

**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 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 indicēta pieaugušiem pacientiem, 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 vienā tabletē.

### 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.

#### 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 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, jāskatās alternatīva ārstēšana (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

#### Aknu darbības traucējumi

Telmisartāns tiek izvadīts galvenokārt ar žulti. Pacientiem ar žultsceļu nosprostošumu vai aknu mazspēju var būt samazināts klīrenss. Turklāt, tāpat kā lietojot citus kalcija antagonistus, amlodipīna eliminācijas pusperiods ir pagarināts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un rekomendējamās devas nav noteiktas. 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

Lietojoš telmisartānu/amlodipīnu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par telmisartāna/amlodipīna lietošanu pacientiem, kam 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 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 ACE 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 ACE 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.

ACE 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 telmisartānu/amlodipīnu lietošanu nestabilas stenokardijas gadījumā un miokarda infarkta laikā vai vienu mēnesi pēc tā.

### Sirds mazspēja

Ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV funkcionālās klases pēc NYHA klasifikācijas neišēmiskas etioloģijas sirds mazspēju, lietojot amlodipīnu, biežāk ziņots par plaušu tūsku, neraugoties uz nozīmīgu sirds mazspējas pasliktināšanās sastopamības atšķirību salīdzinājumā ar placebo (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 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 gadījumos 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).

### Sorbīts

Šīs zāles satur 168,64 mg sorbīta katrā tabletē.

### 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.

### Kombinācijai raksturīgas mijiedarbības

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*

Lietojot litija 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*

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE 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<sub>0-24</sub> un C<sub>max</sub> 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 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 vienlaicīgi ar CYP3A4 inhibitoru eritromicīnu jauniem pacientiem un ar diltiazēmu gados vecākiem pacientiem, amlodipīna koncentrācija plazmā palielinājās attiecīgi par 22 % un 50 %. Tomēr šī novērojuma klīniskā nozīme nav skaidra. Nevar izslēgt, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori (t.i., ketokonazols, itrakonazols, ritonavīrs) var palielināt amlodipīna koncentrāciju plazmā vairāk nekā diltiazems. Amlodipīns kopā ar CYP3A4 inhibitoriem jālieto piesardzīgi. Tomēr nav saņemti ziņojumi par blakusparādībām, kas būtu saistāmas ar šādu mijiedarbību.

##### *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*)).

##### *Greipfrūti un greipfrūtu sula*

240 ml greipfrūtu sulas lietošana vienlaicīgi ar 10 mg vienas devas iekšķīgi lietojamu amlodipīnu 20 veseliem brīvprātīgajiem nozīmīgi neietekmēja amlodipīna farmakokinētiskās īpašības. Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana tomēr nav rekomendējama pacientiem, jo amlodipīna biopieejamība dažiem var palielināties un līdz ar to var palielināties amlodipīna hipotensīvais efekts.

#### Kombinācijas, kam jāpievērš uzmanība

##### *Takrolims*

Lietojot vienlaicīgi ar amlodipīnu, pastāv takrolima plazmas koncentrācijas 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 citai populācijai, izņemot nieru transplantāta pacientus, kuriem tika novērota ciklosporīna mainīgās minimālās koncentrācijas paaugstināšanās (vidēji 0%-40%). Jāapsver ciklosporīna līmeņa monitorēšana nieru transplantāta pacientiem, kuri lieto amlodipīnu, un ciklosporīna devas samazināšana, kad nepieciešams.

##### *Simvastatīns*

Vienlaicīga daudzkārtīgu amlodipīna 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.

##### *Citi līdzekļi*

Amlodipīns ir droši lietots vienlaicīgi ar digoksīnu, varfarīnu, atorvastatīnu, sildenafilu, pretskābes līdzekļiem (alumīnija hidroksīdu, magnija hidroksīdu, simetikonu), cimetidīnu, antibiotikām un

perorālām hipoglikēmiskām zālēm. Lietojot amlodipīnu kombinācijā ar sildenafilu, katrs līdzeklis neatkarīgi viens no otra darbojas hipotensīvi.

#### **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*

Dati par nelielu skaitu šo zāļu iedarbībai pakļauto grūtniecību neliecina, ka amlodipīnam vai citiem kalcija receptoru antagonistiem būtu raksturīga nelabvēlīga ietekme uz augļa veselību. Tomēr pastāv ilgāku dzemdību risks.

##### Barošana ar krūti

Amlodipīns izdalās mātes 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 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 sieviešu vai vīriešu auglību. Tāpat, netika novērota amlodipīna ietekme uz sieviešu vai vīriešu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Kalcija kanālu blokatoriem preklīniskos un *in vitro* pētījumos novērota atgriezeniskas bioķīmiskas pārmaiņas spermatozoīdu galviņā, kas var negatīvi ietekmēt apaugļošanos. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav noteikta.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Šīs zāles mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jānorāda, ka viņiem ārstēšanas laikā var rasties tādas 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

##### Drošības datu apkopojums

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

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 blakusparādību apkopojums

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

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 |
|--|---------|--|------------|
| <b><i>Infekcijas un infestācijas</i></b>               |         |  |            |
| Retāk  |         | augšējo elpceļu infekcijas, arī faringīts un sinusīts, urīnceļu infekcija, arī cistīts |            |
| Reti   | cistīts | sepsē, arī ar letālu iznākumu <sup>1</sup>   |            |
| <b><i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i></b> |         |  |            |
| Retāk  |         | anēmija  |            |
| Reti   |         | trombocitopēnija, eozinofīlija   |            |

|  |   |  |                                      |
|--|---|--|--------------------------------------|
| Ļoti reti                                      |   |  | leikocitopēnija,<br>trombocitopēnija |
| <b><i>Imūnās sistēmas traucējumi</i></b>       |   |  |                                      |
| Reti   |   | paaugstināta jutība,<br>anafilaktiska reakcija |                                      |
| Ļoti reti                                      |   |  | paaugstināta jutība                  |
| <b><i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i></b> |   |  |                                      |
| Retāk  |   | hiperkaliēmija                                 |                                      |
| Reti   |   | hipoglikēmija (diabēta<br>pacientiem)          |                                      |
| Ļoti reti                                      |   |  | hiperglikēmija                       |
| <b><i>Psihiskie traucējumi</i></b>             |   |  |                                      |
| Retāk  |   |  | garastāvokļa izmaiņas                |
| Reti   | depresija,<br>trauksme,<br>bezmiegs   |  | apjukums                             |
| <b><i>Nervu sistēmas traucējumi</i></b>        |   |  |                                      |
| Bieži  | reibonis  |  |                                      |
| Retāk  | miegainība,<br>migrēna,<br>galvassāpes,<br>parestēzija                                    |  |                                      |
| Reti   | ģībonis,<br>perifēra neiropātija,<br>hipoestēzija,<br>garšas sajūtas traucējumi,<br>trīce |  |                                      |
| Ļoti reti                                      |   |  | ekstrapiramidāls<br>sindroms         |
| <b><i>Acu bojājumi</i></b>                     |   |  |                                      |
| Retāk  |   |  | redzes traucējumi                    |
| Reti   |   | redzes traucējumi                              |                                      |
| <b><i>Ausu un labirinta bojājumi</i></b>       |   |  |                                      |
| Retāk  | vertigo   |  | tinnīts                              |
| <b><i>Sirds funkcijas traucējumi</i></b>       |   |  |                                      |
| Retāk  | bradikardija,<br>sirdsklauves   |  |                                      |
| Reti   |   | tahikardija                                    |                                      |

