

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 40 mg/5 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 40 mg ta' telmisartan u 5 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besilate).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola fiha 168.64 mg ta' sorbitol (E420).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

Pilloli blu u bojod b'żewġ saffi, b'forma ovali, b'tul ta' madwar 14-il mm, imnaqqxa bil-kodiċi tal-prodott A1 u l-logo tal-kumpanija fuq is-saff l-abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament ta' pressjoni tad-demem għolja essenzjali f'persuni adulti:

Terapija addizzjonali

Twynsta 40 mg/5 mg huwa indikat f'adulti li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata b'mod adegwat b'amlodipine 5 mg waħdu.

Terapija ta' sostituzzjoni

Pazjenti adulti li jkunu qed jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati jistgħu minflok jirċievu pilloli Twynsta li fihom l-istess doži tal-komponenti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' dan il-prodott mediċinali hija ta' pillola waħda kuljum.

Id-doża massima rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 80 mg telmisartan/10 mg amlodipine kuljum. Dan il-prodott mediċinali huwa indikat għal trattament fit-tul.

L-għoti ta' amlodipine mal-grejpfrut jew mal-meraġ tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat għax il-bijodisponibilità tista' tiżdied f'xi pazjenti u tirriżulta f'żieda tal-effetti li jbaxxu l-pressjoni tad-demem (ara sezzjoni 4.5).

Terapija addizzjonali

Twynsta 40 mg/5 mg jista' jingħata lil pazjenti li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata b'mod adegwat b'amlodipine 5 mg waħdu.

It-titrazzjoni tad-doża individwali bil-komponenti (i.e. amlodipine u telmisartan) hija rakkomandata qabel ma wiehed jaqleb għall-kombinazzjoni tad-doża fissa. Meta jkun klinikament xieraq, tista' tiġi kkunsidrata bidla diretta minn monoterapija għall-kombinazzjoni fissa.

Pazjenti ttrattati b'10 mg ta' amlodipine li jesperjenzaw kwalunkwe reazzjonijiet avversi li jillimitaw id-doża bħal edima, jistgħu jaqilbu għal Twynsta 40 mg/5 mg darba kuljum, u jnaqqsu d-doża ta' amlodipine mingħajr ma jnaqqsu r-rispons totali mistenni kontra l-pressjoni għolja.

Terapija ta' sostituzzjoni

Pazjenti li jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati jistgħu minflok jirċievu pilloli Twynsta li fihom l-istess doži tal-komponenti f'pillola waħda darba kuljum.

Anzjani (> 65 sena)

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani. Hemm ftit informazzjoni disponibbli f'pazjenti anzjani ħafna.

Korsijiet ta' doża normali ta' amlodipine huma rakkomandati fl-anzjani, iżda ż-żieda fid-doża għandha ssir b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

Hemm esperjenza limitata disponibbli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi li qeġdin fuq emodjalisi. Kawtela hija rakkomandata meta telmisartan/amlodipine jintużaw f'dawn il-pazjenti għax amlodipine u telmisartan ma jistgħux jitneħħew permezz ta' dijalisi (ara wkoll sezzjoni 4.4).

M'hemm b'żonn ta' aġġustament fil-pożoloġija għal pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Twynsta huwa kontraindikati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

F'pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-fwied, telmisartan/amlodipine għandhom jingħataw b'kawtela. Għal telmisartan, il-pożoloġija m'għandhiex taqbeż 40 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' telmisartan/amlodipine fit-tfal li għandhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Twynsta jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojti. Huwa rakkomandat li tiegħu Twynsta ma' ftit likwidu.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi, għal derivattivi ta' dihydropyridine, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)
- Disturbi ostruttivi biljari u indeboliment sever tal-fwied
- Xokk (li jinkludi xokk kardjoġeniku)
- Ostruzzjoni tal-fluss 'il barra tal-ventriklju tax-xellug (eż. stenożi aortika ta' grad għoli)
- Insuffiċjenza emodinamikament instabbli tal-qalb wara infart mijokardjaku akut

L-użu ta' telmisartan/amlodipine flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom aliskiren huwa kontraindikati f'pazjenti b'diabette mellitus jew b'indeboliment tal-kliewi (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tqala

Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jinbdew waqt it-tqala. Sakemm it-tkomplija tat-terapija b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II ma tkunx ikkunsidrata bħala essenzjali, il-

pazjenti li jkunu qed jippjanaw li johorġu tqal, għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu waqt it-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, it-trattament b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandu jitwaqqaf immedjatament, u jekk ikun xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Indeboliment tal-fwied

Telmisartan jitneħħa l-aktar fil-bila. F'pazjenti b'disturbi ostruttivi biljari jew insuffiċjenza tal-fwied, tista' tkun mistennija tneħħija mnaqqa.

