot Twynsta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Twynsta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Twynsta un kādam nolūkam tās lieto

Twynsta tabletes satur divas aktīvās vielas, ko sauc par telmisartānu un amlodipīnu. Abas šīs vielas palīdz kontrolēt Jūsu paaugstināto asinsspiedienu:

- telmisartāns pieder pie vielu grupas, ko sauc par „angiotenzīna-II receptoru antagonistiem”. Angiotenzīns II ir viela, kas veidojas organismā un izraisa asinsvadu sašaurināšanos, tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Telmisartāns darbojas, bloķējot angiotenzīna II iedarbību.
- amlodipīns pieder pie vielu grupas, ko sauc par „kalcija kanālu blokatoriem”. Amlodipīns pārtrauc kalcija ieplūšanu asinsvadu sienā, kas pārtrauc asinsvadu sašaurināšanos.

Tas nozīmē, ka šīs abas aktīvās vielas darbojas kopā, lai pārtrauktu asinsvadu sašaurināšanos. Līdz ar to asinsvadu sienīgas atslābst, un asinsspiediens pazeminās.

Twynsta lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai

- pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts ar amlodipīnu;
- pieaugušiem pacientiem, kuri jau saņem telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā un kuri ērtības labad vēlas to vietā lietot tādas pašas devas vienā tabletē.

Paaugstināts asinsspiediens, ja to neārstē, var bojāt asinsvadus vairākos orgānos, kas rada pacientiem nopietnu traucējumu, piemēram, sirdslēkmes, sirds vai nieru mazspējas, insulta vai akluma, risku. Paaugstināts asinsspiediens parasti neizraisa simptomus, līdz nav radies bojājums. Tādēļ ir svarīgi regulāri mērīt asinsspiedienu, lai pārbaudītu, vai tas ir normāls.

2. Kas Jums jāzina pirms Twynsta lietošanas

Nelietojiet Twynsta šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret telmisartānu vai amlodipīnu, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir alerģija pret citām dihidropiridīna tipa zālēm (kalcija kanālu blokatora paveids).
- Ja Jums ir grūtniecība ilgāk par 3 mēnešiem. (No Twynsta lietošanas vēlams izvairīties arī agrīnā grūtniecības laikā – skatīt sadaļu „Grūtniecība”).
- Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi vai žultsceļu nosprostojums (žults izplūdes traucējumi no aknām un žultspūšļa).

- Ja Jums ir aortas sirds vārstuļa sašaurināšanās (aortas stenoze) vai kardiogēns šoks (stāvoklis, kad Jūsu sirds nespēj piegādāt pietiekamu asins daudzumu organismā).
- Ja Jums ir sirds mazspēja pēc sirdslēkmes.
- Ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiek ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums, pastāstiet ārstam vai farmaceitam pirms Twynsta lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Twynsta lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vai kādreiz ir bijis kāds no šiem traucējumiem vai slimībām:

- Nieru slimība vai pārstādīta niere.
- Nieru artēriju stenoze (vienas vai abu nieru asinsvadu sašaurinājums).
- Aknu slimība.
- Sirdsdarbības traucējumi.
- Paaugstināts aldosterona līmenis (kas izraisa ūdens un sāls aizturi organismā vienlaicīgi ar dažādu asinīs esošu minerālvielu līdzsvara traucējumiem).
- Zems asinsspiediens (hipotensija), kas var rasties, ja Jums ir dehidratācija (pārmērīgs šķidruma zudums no organisma) vai sāls deficīts diurētiskas terapijas („urīndzenošo tablešu”) lietošanas, mazsāls diētas ievērošanas, caurejas vai vemšanas dēļ.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs.
- Diabēts.
- Aortas sašaurināšanās (aortas stenoze).
- Ar sirdi saistītas sāpes krūtīs, arī miera stāvoklī vai pie minimālas slodzes (nestabila stenokardija).
- Sirdslēkme pēdējo četru nedēļu laikā.