|   |   |  |  |
|---|---|--|--|
| Ļoti reti                                   |   |  | miokarda infarkts,<br>aritmija,<br>ventrikulāra<br>tahikardija,<br>priekškambaru<br>fibrillācija |
| <b><i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i></b> |   |  |  |
| Retāk                                       | hipotensija,<br>ortostatiska hipotensija,<br>pietvīkums |  |  |
| Ļoti reti                                   |   |  | vaskulīts  |

|   |  |               |                       |
|---|--|---------------|-----------------------|
| <b><i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i></b> |  |               |                       |
| Retāk   | klepus                                       | elpas trūkums | elpas trūkums, rinīts |
| Ļoti reti   | intersticiāla plaušu<br>slimība <sup>3</sup> |               |                       |

|   |   |                             |                                   |
|---|---|-----------------------------|-----------------------------------|
| <b><i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i></b> |   |                             |                                   |
| Retāk                                       | sāpes vēderā,<br>caureja<br>slikta dūša                         | meteorisms                  | izmaiņas resnās zarnas<br>darbībā |
| Reti  | vemšana<br>smaganu hipertrofija,<br>dispepsija,<br>sausums mutē | nepatīkama sajūta<br>vēderā |                                   |
| Ļoti reti                                   |   |                             | pankreatīts, gastrīts             |

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| <b><i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i></b> |  |  |   |
| Reti  |  | aknu darbības<br>izmaiņas, aknu<br>bojājums <sup>2</sup> |   |
| Ļoti reti   |  |  | hepatīts, dzelte,<br>aknu enzīmu līmeņa<br>paaugstināšanās<br>(pārsvarā saistīta ar<br>holestāzi) |

|   |                              |  |   |
|---|------------------------------|--|---|
| <b><i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i></b> |                              |  |   |
| Retāk                                       | nieze                        | hiperhidroze   | alopēcija, apsārtums,<br>ādas izbalēšana,<br>hiperhidroze |
| Reti  | ekzēma, eritēma,<br>izsitumi | angioedēma (fatāla),<br>zāļu izraisīti izsitumi,<br>toksiski ādas izsitumi,<br>nātrene |   |

|   |   |  |  |
|---|---|--|--|
| Ļoti reti   |   |  | angioedēma, <i>erythema multiforme</i> , nātrene, eksofoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, fotosensibilizācija |
| Nav zināmi  |   |  | toksiska epidermas nekrolīze   |
| <b><i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i></b>      |   |  |  |
| Retāk   | artralģija, muskuļu spazmas (krampji kājās), mialģija |  |  |
| Reti  | sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs (sāpes kājās)       | cīpslu sāpes (tendinītam līdzīgi simptomi)                                       |  |
| <b><i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i></b>            |   |  |  |
| Retāk   |   | nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja   | niktūrija, bieža urinēšana   |
| Reti  | niktūrija   |  |  |
| <b><i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i></b> |   |  |  |
| Retāk   | erektilā disfunkcija                                  |  | ginekomastija  |
| <b><i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i></b> |   |  |  |
| Bieži   | perifēra tūska  |  |  |
| Retāk   | astēnija, sāpes krūtīs, nespēks, tūska                | gripai līdzīga slimība   | sāpes  |
| Reti  | nespēks   |  |  |
| <b><i>Izmeklējumi</i></b>   |   |  |  |
| Retāk   | palielināts aknu enzīmu līmenis                       | paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs   | svara pieaugums, svara samazinājums  |
| Reti  | palielināts urīnskābes līmenis asinīs                 | paaugstināts kreatīnifosfokināzes līmenis asinīs, samazināts hemoglobīna līmenis |  |

<sup>1</sup>: blakusparādībai var būt gadījuma raksturs vai saistība ar vēl nezināmu mehānismu

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

<sup>3</sup>: intersticiālās plaušu slimības gadījumi (pārsvarā intersticiālā pneimonija un eozinofilā pneimonija) tika saņemti no telmisartāna pēc- mārketinga pieredzes.

### 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. 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 antagonistu 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 (AT<sub>1</sub> tipa) antagonists. Telmisartāns ar ļoti augstu afinitāti izspiež angiotenzīnu II no tā saistīšanās vietas pie AT<sub>1</sub> receptoru paveida, kas nodrošina zināmo angiotenzīna II iedarbību. Telmisartānam nepiemīt daļēja agonistiska iedarbība uz AT<sub>1</sub> receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās pie AT<sub>1</sub> receptoriem. Saistīšanās ir ilgstoša. Telmisartānam nepiemīt afinitāte pret citiem receptoriem, tostarp AT<sub>2</sub> 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 nenomāc cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns nenomāc 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 nomāc 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 atsītienu 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 nejausinātos, 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 gludās 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 gludās 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 izviedes 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, neraugoties uz nozīmīgu sirds mazspējas pasliktināšanās sastopamības atšķirību, salīdzinot ar placebo.

### 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  $\geq 95$  un  $\leq 119$  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  $\geq 100$  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 tūska (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 blakusparādību sastopamība, lietojot Twynsta klīnisko pētījumu programmā bija neliela – tikai 12,7 % pacientu ārstēšanas laikā radās blakusparādības. Biežākās blakusparādības bija perifēra tūska un reibonis, skatīt arī 4.8. apakšpunktu. Ziņotās blakusparādības atbilda tām, kādas bija paredzamas, ņemot vērā telmisartāna un amlodipīna drošības īpašības. Jaunas vai smagākas 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.

#### 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 koncentrācijas 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 dūša 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 ( $Cl_{toDivos}$ ) 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.

### Pediatriskā populācija (līdz 18 gadu vecumam)

Farmakokinētikas dati pediatriškai 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 klīrenss, 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 iespējams apstiprināt 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 drošības 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 kancerogēnātāti žurkām un pelēm.

## Amlodipīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos žurkām, lietojot lielas devas, novēroja aizkavētu atnešanos, grūtas dzemdības un augļa un mazuļa dzīvildzes traucējumus. 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 10 reizes lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu 10 mg dienā, nosakot mg/m<sup>2</sup> veidā), nekonstatēja.

## **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  
D-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 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 indicēta pieaugušiem pacientiem, 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 vienā tabletē.

### 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.

#### 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 kontraindicēta 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).

#### Pediātriskā 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. Kontraindikācijas**

- 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 m<sup>2</sup>) telmisartāna/amlodipīna lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontraindicēta (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. Turklāt, tāpat kā lietojot citus kalcija antagonistus, amlodipīna eliminācijas pusperiods ir pagarināts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un rekomendējamās devas nav noteiktas. 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

Lietojoš 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 ACE 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 ACE 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.

ACE 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.

### Sirds mazspēja

Ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV funkcionālās klases pēc NYHA klasifikācijas neišēmiskas etioloģijas sirds mazspēju, lietojot amlodipīnu, biežāk ziņots par plaušu tūsku, neraugoties uz nozīmīgu sirds mazspējas pasliktināšanās sastopamības atšķirību salīdzinājumā ar placebo (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 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, rbdomiolīze, plaša trauma).

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

### Sorbīts

Šīs zāles satur 168,64 mg sorbīta katrā tabletē.

### 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.

Kombinācijai raksturīgas mijiedarbības  
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 antidepressanti. 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*

Lietojot litija 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*

Klīniskie 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. Pacienti 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 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 vienlaicīgi ar CYP3A4 inhibitoru eritromicīnu jauniem pacientiem un ar diltiazēmu gados vecākiem pacientiem, amlodipīna koncentrācija plazmā palielinājās attiecīgi par 22 % un 50 %. Tomēr šī novērojuma klīniskā nozīme nav skaidra. Nevar izslēgt, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori (t.i., ketokonazols, itrakonazols, ritonavīrs) var palielināt amlodipīna koncentrāciju plazmā vairāk nekā diltiazems. Amlodipīns kopā ar CYP3A4 inhibitoriem jālieto piesardzīgi. Tomēr nav saņemti ziņojumi par blakusparādībām, kas būtu saistāmas ar šādu mijiedarbību.

##### *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*)).

##### *Greipfrūti un greipfrūtu sula*

240 ml greipfrūtu sulas lietošana vienlaicīgi ar 10 mg vienas devas iekšķīgi lietojamu amlodipīnu 20 veseliem brīvprātīgajiem nozīmīgi neietekmēja amlodipīna farmakokinētiskās īpašības. Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana tomēr nav rekomendējama pacientiem, jo amlodipīna biopieejamība dažiem var palielināties un līdz ar to var palielināties amlodipīna hipotensīvais efekts.

#### *Kombinācijas, kam jāpievērš uzmanība*

##### *Takrolims*

Lietojot vienlaicīgi ar amlodipīnu, pastāv takrolima plazmas koncentrācijas 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.

### *Simvastatīns*

Vienlaicīga daudzkārtīgu amlodipīna 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.

### *Citi līdzekļi*

Amlodipīns ir droši lietots vienlaicīgi ar digoksīnu, varfarīnu, atorvastatīnu, sildenafilu, pretskābes līdzekļiem (alumīnija hidroksīdu, magnija hidroksīdu, simetikonu), cimetidīnu, antibiotikām un perorālām hipoglikēmiskām zālēm. Lietojot amlodipīnu kombinācijā ar sildenafilu, katrs līdzeklis neatkarīgi viens no otra darbojās hipotensīvi.

## **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*

Dati par nelielu skaitu šo zāļu iedarbībai pakļauto grūtniecību neliecina, ka amlodipīnam vai citiem kalcija receptoru antagonistiem būtu raksturīga nelabvēlīga ietekme uz augļa veselību. Tomēr pastāv ilgāku dzemdību risks.

### Barošana ar krūti

Amlodipīns izdalās mātes pienā. Aprēķināts, ka deva, ko zīdāinis 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 dzimušo 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 sievietēm vai vīriešu auglību. Tāpat, netika novērota amlodipīna ietekme uz sievietēm vai vīriešu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Kalcija kanālu blokatoriem preklīniskos un *in vitro* pētījumos novērota atgriezeniskas bioķīmiskas pārmaiņas spermatozoīdu galviņā, kas var negatīvi ietekmēt apaugļošanos. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav noteikta.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Šīs zāles mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jānorāda, ka viņiem ārstēšanas laikā var rasties tādas 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**

### Drošības datu apkopojums

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

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 blakusparādību apkopojums

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

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.

| <b>Orgānu sistēmu grupa</b>                            | <b>Twynsta</b> | <b>Telmisartāns</b>  | <b>Amlodipīns</b> |
|--|----------------|--|-------------------|
| <b><i>Infekcijas un infestācijas</i></b>               |                |  |                   |
| Retāk  |                | augšējo elpceļu infekcijas, arī faringīts un sinusīts, urīnceļu infekcija, arī cistīts |                   |
| Reti   | cistīts        | sepsis, arī ar letālu iznākumu <sup>1</sup>  |                   |
| <b><i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i></b> |                |  |                   |
| Retāk  |                | anēmija  |                   |

|  |   |  |                                      |
|--|---|--|--------------------------------------|
| Reti   |   | trombocitopēnija,<br>eozinofīlija              |                                      |
| Ļoti reti                                      |   |  | leikocitopēnija,<br>trombocitopēnija |
| <b><i>Imūnās sistēmas traucējumi</i></b>       |   |  |                                      |
| Reti   |   | paaugstināta jutība,<br>anafilaktiska reakcija |                                      |
| Ļoti reti                                      |   |  | paaugstināta jutība                  |
| <b><i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i></b> |   |  |                                      |
| Retāk  |   | hiperkaliēmija                                 |                                      |
| Reti   |   | hipoglikēmija (diabēta<br>pacientiem)          |                                      |
| Ļoti reti                                      |   |  | hiperglikēmija                       |
| <b><i>Psihiskie traucējumi</i></b>             |   |  |                                      |
| Retāk  |   |  | garastāvokļa izmaiņas                |
| Reti   | depresija,<br>trauksme,<br>bezmiegs   |  | apjukums                             |
| <b><i>Nervu sistēmas traucējumi</i></b>        |   |  |                                      |
| Bieži  | reibonis  |  |                                      |
| Retāk  | miegainība,<br>migrēna,<br>galvassāpes,<br>parestēzija                                    |  |                                      |
| Reti   | ģībonis,<br>perifēra neiropātija,<br>hipoestēzija,<br>garšas sajūtas traucējumi,<br>trīce |  |                                      |
| Ļoti reti                                      |   |  | ekstrapiramidāls<br>sindroms         |
| <b><i>Acu bojājumi</i></b>                     |   |  |                                      |
| Retāk  |   |  | redzes traucējumi                    |
| Reti   |   | redzes traucējumi                              |                                      |
| <b><i>Ausu un labirinta bojājumi</i></b>       |   |  |                                      |
| Retāk  | vertigo   |  | tinnīts                              |
| <b><i>Sirds funkcijas traucējumi</i></b>       |   |  |                                      |
| Retāk  | bradikardija,<br>sirdsklauves   |  |                                      |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|   |   |  |   |
| Reti  |   | tahikardija  |   |
| Ļoti reti   |   |  | miokarda infarkts,<br>aritmija,<br>ventrikulāra<br>tahikardija,<br>priekškambaru<br>fibrillācija  |
| <b><i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i></b>                                   |   |  |   |
| Retāk   | hipotensija,<br>ortostatiska hipotensija,<br>pietvīkums         |  |   |
| Ļoti reti   |   |  | vaskulīts   |
| <b><i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i></b> |   |  |   |
| Retāk   | klepus  | elpas trūkums  | elpas trūkums, rinīts   |
| Ļoti reti   | intersticiāla plaušu<br>slimība <sup>3</sup>                    |  |   |
| <b><i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i></b>                                   |   |  |   |
| Retāk   | sāpes vēderā,<br>caureja<br>slikta dūša                         | meteorisms   | izmaiņas resnās zarnas<br>darbībā   |
| Reti  | vemšana<br>smaganu hipertrofija,<br>dispepsija,<br>sausums mutē | nepatīkama sajūta<br>vēderā  |   |
| Ļoti reti   |   |  | pankreatīts, gastrīts   |
| <b><i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i></b>                   |   |  |   |
| Reti  |   | aknu darbības<br>izmaiņas, aknu<br>bojājums <sup>2</sup>                               |   |
| Ļoti reti   |   |  | hepatīts, dzelte, aknu<br>enzīmu līmeņa<br>paaugstināšanās<br>(pārsvarā saistīta ar<br>holestāzi) |
| <b><i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i></b>                                   |   |  |   |
| Retāk   | nieze   | hiperhidroze   | alopēcija, apsārtums,<br>ādas izbalēšana,<br>hiperhidroze   |
| Reti  | ekzēma, eritēma,<br>izsitumi                                    | angioedēma (fatāla),<br>zāļu izraisīti izsitumi,<br>toksiski ādas izsitumi,<br>nātrene |   |