Pirms Twynsta lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- Ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „AKE –inhibitorus” (piemēram, enalaprilu, lisinoprilu, ramiprilu utt.), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi.
 - Aliskirēnu.
 Jūsu ārsts var regulāri Jums pārbaudīt nieru funkciju, asinsspiedienu, un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs. Skatīt arī „Nelietojiet Twynsta šādos gadījumos”.
- Ja esat gados vecāks cilvēks un Jūsu deva jāpalielina.

Ja Jums tiek veikta operācija vai narkoze, Jums jāpastāsta ārstam, ka lietojat Twynsta.

Bērni un pusaudži

Twynsta nav ieteicama bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Twynsta

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jūsu ārstam var būt jāmaina šo citu zāļu deva vai jāveic citi piesardzības pasākumi. Dažos gadījumos Jums var būt jāpārtrauc kādu zāļu lietošana. Tas īpaši attiecas uz tālāk minētajām zālēm:

- Litiju saturošas zāles dažu depresijas veidu ārstēšanai.
- Zāles, kas var palielināt kālija līmeni asinīs, piemēram, kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (noteiktas „urīndzenošās tabletes”).
- Angiotenzīna II receptoru blokatori.
- AKE inhibitori vai aliskirēns (skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Twynsta šādos gadījumos” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- NPL (nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, piemēram, acetilsalicilskābe vai ibuprofēns), heparīns, imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns vai takrolīms) un antibiotika trimetoprimis.

- Rifampicīns, eritromicīns, klaritromicīns (antibiotikas).
- Asinszāle.
- Dantrolēns (infūzija smagām ķermeņa temperatūras novirzēm).
- Zāles, ko lieto, lai mainītu imūnsistēmas darbību (piemēram, sirolīms, temsirolīms un everolīms).
- Zāles, ko lieto HIV/AIDS (piemēram, ritonavīrs) vai sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols).
- Diltiazems (sirds zāles).
- Simvastatīns paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai.
- Digoksīns.

Tāpat kā citu asinsspiedienu pazeminošu zāļu, arī Twynsta iedarbība var būt samazināta, ja Jūs lietojat NPL (nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, acetilsalicilskābi vai ibuprofēnu) vai kortikosteroīdus.

Twynsta var pastiprināt citu asinsspiediena ārstēšanai izmantoto zāļu vai zāļu, kas var pazemināt asinsspiedienu (piemēram, baklofēna, amifostīna, neuroleptisku zāļu vai antidepresantu) asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

Twynsta kopā ar uzturu un dzērienu

Asinsspiedienu var pazemināt alkohola lietošana. Jūs to varat sajukt kā reiboni pieceļoties.

Twynsta vienlaicīga lietošana ar greipfrūtiem un greipfrūtu sulu nav ieteicama. Tas tāpēc, ka greipfrūti un greipfrūtu sula dažiem pacientiem var paaugstināt aktīvās vielas (amlodipīna) līmeni asinīs un var pastiprināties Twynsta asinsspiedienu pazeminošais efekts.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Jums jāpastāsta ārstam, ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Ārsts Jums parasti ieteiks pārtraukt Twynsta lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka esat stāvoklī un norādīs Jums lietot citas zāles Twynsta vietā. Twynsta nav ieteicama lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot pēc 3 grūtniecības mēneša, jo tā var izraisīt nopietnu kaitējumu bērnam, ja to lieto pēc trešā grūtniecības mēneša.

Barošana ar krūti

Konstatēts, ka amlodipīns izdalās mātes pienā nelielā daudzumā.

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai grasāties to sākt darīt. Twynsta nav ieteicama lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti un Jūsu ārsts var izvēlēties citu ārstēšanas līdzekli, ja Jūs vēlaties barot bērnu ar krūti, īpaši ja Jūsu bērns ir jaundzimušais vai dzimis priekšlaikus.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem cilvēkiem, ārstējot paaugstinātu asinsspiedienu, var rasties tādas blakusparādības kā gībonis, miegainība, reibonis vai griešanās sajūta (vertigo). Ja Jums rodas šādas blakusparādības, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

Twynsta satur sorbītu

Šīs zāles satur 337,28 mg sorbīta katrā tabletē.