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| Ļoti reti   |   |   | angioedēma, <i>erythema multiforme</i> , nātrene, eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, fotosensibilizācija |
| Nav zināmi  |   |   | toksiska epidermas nekrolīze  |
| <b><i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i></b>      |   |   |   |
| Retāk   | artralģija, muskuļu spazmas (krampji kājās), mialģija |   |   |
| Reti  | sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs (sāpes kājās)       | cīpslu sāpes (tendinītam līdzīgi simptomi)                                      |   |
| <b><i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i></b>            |   |   |   |
| Retāk   |   | nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja  | niktūrija, bieža urinēšana  |
| Reti  | niktūrija   |   |   |
| <b><i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i></b> |   |   |   |
| Retāk   | erektilā disfunkcija                                  |   | ginekomastija   |
| <b><i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i></b> |   |   |   |
| Bieži   | perifēra tūska  |   |   |
| Retāk   | astēnija, sāpes krūtīs, nespēks, tūska                | gripai līdzīga slimība  | sāpes   |
| Reti  | nespēks   |   |   |
| <b><i>Izmeklējumi</i></b>   |   |   |   |
| Retāk   | palielināts aknu enzīmu līmenis                       | paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs  | svara pieaugums, svara samazinājums   |
| Reti  | palielināts urīnskābes līmenis asinīs                 | paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, samazināts hemoglobīna līmenis |   |

<sup>1</sup>: blakusparādībai var būt gadījuma raksturs vai saistība ar vēl nezināmu mehānismu

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

<sup>3</sup>: intersticiālas plaušu slimības ziņojumi (pārsvarā intersticiālā pneimonija un eozinofilā pneimonija) tika saņemti par telmisartāna pēc- mārketinga gadījumiem.

### 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 aizstāj līdzekļus. Jāsāk atbalstoša ārstēšana. Kalcija kanālu blokādes novēršanai labvēlīga var būt kalcija glikonāta intravenoza ievade. 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 antagonisti 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 (AT<sub>1</sub> tipa) antagonists. Telmisartāns ar ļoti augstu afinitāti izspiež angiotenzīnu II no tā saistīšanās vietas pie AT<sub>1</sub> receptoru paveida, kas nodrošina zināmo angiotenzīna II iedarbību. Telmisartānam nepiemīt daļēja agonistiska iedarbība uz AT<sub>1</sub> receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās pie AT<sub>1</sub> receptoriem. Saistīšanās ir ilgstoša. Telmisartānam nepiemīt afinitāte pret citiem receptoriem, tostarp AT<sub>2</sub> 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 nenomāc cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns nenomāc 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 nomāc 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 atsītienu 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 nejausinātos, 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 gludās 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 gludās 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 izviedes 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 ACE inhibitorus, pierādīja, ka amlodipīns nepalielina mirstības no sirds mazspējas vai mirstības un saslīstības 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 ACE 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, neraugoties uz nozīmīgu sirds mazspējas pasliktināšanās sastopamības atšķirību, salīdzinot ar placebo.

### 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  $\geq 95$  un  $\leq 119$  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  $\geq 100$  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 blakusparādību sastopamība, lietojot Twynsta klīnisko pētījumu programmā bija neliela – tikai 12,7 % pacientu ārstēšanas laikā radās blakusparādības. Biežākās blakusparādības bija perifēra tūska un reibonis, skatīt arī 4.8. apakšpunktu. Ziņotās blakusparādības atbilda tām, kādas bija paredzamas, ņemot vērā telmisartāna un amlodipīna drošības īpašības. Jaunas vai smagākas 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.

### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Twynsta visās pediatriiskās 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 dūša 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 bieksponenciāla 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 klīrens ( $Cl_{toDivos}$ ) 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 klīrenss, 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 iespējams apstiprināt 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 drošības 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

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos žurkām, lietojot lielas devas, novēroja aizkavētu atnešanos, grūtas dzemdības un augļa un mazuļa dzīvildzes traucējumus. 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 10 reizes lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu 10 mg dienā, nosakot mg/m<sup>2</sup> veidā), nekonstatēja.

## **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  
D-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 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 indicēta pieaugušiem pacientiem, 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 vienā tabletē.

### 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.

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.

#### 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 kontraindicēta 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).

#### Pediātriskā 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. Kontraindikācijas**

- 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 m<sup>2</sup>) telmisartāna/amlodipīna lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontraindicēta (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. Turklāt, tāpat kā lietojot citus kalcija antagonistus, amlodipīna eliminācijas pusperiods ir pagarināts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un rekomendējamās devas nav noteiktas. Tādēļ šiem pacientiem Twynsta 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, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

##### Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Lietojošajiem 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 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 ACE 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 ACE 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.

ACE 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.

### Sirds mazspēja

Ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV funkcionālās klases pēc NYHA klasifikācijas neišēmiskas etioloģijas sirds mazspēju, lietojot amlodipīnu, biežāk ziņots par plaušu tūsku, neraugoties uz nozīmīgu sirds mazspējas pasliktināšanās sastopamības atšķirību salīdzinājumā ar placebo (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 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).

### Sorbīts

Šīs zāles satur 337,28 mg sorbīta katrā tabletē.

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

### 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.

Kombinācijai raksturīgas mijiedarbības  
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 antidepressanti. 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*

Lietojot litija 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 darbību*

Klīniskie 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. Pacienti 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<sub>0-24</sub> un C<sub>max</sub> 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 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 vienlaicīgi ar CYP3A4 inhibitoru eritromicīnu jauniem pacientiem un ar diltiazēmu gados vecākiem pacientiem, amlodipīna koncentrācija plazmā palielinājās attiecīgi par 22 % un 50 %. Tomēr šī novērojuma klīniskā nozīme nav skaidra. Nevar izslēgt, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori (t.i., ketokonazols, itrakonazols, ritonavīrs) var palielināt amlodipīna koncentrāciju plazmā vairāk nekā diltiazems. Amlodipīns kopā ar CYP3A4 inhibitoriem jālieto piesardzīgi. Tomēr nav saņemti ziņojumi par blakusparādībām, kas būtu saistāmas ar šādu mijiedarbību.

##### *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*)).

##### *Greipfrūti un greipfrūtu sula*

240 ml greipfrūtu sulas lietošana vienlaicīgi ar 10 mg vienas devas iekšķīgi lietojamu amlodipīnu 20 veseliem brīvprātīgajiem nozīmīgi neietekmēja amlodipīna farmakokinētiskās īpašības. Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana tomēr nav rekomendējama pacientiem, jo amlodipīna biopieejamība dažiem var palielināties un līdz ar to var palielināties amlodipīna hipotensīvais efekts.

#### *Kombinācijas, kam jāpievērš uzmanība*

##### *Takrolims*

Lietojot vienlaicīgi ar amlodipīnu, pastāv takrolima plazmas koncentrācijas 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 nieres 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.

### *Simvastatīns*

Vienlaicīga daudzkārtīgu amlodipīna 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.

### *Citi līdzekļi*

Amlodipīns ir droši lietots vienlaicīgi ar digoksīnu, varfarīnu, atorvastatīnu, sildenafilu, pretskābes līdzekļiem (alumīnija hidroksīdu, magnija hidroksīdu, simetikonu), cimetidīnu, antibiotikām un perorālām hipoglikēmiskām zālēm. Lietojot amlodipīnu kombinācijā ar sildenafilu, katrs līdzeklis neatkarīgi viens no otra darbojās hipotensīvi.

## **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*

Dati par nelielu skaitu šo zāļu iedarbībai pakļauto grūtniecību neliecina, ka amlodipīnam vai citiem kalcija receptoru antagonistiem būtu raksturīga nelabvēlīga ietekme uz augļa veselību. Tomēr pastāv ilgāku dzemdību risks.

### Barošana ar krūti

Amlodipīns izdalās mātes pienā. Aprēķināts, ka deva, ko zīdāinis 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, īpaši barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaikus dzimušo zīdāini.

## 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. Tāpat, netika novērota amlodipīna ietekme uz sievietu vai vīriešu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Kalcija kanālu blokatoriem preklīniskos un *in vitro* pētījumos novērota atgriezeniskas bioķīmiskas pārmaiņas spermatozoīdu galviņā, kas var negatīvi ietekmēt apaugļošanos. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav noteikta.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Šīs zāles mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jānorāda, ka viņiem ārstēšanas laikā var rasties tādas 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**

### Drošības datu apkopojums

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

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 blakusparādību apkopojums

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

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.

| <b>Orgānu sistēmu grupa</b>                            | <b>Twynsta</b> | <b>Telmisartāns</b>  | <b>Amlodipīns</b> |
|--|----------------|--|-------------------|
| <b><i>Infekcijas un infestācijas</i></b>               |                |  |                   |
| Retāk  |                | augšējo elpceļu infekcijas, arī faringīts un sinusīts, urīnceļu infekcija, arī cistīts |                   |
| Reti   | cistīts        | sepsē, arī ar letālu iznākumu <sup>1</sup>   |                   |
| <b><i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i></b> |                |  |                   |
| Retāk  |                | anēmija  |                   |

|  |   |  |                                      |
|--|---|--|--------------------------------------|
| Reti   |   | trombocitopēnija,<br>eozinofīlija              |                                      |
| Ļoti reti                                      |   |  | leikocitopēnija,<br>trombocitopēnija |
| <b><i>Imūnās sistēmas traucējumi</i></b>       |   |  |                                      |
| Reti   |   | paaugstināta jutība,<br>anafilaktiska reakcija |                                      |
| Ļoti reti                                      |   |  | paaugstināta jutība                  |
| <b><i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i></b> |   |  |                                      |
| Retāk  |   | hiperkaliēmija                                 |                                      |
| Reti   |   | hipoglikēmija (diabēta<br>pacientiem)          |                                      |
| Ļoti reti                                      |   |  | hiperglikēmija                       |
| <b><i>Psihiskie traucējumi</i></b>             |   |  |                                      |
| Retāk  |   |  | garastāvokļa izmaiņas                |
| Reti   | depresija,<br>trauksme,<br>bezmiegs   |  | apjukums                             |
| <b><i>Nervu sistēmas traucējumi</i></b>        |   |  |                                      |
| Bieži  | reibonis  |  |                                      |
| Retāk  | miegainība,<br>migrēna,<br>galvassāpes,<br>parestēzija                                    |  |                                      |
| Reti   | ģībonis,<br>perifēra neiropātija,<br>hipoestēzija,<br>garšas sajūtas traucējumi,<br>trīce |  |                                      |
| Ļoti reti                                      |   |  | ekstrapiramidāls<br>sindroms         |
| <b><i>Acu bojājumi</i></b>                     |   |  |                                      |
| Retāk  |   |  | redzes traucējumi                    |
| Reti   |   | redzes traucējumi                              |                                      |
| <b><i>Ausu un labirinta bojājumi</i></b>       |   |  |                                      |
| Retāk  | vertigo   |  | tinnīts                              |
| <b><i>Sirds funkcijas traucējumi</i></b>       |   |  |                                      |
| Retāk  | bradikardija,<br>sirdsklauves   |  |                                      |



|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|   |   |  |   |
| Reti  |   | tahikardija  |   |
| Ļoti reti   |   |  | miokarda infarkts,<br>aritmija,<br>ventrikulāra<br>tahikardija,<br>priekškambaru<br>fibrillācija  |
| <b><i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i></b>                                   |   |  |   |
| Retāk   | hipotensija,<br>ortostatiska hipotensija,<br>pietvīkums         |  |   |
| Ļoti reti   |   |  | vaskulīts   |
| <b><i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i></b> |   |  |   |
| Retāk   | klepus  | elpas trūkums  | elpas trūkums, rinīts   |
| Ļoti reti   | intersticiāla plaušu<br>slimība <sup>3</sup>                    |  |   |
| <b><i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i></b>                                   |   |  |   |
| Retāk   | sāpes vēderā,<br>caureja<br>slikta dūša                         | meteorisms   | izmaiņas resnās zarnas<br>darbībā   |
| Reti  | vemšana<br>smaganu hipertrofija,<br>dispepsija,<br>sausums mutē | nepatīkama sajūta<br>vēderā  |   |
| Ļoti reti   |   |  | pankreatīts, gastrīts   |
| <b><i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i></b>                   |   |  |   |
| Reti  |   | aknu darbības<br>izmaiņas, aknu<br>bojājums <sup>2</sup>                               |   |
| Ļoti reti   |   |  | hepatīts, dzelte, aknu<br>enzīmu līmeņa<br>paaugstināšanās<br>(pārsvarā saistīta ar<br>holestāzi) |
| <b><i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i></b>                                   |   |  |   |
| Retāk   | nieze   | hiperhidroze   | alopēcija, apsārtums,<br>ādas izbalēšana,<br>hiperhidroze   |
| Reti  | ekzēma, eritēma,<br>izsitumi                                    | angioedēma (fatāla),<br>zāļu izraisīti izsitumi,<br>toksiski ādas izsitumi,<br>nātrene |   |

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| Ļoti reti   |   |   | angioedēma, <i>erythema multiforme</i> , nātrene, eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, fotosensibilizācija |
| Nav zināmi  |   |   | toksiska epidermas nekrolīze  |
| <b><i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i></b>      |   |   |   |
| Retāk   | artralģija, muskuļu spazmas (krampji kājās), mialģija |   |   |
| Reti  | sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs (sāpes kājās)       | cīpslu sāpes (tendinītam līdzīgi simptomi)                                      |   |
| <b><i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i></b>            |   |   |   |
| Retāk   |   | nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja  | niktūrija, bieža urinēšana  |
| Reti  | niktūrija   |   |   |
| <b><i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i></b> |   |   |   |
| Retāk   | erektilā disfunkcija                                  |   | ginekomastija   |
| <b><i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i></b> |   |   |   |
| Bieži   | perifēra tūska  |   |   |
| Retāk   | astēnija, sāpes krūtīs, nespēks, tūska                | gripai līdzīga slimība  | sāpes   |
| Reti  | nespēks   |   |   |
| <b><i>Izmeklējumi</i></b>   |   |   |   |
| Retāk   | palielināts aknu enzīmu līmenis                       | paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs  | svara pieaugums, svara samazinājums   |
| Reti  | palielināts urīnskābes līmenis asinīs                 | paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, samazināts hemoglobīna līmenis |   |

<sup>1</sup>: blakusparādībai var būt gadījuma raksturs vai saistība ar vēl nezināmu mehānismu

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

<sup>3</sup>: intersticiālas plaušu slimības ziņojumi (pārsvarā intersticiālā pneimonija un eozinofilā pneimonija) tika saņemti par telmisartāna pēc- mārketinga gadījumiem.