Sorbīts ir fruktozes avots. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, vai Jums ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, pirms lietojat vai saņemat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Twynsta satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Twynsta

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Centieties lietot tableti aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Izņemiet Twynsta tableti no blistera tikai tieši pirms lietošanas.

Jūs varat lietot Twynsta ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni vai citu bezalkoholisku dzērienu.

Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, parastā deva nedrīkst pārsniegt vienu 40 mg/5 mg tableti vai vienu 40 mg/10 mg tableti dienā.

Ja esat lietojis Twynsta vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat ieņēmis pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu. Jums var pazemināties asinsspiediens un būt ātra sirdsdarbība. Ziņots arī par lēnu sirdsdarbību, reiboni, pavājinātu nieru darbību, arī nieru mazspēju, izteikti un ilgstoši pazeminātu asinsspiedienu, arī šoku un nāvi.

Ja esat aizmirsis lietot Twynsta

Ja esat aizmirsis ieņemt devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties un pēc tam turpiniet zāļu lietošanu kā ierasts. Ja esat aizmirsis ieņemt tableti vienu dienu, ieņemiet parasto devu nākamā dienā. **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu atsevišķās aizmirstās devas.

Ja pārtraucat lietot Twynsta

Svarīgi lietot Twynsta katru dienu, līdz Jūsu ārsts iesaka rīkoties citādāk. Ja Jums šķiet, ka Twynsta darbojas pārāk stipri vai vāji, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas un pieprasa nekavējošu medicīnisku palīdzību:

Jums nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

Sepse (parasti dēvēta par asinssaindēšanos, ir smaga visa organisma infekcija ar drudzi un ļoti smagas slimības sajūtu), straujš ādas un gļotādas pietūkums (angioedēma). Šīs blakusparādības ir reti sastopamas (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem), bet ir ārkārtīgi nopietnas un pieprasa nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un meklēt ārsta palīdzību. Ja šos stāvokļus neārstē, tie var kļūt fatāli. Paaugstināta sepSES sastopamība tika novērota tikai telmisartānam, taču to nevar izslēgt Twynsta gadījumā.

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):

reibonis, potīšu pietūkums (tūska).

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem): miegainība, migrēna, galvassāpes, durstīšanas sajūta vai nejutīgums plaukstās vai pēdās, galvas reibonis (vertigo), lēna sirdsdarbība, sirdsklauves (sirdspukstu izjūta), zems asinsspiediens (hipotensija), reibonis pieceļoties stāvus (ortostatiska hipotensija), pietvīkums, klepus, sāpes kuņģī (sāpes vēderā), caureja, slikta dūša (nelabums), nieze, locītavu sāpes, muskuļu krampji, muskuļu sāpes, nespēja sasniegt erekciju, vājums, sāpes krūtīs, nogurums, tūska, palielināts aknu enzīmu līmenis.

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem): urīnpūšļa infekcija, nomāktības sajūta (depresija), trauksmes sajūta, bezmiegs, ģibonis, plaukstu un pēdu nervu bojājums, nervu jutības samazināšanās, garšas sajūtas traucējumi, trīce, vemšana, palielinātas smaganas, nepatīkama sajūta vēderā, sausums mutē, ekzēma (ādas slimība), ādas apsārtums, izsitumi, muguras sāpes, sāpes kājās, nepieciešamība urinēt naktī, slikta pašsajūta (savārgums), palielināts urīnskābes līmenis asinīs.

Ļoti reti sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem): progresējošs plaušu audu bojājums (intersticiāla plaušu slimība [galvenokārt intersticiālā pneimonijs vai eozinofilā pneimonijs]).

Šādas blakusparādības novērotas, lietojot sastāvdaļas telmisartānu vai amlodipīnu, un var rasties arī lietojot Twynsta:

Telmisartāns

Pacientiem, kas lieto tikai telmisartānu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem): urīnceļu infekcijas, augšējo elpceļu infekcijas (piemēram, rīkles iekaisums, deguna blakusdobumu iekaisums, saaukstēšanās), sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), augsts kālija līmenis asinīs, elpas trūkums, vēdera uzpūšanās, pastiprināta svīšana, nieru bojājums, ieskaitot akūtu nieru mazspēju, palielināts kreatinīna līmenis.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem): palielināts noteikta veida balto asins šūnu skaits (eozinofīlija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), alerģiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems asinsspiediens), zems cukura līmenis asinīs (diabēta slimniekiem), redzes traucējumi, ātra sirdsdarbība, gremošanas traucējumi, aknu darbības izmaiņas, nātrene, zāļu izraisīti izsitumi, cīpslu iekaisums, gripai līdzīga slimība (piemēram, muskuļu sāpes, slikta vispārējā pašsajūta), samazināts hemoglobīna (asins olbaltumvielas) līmenis, palielināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs.

Visbiežāk aknu bojājumi/aknu darbības traucējumi novēroti pēcreģistrācijas periodā japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šo blakusparādību.

Amlodipīns

Pacientiem, kas lieto tikai amlodipīnu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem): izmaiņas resnās zarnas darbībā, caureja, aizcietējums, redzes traucējumi, redzes dubultošanās, potīšu pietūkums.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem): garastāvokļa pārmaiņas, redzes traucējumi, zvanīšana ausīs, elpas trūkums, šķaudīšana/iesnas, matu izkrišana, neparasta zilumu veidošanās un asiņošana (sarkano asins šūnu bojājums), ādas krāsas pārmaiņas, pastiprināta svīšana, apgrūtināta urinēšana, pastiprināta vajadzība urinēt, īpaši naktī, krūšu palielināšanās vīriešiem, sāpes, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):
apjukums.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem):

samazināts balto asins šūnu skaits (leikopēnija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), alergiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems asinsspiediens), paaugstināts cukura līmenis asinīs, nekontrolējama raustīšanās vai saraustītas kustības, sirdslēkme, neregulāra sirdsdarbība, asinsvadu iekaisums, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts), aknu iekaisums, dzeltena āda (dzelte), palielināts aknu enzīmu līmenis ar dzelti, strauja ādas un gļotādu pietūkšana (angioedēma), smagas ādas reakcijas, nātrene, smagas alergiskas reakcijas ar pūšļveida ādas un gļotādu izsitumiem (eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms), palielināta ādas jutība pret sauli, palielināts muskuļu sasprindzinājums.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

smagas alergiskas reakcijas ar pūšļveida ādas un gļotādu izsitumiem (toksiska epidermas nekrolīze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Twynsta

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma. Izņemiet Twynsta tableti no blistera tikai tieši pirms lietošanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Twynsta satur

- Aktīvās vielas ir telmisartāns un amlodipīns. Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, briljantzilais FCF (E 133), melnais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), magnija stearāts, kukurūzas ciete, meglumīns, mikrokristāliska celuloze, povidons K25, preželatinizēta ciete, kas pagatavota no kukurūzas cietes, nātrija hidroksīds (skatīt 2. punktu), sorbīts (E420) (skatīt 2. punktu).

Twynsta ārējais izskats un iepakojums

Twynsta 80 mg/5 mg tabletes ir zilas un baltas ovālas formas, aptuveni 16 mm garas divslāņu tabletes ar iegravētu produkta kodu A3 un uzņēmuma logo uz baltā slāņa.