### 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 aizstāj līdzekļus. Jāsāk atbalstoša ārstēšana. Kalcija kanālu blokādes novēršanai labvēlīga var būt kalcija glikonāta intravenoza ievade. 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 antagonisti 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 (AT<sub>1</sub> tipa) antagonists. Telmisartāns ar ļoti augstu afinitāti izspiež angiotenzīnu II no tā saistīšanās vietas pie AT<sub>1</sub> receptoru paveida, kas nodrošina zināmo angiotenzīna II iedarbību. Telmisartānam nepiemīt daļēja agonistiska iedarbība uz AT<sub>1</sub> receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās pie AT<sub>1</sub> receptoriem. Saistīšanās ir ilgstoša. Telmisartānam nepiemīt afinitāte pret citiem receptoriem, tostarp AT<sub>2</sub> 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 nenomāc cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns nenomāc 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 nomāc 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 atsītienu 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 nejausinātos, 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 gludās 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 gludās 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, neraugoties uz nozīmīgu sirds mazspējas pasliktināšanās sastopamības atšķirību, salīdzinot ar placebo.

### 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  $\geq 95$  un  $\leq 119$  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  $\geq 100$  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 tūska (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 blakusparādību sastopamība, lietojot Twynsta klīnisko pētījumu programmā bija neliela – tikai 12,7 % pacientu ārstēšanas laikā radās blakusparādības. Biežākās blakusparādības bija perifēra tūska un reibonis, skatīt arī 4.8. apakšpunktu. Ziņotās blakusparādības atbilda tām, kādas bija paredzamas, ņemot vērā telmisartāna un amlodipīna drošības īpašības. Jaunas vai smagākas 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.

#### 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 koncentrācijas 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 dūša 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 bieksponenciāla 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 divkārtīgošanos 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 klīrenss, 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 iespējams apstiprināt 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 drošības 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

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.



Reproduktīvās toksicitātes pētījumos žurkām, lietojot lielas devas, novēroja aizkavētu atnešanos, grūtas dzemdības un augļa un mazuļa dzīvildzes traucējumus. 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 10 reizes lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu 10 mg dienā, nosakot mg/m<sup>2</sup> veidā), nekonstatēja.

## **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  
D-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 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 indicēta pieaugušiem pacientiem, 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 vienā tabletē.

### 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.

#### 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 kontraindicēta 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).

#### Pediātriskā 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. Kontraindikācijas**

- 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).
- Nestabila sirds mazspēja ar nestabilu hemodinamiku 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 kontraindicēta (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. Turklāt, tāpat kā lietojot citus kalcija antagonistus, amlodipīna eliminācijas pusperiods ir pagarināts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un rekomendējamās devas nav noteiktas. 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 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 ACE 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 ACE 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.

ACE 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 atbilstītu telmisartāna/amlodipīna lietošanu nestabilas stenokardijas gadījumā un miokarda infarkta laikā vai vienu mēnesi pēc tā.

### Sirds mazspēja

Ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV funkcionālās klases pēc NYHA klasifikācijas neišēmiskas etioloģijas sirds mazspēju, lietojot amlodipīnu, biežāk ziņots par plaušu tūsku, neraugoties uz nozīmīgu sirds mazspējas pasliktināšanās sastopamības atšķirību salīdzinājumā ar placebo (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 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, rbdomiolīze, plaša trauma).

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

### Sorbīts

Šīs zāles satur 337,28 mg sorbīta katrā tabletē.

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

### 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.

Kombinācijai raksturīgas mijiedarbības  
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, neuroleptiskie līdzekļi vai antidepressanti. 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*

Lietojot litija 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*

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE 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<sub>0-24</sub> un C<sub>max</sub> 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 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 vienlaicīgi ar CYP3A4 inhibitoru eritromicīnu jauniem pacientiem un ar diltiazēmu gados vecākiem pacientiem, amlodipīna koncentrācija plazmā palielinājās attiecīgi par 22 % un 50 %. Tomēr šī novērojuma klīniskā nozīme nav skaidra. Nevar izslēgt, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori (t.i., ketokonazols, itrakonazols, ritonavīrs) var palielināt amlodipīna koncentrāciju plazmā vairāk nekā diltiazems. Amlodipīns kopā ar CYP3A4 inhibitoriem jālieto piesardzīgi. Tomēr nav saņemti ziņojumi par blakusparādībām, kas būtu saistāmas ar šādu mijiedarbību.

##### *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*)).

##### *Greipfrūti un greipfrūtu sula*

240 ml greipfrūtu sulas lietošana vienlaicīgi ar 10 mg vienas devas iekšķīgi lietojamu amlodipīnu 20 veseliem brīvprātīgajiem nozīmīgi neietekmēja amlodipīna farmakokinētiskās īpašības. Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana tomēr nav rekomendējama pacientiem, jo amlodipīna biopieejamība dažiem var palielināties un līdz ar to var palielināties amlodipīna hipotensīvais efekts.

### Kombinācijas, kam jāpievērš uzmanība

#### *Takrolims*

Lietojot vienlaicīgi ar amlodipīnu, pastāv takrolima plazmas koncentrācijas 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.

#### *Simvastatīns*

Vienlaicīga daudzkārtīgu amlodipīna 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.

#### *Citi līdzekļi*

Amlodipīns ir droši lietots vienlaicīgi ar digoksīnu, varfarīnu, atorvastatīnu, sildenafilu, pretskābes līdzekļiem (alumīnija hidroksīdu, magnija hidroksīdu, simetikonu), cimetidīnu, antibiotikām un



perorālām hipoglikēmiskām zālēm. Lietojot amlodipīnu kombinācijā ar sildenafilu, katrs līdzeklis neatkarīgi viens no otra darbojas hipotensīvi.

#### **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*

Dati par nelielu skaitu šo zāļu iedarbībai pakļauto grūtniecību neliecina, ka amlodipīnam vai citiem kalcija receptoru antagonistiem būtu raksturīga nelabvēlīga ietekme uz augļa veselību. Tomēr pastāv ilgāku dzemdību risks.

##### Barošana ar krūti

Amlodipīns izdalās mātes 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 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 sievietes vai vīriešu auglību.

Tāpat, netika novērota amlodipīna ietekme uz sieviešu vai vīriešu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Kalcija kanālu blokatoriem preklīniskos un *in vitro* pētījumos novērota atgriezeniskas bioķīmiskas pārmaiņas spermatozoīdu galviņā, kas var negatīvi ietekmēt apaugļošanos. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav noteikta.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Šīs zāles mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem jānorāda, ka viņiem ārstēšanas laikā var rasties tādas 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