Twynsta ir pieejamas kastītē pa 14, 28, 56, 98 tabletēm alumīnija/alumīnija blisteros vai kastītēs pa 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletēm alumīnija/alumīnija perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

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

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

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

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Twynsta 80 mg/10 mg tabletes
telmisartanum/amlodipinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Twynsta un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Twynsta lietošanas
3. Kā lietot Twynsta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Twynsta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Twynsta un kādam nolūkam tās lieto

Twynsta tabletes satur divas aktīvās vielas, ko sauc par telmisartānu un amlodipīnu. Abas šīs vielas palīdz kontrolēt Jūsu paaugstināto asinsspiedienu:

- telmisartāns pieder pie vielu grupas, ko sauc par „angiotenzīna-II receptoru antagonistiem”. Angiotenzīns II ir viela, kas veidojas organismā un izraisa asinsvadu sašaurināšanos, tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Telmisartāns darbojas, bloķējot angiotenzīna II iedarbību.
- amlodipīns pieder pie vielu grupas, ko sauc par „kalcijs kanālu blokatoriem”. Amlodipīns pārtrauc kalcijs ieplūšanu asinsvadu sienā, kas pārtrauc asinsvadu sašaurināšanos.

Tas nozīmē, ka šīs abas aktīvās vielas darbojas kopā, lai pārtrauktu asinsvadu sašaurināšanos. Līdz ar to asinsvadu sienas atslābst, un asinsspiediens pazeminās.

Twynsta lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai

- pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts ar amlodipīnu;
- pieaugušiem pacientiem, kuri jau saņem telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā un kuri ērtības labad vēlas to vietā lietot tādas pašas devas vienā tabletē.

Paaugstināts asinsspiediens, ja to neārstē, var bojāt asinsvadus vairākos orgānos, kas rada pacientiem nopietnu traucējumu, piemēram, sirdslēkmes, sirds vai nieru mazspējas, insulta vai akluma, risku. Paaugstināts asinsspiediens parasti neizraisa simptomus, līdz nav radies bojājums. Tādēļ ir svarīgi regulāri mērīt asinsspiedienu, lai pārbaudītu, vai tas ir normāls.

2. Kas Jums jāzina pirms Twynsta lietošanas

Nelietojiet Twynsta šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret telmisartānu vai amlodipīnu, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir alerģija pret citām dihidropiridīna tipa zālēm (kalcijs kanālu blokators paveids).
- Ja Jums ir grūtniecība ilgāk par 3 mēnešiem. (No Twynsta lietošanas vēlams izvairīties arī agrīnā grūtniecības laikā – skatīt sadaļu „Grūtniecība”).
- Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi vai žultsceļu nosprostojums (žults izplūdes traucējumi no aknām un žultspūšļa).

- Ja Jums ir aortas sirds vārstuļa sašaurināšanās (aortas stenoze) vai kardiogēns šoks (stāvoklis, kad Jūsu sirds nespēj piegādāt pietiekamu asins daudzumu organismā).
- Ja Jums ir sirds mazspēja pēc sirdslēkmes.
- Ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiek ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums, pastāstiet ārstam vai farmaceitam pirms Twynsta lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Twynsta lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vai kādreiz ir bijis kāds no šiem traucējumiem vai slimībām:

- Nieru slimība vai pārstādīta niere.
- Nieru artēriju stenoze (vienas vai abu nieru asinsvadu sašaurinājums).
- Aknu slimība.
- Sirdsdarbības traucējumi.
- Paaugstināts aldosterona līmenis (kas izraisa ūdens un sāls aizturi organismā vienlaicīgi ar dažādu asinīs esošu minerālvielu līdzsvara traucējumiem).
- Zems asinsspiediens (hipotensija), kas var rasties, ja Jums ir dehidratācija (pārmērīgs šķidruma zudums no organisma) vai sāls deficīts diurētiskas terapijas („urīndzenošo tablešu”) lietošanas, mazsāls diētas ievērošanas, caurejas vai vemšanas dēļ.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs.
- Diabēts.
- Aortas sašaurināšanās (aortas stenoze).
- Ar sirdi saistītas sāpes krūtīs, arī miera stāvoklī vai pie minimālas slodzes (nestabila stenokardija).
- Sirdslēkme pēdējo četru nedēļu laikā.

Pirms Twynsta lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- Ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - „AKE –inhibitorus” (piemēram, enalaprilu, lisinoprilu, ramiprilu utt.), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi.
 - Aliskirēnu.
 Jūsu ārsts var regulāri Jums pārbaudīt nieru funkciju, asinsspiedienu, un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs. Skatīt arī „Nelietojiet Twynsta šādos gadījumos”.
- Ja esat gados vecāks cilvēks un Jūsu deva jāpalielina.

Ja Jums tiek veikta operācija vai narkoze, Jums jāpastāsta ārstam, ka lietojat Twynsta.

Bērni un pusaudži

Twynsta nav ieteicama bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Twynsta

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jūsu ārstam var būt jāmaina šo citu zāļu deva vai jāveic citi piesardzības pasākumi. Dažos gadījumos Jums var būt jāpārtrauc kādu zāļu lietošana. Tas īpaši attiecas uz tālāk minētajām zālēm:

- Litiju saturošas zāles dažu depresijas veidu ārstēšanai.
- Zāles, kas var palielināt kālija līmeni asinīs, piemēram, kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (noteiktas „urīndzenošās tabletes”).
- Angiotenzīna II receptoru blokatori.
- AKE inhibitori vai aliskirēns (skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Twynsta šādos gadījumos” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- NPL (nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi, piemēram, acetilsalicilskābe vai ibuprofēns), heparīns, imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns vai takrolīms) un antibiotika trimetoprimis.

- Rifampicīns, eritromicīns, klaritromicīns (antibiotikas).
- Asinszāle.
- Dantrolēns (infūzija smagām ķermeņa temperatūras novirzēm).
- Zāles, ko lieto, lai mainītu imūnsistēmas darbību (piemēram, sirolīms, temsirolīms un everolīms).
- Zāles, ko lieto HIV/AIDS (piemēram, ritonavīrs) vai sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols).
- Diltiazems (sirds zāles).
- Simvastatīns paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai.
- Digoksīns.

Tāpat kā citu asinsspiedienu pazeminošu zāļu, arī Twynsta iedarbība var būt samazināta, ja Jūs lietojat NPL (nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, acetilsalicilskābi vai ibuprofēnu) vai kortikosteroīdus.

Twynsta var pastiprināt citu asinsspiediena ārstēšanai izmantoto zāļu vai zāļu, kas var pazemināt asinsspiedienu (piemēram, baklofēna, amifostīna, neuroleptisku zāļu vai antidepresantu) asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

Twynsta kopā ar uzturu un dzērienu

Asinsspiedienu var pazemināt alkohola lietošana. Jūs to varat sajukt kā reiboni pieceļoties.

Twynsta vienlaicīga lietošana ar greipfrūtiem un greipfrūtu sulu nav ieteicama. Tas tāpēc, ka greipfrūti un greipfrūtu sula dažiem pacientiem var paaugstināt aktīvās vielas (amlodipīna) līmeni asinīs un var pastiprināties Twynsta asinsspiedienu pazeminošais efekts.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Jums jāpastāsta ārstam, ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Ārsts Jums parasti ieteiks pārtraukt Twynsta lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka esat stāvoklī un norādīs Jums lietot citas zāles Twynsta vietā. Twynsta nav ieteicama lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot pēc 3 grūtniecības mēneša, jo tā var izraisīt nopietnu kaitējumu bērnam, ja to lieto pēc trešā grūtniecības mēneša.

Barošana ar krūti

Konstatēts, ka amlodipīns izdalās mātes pienā nelielā daudzumā.

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai grasāties to sākt darīt. Twynsta nav ieteicama lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti un Jūsu ārsts var izvēlēties citu ārstēšanas līdzekli, ja Jūs vēlaties barot bērnu ar krūti, īpaši ja Jūsu bērns ir jaundzimušais vai dzimis priekšlaikus.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem cilvēkiem, ārstējot paaugstinātu asinsspiedienu, var rasties tādas blakusparādības kā gībonis, miegainība, reibonis vai griešanās sajūta (vertigo). Ja Jums rodas šādas blakusparādības, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

Twynsta satur sorbītu

Šīs zāles satur 337,28 mg sorbīta katrā tabletē.