##### Drošības datu apkopojums

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

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 blakusparādību apkopojums

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

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                        |
|--|---------|--|-----------------------------------|
| <b><i>Infekcijas un infestācijas</i></b>               |         |  |                                   |
| Retāk  |         | augšējo elpceļu infekcijas, arī faringīts un sinusīts, urīnceļu infekcija, arī cistīts |                                   |
| Reti   | cistīts | sepsē, arī ar letālu iznākumu <sup>1</sup>   |                                   |
| <b><i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i></b> |         |  |                                   |
| Retāk  |         | anēmija  |                                   |
| Reti   |         | trombocitopēnija, eozinofīlija   |                                   |
| Ļoti reti  |         |  | leikocitopēnija, trombocitopēnija |

| <b><i>Imūnās sistēmas traucējumi</i></b>       |   |  |                              |
|--|---|--|------------------------------|
| Reti   |   | paaugstināta jutība,<br>anafilaktiska reakcija |                              |
| Ļoti reti                                      |   |  | paaugstināta jutība          |
| <b><i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i></b> |   |  |                              |
| Retāk  |   | hiperkaliēmija                                 |                              |
| Reti   |   | hipoglikēmija (diabēta<br>pacientiem)          |                              |
| Ļoti reti                                      |   |  | hiperglikēmija               |
| <b><i>Psihiskie traucējumi</i></b>             |   |  |                              |
| Retāk  |   |  | garastāvokļa izmaiņas        |
| Reti   | depresija,<br>trauksme,<br>bezmiegs   |  | apjukums                     |
| <b><i>Nervu sistēmas traucējumi</i></b>        |   |  |                              |
| Bieži  | reibonis  |  |                              |
| Retāk  | miegainība,<br>migrēna,<br>galvassāpes,<br>parestēzija                                    |  |                              |
| Reti   | ģībonis,<br>perifēra neiropātija,<br>hipoestēzija,<br>garšas sajūtas traucējumi,<br>trīce |  |                              |
| Ļoti reti                                      |   |  | ekstrapiramidāls<br>sindroms |
| <b><i>Acu bojājumi</i></b>                     |   |  |                              |
| Retāk  |   |  | redzes traucējumi            |
| Reti   |   | redzes traucējumi                              |                              |
| <b><i>Ausu un labirinta bojājumi</i></b>       |   |  |                              |
| Retāk  | vertigo   |  | tinnīts                      |
| <b><i>Sirds funkcijas traucējumi</i></b>       |   |  |                              |
| Retāk  | bradikardija,<br>sirdsklauves   |  |                              |
| Reti   |   | tahikardija                                    |                              |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| Ļoti reti   |   |  | miokarda infarkts,<br>aritmija,<br>ventrikulāra<br>tahikardija,<br>priekškambaru<br>fibrillācija  |
| <b><i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i></b>                                   |   |  |   |
| Retāk   | hipotensija,<br>ortostatiska hipotensija,<br>pietvīkums         |  |   |
| Ļoti reti   |   |  | vaskulīts   |
| <b><i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i></b> |   |  |   |
| Retāk   | klepus  | elpas trūkums  | elpas trūkums, rinīts   |
| Ļoti reti   | intersticiāla plaušu<br>slimība <sup>3</sup>                    |  |   |
| <b><i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i></b>                                   |   |  |   |
| Retāk   | sāpes vēderā,<br>caureja<br>slikta dūša                         | meteorisms   | izmaiņas resnās zarnas<br>darbībā   |
| Reti  | vemšana<br>smaganu hipertrofija,<br>dispepsija,<br>sausums mutē | nepatīkama sajūta<br>vēderā  |   |
| Ļoti reti   |   |  | pankreatīts, gastrīts   |
| <b><i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i></b>                   |   |  |   |
| Reti  |   | aknu darbības<br>izmaiņas, aknu<br>bojājums <sup>2</sup>                               |   |
| Ļoti reti   |   |  | hepatīts, dzelte, aknu<br>enzīmu līmeņa<br>paaugstināšanās<br>(pārsvarā saistīta ar<br>holestāzi) |
| <b><i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i></b>                                   |   |  |   |
| Retāk   | nieze   | hiperhidroze   | alopēcija, apsārtums,<br>ādas izbalēšana,<br>hiperhidroze   |
| Reti  | ekzēma, eritēma,<br>izsitumi                                    | angioedēma (fatāla),<br>zāļu izraisīti izsitumi,<br>toksiski ādas izsitumi,<br>nātrene |   |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| Ļoti reti   |   |  | angioedēma, <i>erythema multiforme</i> , nātrene, eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, fotosensibilizācija |
| Nav zināmi  |   |  | toksiska epidermas nekrolīze  |
| <b><i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i></b>      |   |  |   |
| Retāk   | artralģija, muskuļu spazmas (krampji kājās), mialģija |  |   |
| Reti  | sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs (sāpes kājās)       | cīpslu sāpes (tendinītam līdzīgi simptomi)                                       |   |
| <b><i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i></b>            |   |  |   |
| Retāk   |   | nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja   | niktūrija, bieža urinēšana  |
| Reti  | niktūrija   |  |   |
| <b><i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i></b> |   |  |   |
| Retāk   | erektilā disfunkcija                                  |  | ginekomastija   |
| <b><i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i></b> |   |  |   |
| Bieži   | perifēra tūska  |  |   |
| Retāk   | astēnija, sāpes krūtīs, nespēks, tūska                | gripai līdzīga slimība   | sāpes   |
| Reti  | nespēks   |  |   |
| <b><i>Izmeklējumi</i></b>   |   |  |   |
| Retāk   | palielināts aknu enzīmu līmenis                       | paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs   | svara pieaugums, svara samazinājums   |
| Reti  | palielināts urīnskābes līmenis asinīs                 | paaugstināts kreatīnifosfokināzes līmenis asinīs, samazināts hemoglobīna līmenis |   |

<sup>1</sup>: blakusparādībai var būt gadījuma raksturs vai saistība ar vēl nezināmu mehānismu

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

<sup>3</sup>: intersticiālas plaušu slimības ziņojumi (pārsvarā intersticiālā pneimoniya un eozinofilā pneimoniya) tika saņemti par telmisartāna pēc- mārketinga gadījumiem.

### 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 šķidruma aizstāj līdzekļus. Jāsāk atbalstoša ārstēšana. Kalcija kanālu blokādes novēršanai labvēlīga var būt kalcija glikonāta intravenoza ievade. 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 antagonisti 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 (AT<sub>1</sub> tipa) antagonists. Telmisartāns ar ļoti augstu afinitāti izspiež angiotenzīnu II no tā saistīšanās vietas pie AT<sub>1</sub> receptoru paveida, kas nodrošina zināmo angiotenzīna II iedarbību. Telmisartānam nepiemīt daļēja agonistiska iedarbība uz AT<sub>1</sub> receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās pie AT<sub>1</sub> receptoriem. Saistīšanās ir ilgstoša. Telmisartānam nepiemīt afinitāte pret citiem receptoriem, tostarp AT<sub>2</sub> 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 nenomāc cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns nenomāc 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 nomāc 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 atsītienu 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 nejausinātos, 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 gludās 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 gludās 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 izviedes 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, neraugoties uz nozīmīgu sirds mazspējas pasliktināšanās sastopamības atšķirību, salīdzinot ar placebo.

### 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  $\geq 95$  un  $\leq 119$  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  $\geq 100$  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 tūska (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 blakusparādību sastopamība, lietojot Twynsta klīnisko pētījumu programmā bija neliela – tikai 12,7 % pacientu ārstēšanas laikā radās blakusparādības. Biežākās blakusparādības bija perifēra tūska un reibonis, skatīt arī 4.8. apakšpunktu. Ziņotās blakusparādības atbilda tām, kādas bija paredzamas, ņemot vērā telmisartāna un amlodipīna drošības īpašības. Jaunas vai smagākas 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.

### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Twynsta visās pediatriiskās 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 dūša 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 klīrenss, 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 iespējams apstiprināt 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 drošības 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

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos žurkām, lietojot lielas devas, novēroja aizkavētu atnešanos, grūtas dzemdības un augļa un mazuļa dzīvildzes traucējumus. 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 10 reizes lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu 10 mg dienā, nosakot mg/m<sup>2</sup> veidā), nekonstatēja.

## **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  
D-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, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
D-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**

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. MARĶĒJUMA 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) 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**

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  
D-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: {numurs} [produkta kods]  
SN: {numurs} [sērijas numurs]  
NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

**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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/648/007 (360 (4 x 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: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**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**

4 iepakojumus saturošs salikts iepakojums, katrs satur 90 x 1 tableti

### **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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/648/007 (360 (4 x 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: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

**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) 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

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  
D-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: {numurs} [produkta kods]  
SN: {numurs} [sērijas numurs]  
NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

**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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/648/014 (360 (4 x 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: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**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**

4 iepakojumus saturošs salikts iepakojums, katrs satur 90 x 1 tableti

**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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/648/014 (360 (4 x 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: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

**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) 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**

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  
D-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: {numurs} [produkta kods]  
SN: {numurs} [sērijas numurs]  
NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

**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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/648/021 (360 (4 x 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: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**APVIENOTU 360 TABLEŠU SALIKTA IEPAKOJUMA (4 IEPAKOJUMI PA 90 X 1 TABLETEI) ĀRĒJAIS MARĶĒJUMS – 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**

4 iepakojumus saturošs salikts iepakojums, katrs satur 90 x 1 tableti

### **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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/648/021 (360 (4 x 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: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

**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) 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

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  
D-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: {numurs} [produkta kods]  
SN: {numurs} [sērijas numurs]  
NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

**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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/648/028 (360 (4 x 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: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**APVIENOTU 360 TABLEŠU SALIKTA IEPAKOJUMA (4 IEPAKOJUMI PA 90 X 1 TABLETEI) ĀRĒJAIS MARĶĒJUMS – 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**

4 iepakojumus saturošs salikts iepakojums, katrs satur 90 x 1 tableti

**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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/648/028 (360 (4 x 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: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

**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 „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 maza sirds izsviede nopietnas sirds slimības dēļ.
- 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 (ūdens un sāls aizture 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 Jūs lietojat digoksīnu (zāles sirds mazspējas ārstēšanai).

Ja Jums tiek veikta operācija vai narkozes, 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, kas tiek lietotas vienlaicīgi ar Twynsta:

- 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.
- 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 (nesteroidos 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 ģibonis, miegainība, reibonis vai griešanās sajūta (vertigo). Ja Jums rodas šādas blakusparādības, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

### **Twynsta satur sorbītu**

Šīs zāles satur 168,64 mg sorbīta katrā tabletē.

### 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, ģībonis, 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 pēc-mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šo blakusparādību.

#### Amlodipīns

Pacientiem, kas lieto tikai amlodipīnu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):  
garastāvokļa pārmaiņas, redzes traucējumi, zvanīšana ausīs, elpas trūkums, šķaudīšana/iesnas, vēdera izejas pārmaiņas, 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), alerģiska 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 dziedzeri 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.

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, briljantzils FCF (E 133), melnais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), magnija stearāts, kukurūzas ciete, meglumīns, mikrokristāliska celuloze, povidons K25, preželatīnizēta ciete, kas pagatavota no kukurūzas cietes, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420).

### **Twynsta ārējais izskats un iepakojums**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletes ir zilas un baltas ovālas formas 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

D-55216 Ingelheim am Rhein

Vācija

**Ražotājs**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Vācija

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Straße 51 - 61

D-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 37 473922

**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 Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**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, Unipessoal, 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 Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**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
4. Kas Jums jāzina pirms Twynsta lietošanas
5. 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 maza sirds izsviede nopietnas sirds slimības dēļ.
- 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 (ūdens un sāls aizture 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 Jūs lietojat digoksīnu (zāles sirds mazspējas ārstēšanai).

Ja Jums tiek veikta operācija vai narkozes, 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, kas tiek lietotas vienlaicīgi ar Twynsta:

- 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.
- 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 tūlīt 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 ģibonis, miegainība, reibonis vai griešanās sajūta (vertigo). Ja Jums rodas šādas blakusparādības, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

### **Twynsta satur sorbītu**

Šīs zāles satur 168,64 mg sorbīta katrā tabletē.

### 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, ģībonis, 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), 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 pēc-mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šo blakusparādību.

Amlodipīns

Pacientiem, kas lieto tikai amlodipīnu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

garastāvokļa pārmaiņas, redzes traucējumi, zvanīšana ausīs, elpas trūkums, šķaudīšana/iesnas, vēdera izejas pārmaiņas, 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), alerģiska 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.

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, briljantzils 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, sorbīts (E420).

### **Twynsta ārējais izskats un iepakojums**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletes ir zilās un baltās ovālas formas 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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

**Ražotājs**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
D-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 37 473922

**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 Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**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, Unipessoal, 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 Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**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 maza sirds izsviede nopietnas sirds slimības dēļ.
- 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 (ūdens un sāls aizture 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 funkcijas, asinsspiedienu, un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs. Skatīt arī „Nelietojiet Twynsta šādos gadījumos”.
- Ja Jūs lietojat digoksīnu (zāles sirds mazspējas ārstēšanai).

Ja Jums tiek veikta operācija vai narkozes, 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, kas tiek lietotas vienlaicīgi ar Twynsta:

- 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.
- 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, neiroleptisku 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 neapkalpoiet 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.

### 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 pneimoniya vai eozinofilā pneimoniya]).

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 pēc-mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šo blakusparādību.

#### Amlodipīns

Pacientiem, kas lieto tikai amlodipīnu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):  
garastāvokļa pārmaiņas, redzes traucējumi, zvanīšana ausīs, elpas trūkums, šķaudīšana/iesnas, vēdera izejas pārmaiņas, 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), alerģiska 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 dziedzeri 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.

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 80 mg telmisartāna un 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, briljantzils FCF (E 133), melnais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), magnija stearāts, kukurūzas ciete, meglumīns, mikrokristāliska celuloze, povidons K25, preželatīnizēta ciete, kas pagatavota no kukurūzas cietes, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420).

### **Twynsta ārējais izskats un iepakojums**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletes ir zilas un baltas ovālas formas 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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

**Ražotājs**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
D-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 37 473922

**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 Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**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, Unipessoal, 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 Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**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 „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 maza sirds izsviede nopietnas sirds slimības dēļ.
- 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 (ūdens un sāls aizture 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 funkcijas, asinsspiedienu, un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs. Skatīt arī „Nelietojiet Twynsta šādos gadījumos”.
- Ja Jūs lietojat digoksīnu (zāles sirds mazspējas ārstēšanai).

Ja Jums tiek veikta operācija vai narkozes, 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, kas tiek lietotas vienlaicīgi ar Twynsta:

- 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 trimetoprims.
- Rifampicīns, eritromicīns, klaritromicīns (antibiotikas).
- Asinszāle.
- 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 ģibonis, miegainība, reibonis vai griešanās sajūta (vertigo). Ja Jums rodas šādas blakusparādības, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet 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.

### **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 sekojošos gadījumos:

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, ģībonis, 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), 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 pēc-mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šo blakusparādību.

#### Amlodipīns

Pacientiem, kas lieto tikai amlodipīnu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):  
garastāvokļa pārmaiņas, redzes traucējumi, zvanīšana ausīs, elpas trūkums, šķaudīšana/iesnas, vēdera izejas pārmaiņas, 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.

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, sorbīts (E420).

### **Twynsta ārējais izskats un iepakojums**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletes ir zilas un baltas ovālas formas 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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

**Ražotājs**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
D-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 37 473922

**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 Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**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, Unipessoal, 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 Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Latvijas filiāle

Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky

Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB

Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.

Tel: +44 1344 424 600

**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/>.