Sorbīts ir fruktozes avots. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, vai Jums ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, pirms lietojat vai saņemat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Twynsta satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Twynsta

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Centieties lietot tableti aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Izņemiet Twynsta tableti no blistera tikai tieši pirms lietošanas.

Jūs varat lietot Twynsta ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni vai citu bezalkoholisku dzērienu.

Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, parastā deva nedrīkst pārsniegt vienu 40 mg/5 mg tableti vai vienu 40 mg/10 mg tableti dienā.

Ja esat lietojis Twynsta vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat ieņēmis pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu. Jums var pazemināties asinsspiediens un būt ātra sirdsdarbība. Ziņots arī par lēnu sirdsdarbību, reiboni, pavājinātu nieru darbību, arī nieru mazspēju, izteikti un ilgstoši pazeminātu asinsspiedienu, arī šoku un nāvi.

Ja esat aizmirsis lietot Twynsta

Ja esat aizmirsis ieņemt devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties un pēc tam turpiniet zāļu lietošanu kā ierasts. Ja esat aizmirsis ieņemt tableti vienu dienu, ieņemiet parasto devu nākamā dienā. **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu atsevišķās aizmirstās devas.

Ja pārtraucat lietot Twynsta

Svarīgi lietot Twynsta katru dienu, līdz Jūsu ārsts iesaka rīkoties citādāk. Ja Jums šķiet, ka Twynsta darbojas pārāk stipri vai vāji, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas un pieprasa nekavējošu medicīnisku palīdzību:

Jums nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

Sepse (parasti dēvēta par asinssaindēšanos, ir smaga visa organisma infekcija ar drudzi un ļoti smagas slimības sajūtu), straujš ādas un gļotādas pietūkums (angioedēma). Šīs blakusparādības ir reti sastopamas (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem), bet ir ārkārtīgi nopietnas un pieprasa nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un meklēt ārsta palīdzību. Ja šos stāvokļus neārstē, tie var kļūt fatāli. Paaugstināta sepses sastopamība tika novērota tikai telmisartānam, taču to nevar izslēgt Twynsta gadījumā.

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):

reibonis, potīšu pietūkums (tūska).

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):
miegainība, migrēna, galvassāpes, durstīšanas sajūta vai nejutīgums plaukstās vai pēdās, galvas reibonis (vertigo), lēna sirdsdarbība, sirdsklauves (sirdspukstu izjūta), zems asinsspiediens (hipotensija), reibonis pieceļoties stāvus (ortostatiska hipotensija), pietvīkums, klepus, sāpes kuņģī (sāpes vēderā), caureja, slikta dūša (nelabums), nieze, locītavu sāpes, muskuļu krampji, muskuļu sāpes, nespēja sasniegt erekciju, vājums, sāpes krūtīs, nogurums, tūska, palielināts aknu enzīmu līmenis.

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):
urīnpūšļa infekcija, nomāktības sajūta (depresija), trauksmes sajūta, bezmiegs, ģibonis, plaukstu un pēdu nervu bojājums, nervu jutības samazināšanās, garšas sajūtas traucējumi, trīce, vemšana, palielinātas smaganas, nepatīkama sajūta vēderā, sausums mutē, ekzēma (ādas slimība), ādas apsārtums, izsitumi, muguras sāpes, sāpes kājās, nepieciešamība urinēt naktī, slikta pašsajūta (savārgums), palielināts urīnskābes līmenis asinīs.

Ļoti reti sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem):
progresējošs plaušu audu bojājums (intersticiāla plaušu slimība [galvenokārt intersticiālā pneimonijs vai eozinofilā pneimonijs]).

Šādas blakusparādības novērotas, lietojot sastāvdaļas telmisartānu vai amlodipīnu, un var rasties arī lietojot Twynsta:

Telmisartāns

Pacientiem, kas lieto tikai telmisartānu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):
urīnceļu infekcijas, augšējo elpceļu infekcijas (piemēram, rīkles iekaisums, deguna blakusdobumu iekaisums, saaukstēšanās), sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), augsts kālija līmenis asinīs, elpas trūkums, vēdera uzpūšanās, pastiprināta svīšana, nieru bojājums, ieskaitot akūtu nieru mazspēju, palielināts kreatinīna līmenis.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):
palielināts noteikta veida balto asins šūnu skaits (eozinofīlija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), alerģiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems asinsspiediens), zems cukura līmenis asinīs (diabēta slimniekiem), redzes traucējumi, ātra sirdsdarbība, gremošanas traucējumi, aknu darbības izmaiņas, nātrene, zāļu izraisīti izsitumi, cīpslu iekaisums, gripai līdzīga slimība (piemēram, muskuļu sāpes, slikta vispārējā pašsajūta), samazināts hemoglobīna (asins olbaltumvielas) līmenis, palielināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs.

Visbiežāk aknu bojājumi/aknu darbības traucējumi novēroti pēcreģistrācijas periodā japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šo blakusparādību.

Amlodipīns

Pacientiem, kas lieto tikai amlodipīnu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):
izmaiņas resnās zarnas darbībā, caureja, aizcietējums, redzes traucējumi, redzes dubultošanās, potīšu pietūkums.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):
garastāvokļa pārmaiņas, redzes traucējumi, zvanīšana ausīs, elpas trūkums, šķaudīšana/iesnas, matu izkrišana, neparasta zilumu veidošanās un asiņošana (sarkano asins šūnu bojājums), ādas krāsas pārmaiņas, pastiprināta svīšana, apgrūtināta urinēšana, pastiprināta vajadzība urinēt, īpaši naktī, krūšu palielināšanās vīriešiem, sāpes, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):
apjukums.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem):

samazināts balto asins šūnu skaits (leikopēnija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), alergiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems asinsspiediens), paaugstināts cukura līmenis asinīs, nekontrolējama raustīšanās vai saraustītas kustības, sirdslēkme, neregulāra sirdsdarbība, asinsvadu iekaisums, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts), aknu iekaisums, dzeltena āda (dzelte), palielināts aknu enzīmu līmenis ar dzelti, strauja ādas un gļotādu pietūkšana (angioedēma), smagas ādas reakcijas, nātrene, smagas alergiskas reakcijas ar pūšļveida ādas un gļotādu izsitumiem (eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms), palielināta ādas jutība pret sauli, palielināts muskuļu sasprindzinājums.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

smagas alergiskas reakcijas ar pūšļveida ādas un gļotādu izsitumiem (toksiska epidermas nekrolīze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Twynsta

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma. Izņemiet Twynsta tableti no blistera tikai tieši pirms lietošanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Twynsta satur

- Aktīvās vielas ir telmisartāns un amlodipīns. Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, briljantzilais FCF (E 133), melnais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), magnija stearāts, kukurūzas ciete, meglumīns, mikrokristāliska celuloze, povidons K25, preželatinizēta ciete, kas pagatavota no kukurūzas cietes, nātrija hidroksīds (skatīt 2. punktu), sorbīts (E420) (skatīt 2. punktu).

Twynsta ārējais izskats un iepakojums

Twynsta 80 mg/10 mg tabletes ir zilās un baltās ovālas formas, aptuveni 16 mm garas divslāņu tabletes ar iegravētu produkta kodu A4 un uzņēmuma logo uz baltā slāņa.

Twynsta ir pieejamas kastītē pa 14, 28, 56, 98 tabletēm alumīnija/alumīnija blisteros vai kastītēs pa 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletēm alumīnija/alumīnija perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

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

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

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

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu/>.