Il-*half-life* ta' amlodipine hija mtawwla u l-valuri tal-AUC huma oġġla f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied; rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għadhom ma ġewx determinati. Għalhekk amlodipine għandu jinbeda fil-livell l-aktar baxx tal-medda tad-dożaġġ u għandu jkun hemm kawtela, kemm waqt trattament inizjali kif ukoll meta tiżdied id-doża.

Għalhekk, telmisartan/amlodipine għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Pressjoni għolja renovaskulari

Hemm riskju miżjud ta' pressjoni baxxa severa u insuffiċjenza tal-kliwi meta pazjenti bi stenozi bilaterali tal-arterji tal-kliwi jew bi stenozi tal-arterja għal kilwa waħda li tkun taħdem, ikunu ttrattati bi prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*).

Indeboliment tal-kliwi u trapjant tal-kliwi

Meta telmisartan/amlodipine jintużaw f'pazjenti li għandhom indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi, huwa rakkomandat monitoraġġ perjodiku tal-livelli tal-potassium u tal-livelli tal-kreatinina fis-serum. M'hemmx esperjenza dwar l-għoti ta' telmisartan/amlodipine f'pazjenti bi trapjant riċenti tal-kliwi. Telmisartan u Amlodipine ma jistgħux jitneħħew permezz ta' dijalisi.

Ipovolemija intravaskulari

Pressjoni baxxa sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista' sseħh f'pazjenti li għandhom volum u/jew sodium li jkun tnaqqas minn, eż. terapija diuretika vigoruża, restrizzjoni tal-melħ fid-dieta, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu kkoreġuti qabel l-għoti ta' telmisartan. Jekk isseħh pressjoni baxxa b'telmisartan/amlodipine, il-pazjent għandu jitpoġġa mimdud fuq dahru, u jekk ikun meħtieġ, jingħata infużjoni ġol-vini ta' soluzzjoni ta' melħ. It-trattament jista' jitkompla għaladarba l-pressjoni tad-demmm tkun stabbilizzata.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*)

Hemm evidenza li l-użu fl-istess ħin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza tal-kliwi akuta). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija ta' imblokk doppju tiġi kkunsidrata li hija assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt superviżjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ mill-qrib u frekwenti tal-funzjoni tal-kliwi, elettroliti u l-pressjoni tad-demmm.

Inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess ħin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

Kondizzjonijiet oħrajn bi stimolazzjoni tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone

F'pazjenti li t-ton vaskulari u l-funzjoni tal-kliwi tagħhom jiddependu b'mod predominanti fuq l-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (eż. pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva severa tal-qalb jew li għandhom mard eżistenti tal-kliwi, li jinkludi stenozi tal-arterja tal-kliwi), it-trattament bi prodotti mediċinali li jaffettwaw din is-sistema kien assoċjat ma' pressjoni baxxa akuta, iperażotemija, oligurja, jew, b'mod rari, ma' insuffiċjenza akuta tal-kliwi (ara sezzjoni 4.8).

Aldosteroniżmu primarju

Pazjenti b'aldosteroniżmu primarju ġeneralment mhux ser jirrispondu għal prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja li jaġixxu permezz tal-inibizzjoni tas-sistema renin-angiotensin. Għalhekk, l-użu ta' telmisartan mhuwiex rakkomandat.

Stenożi tal-valv aortiku u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bħal fil-każ ta' mediċini oħrajn li jwessgħu l-arterji/vini, hija indikata kawtela speċjali f'pazjenti li jbatu minn stenożi aortika jew mitrali, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Angina pectoris instabbli, infart mijokardijaku akut

M'hemm l-ebda *data* li tappoġġja l-użu ta' telmisartan/amlodipine f'angina pectoris instabbli, u matul, jew fi żmien xahar minn meta jkun seħħ infart mijokardijaku.

Pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb

Fi studju fit-tul, ikkontrollat bi placebo, dwar amlodipine f'pazjenti b'insuffiċjenza severa tal-qalb (NYHA klassi III u IV) l-inċidenza rrapportata ta' edima pulmonari kienet oġhla fil-grupp ittrattat b'amlodipine milli fil-grupp tal-placebo (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb għandhom jiġu ttrattati b'kawtela.

Imblokkaturi tal-kanali tal-calcium, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, għax dawn jistgħu jżidu r-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari u mortalità fil-futur.

Pazjenti dijabetiċi ttrattati bl-insulina jew b'mediċini kontra d-dijabete

F'dawn il-pazjenti tista' sseħħ l-ipoglicemija taht trattament b'telmisartan. Għalhekk, f'dawn il-pazjenti għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ adattat tal-glucose fid-demm; aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-mediċini kontra d-dijabete jista' jkun meħtieġ meta indikat.

Iperkalimja

L-użu ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone jista' jikkawża l-iperkalimja. L-iperkalimja tista' tkun fatali fl-anzjani, f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi, f'pazjenti dijabetiċi, f'pazjenti ttrattati fl-istess hin bi prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium, u/jew f'pazjenti b'avvenimenti interkurrenti.

Qabel tikkunsidra l-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone, il-proporzjon tal-benefiċċju u r-riskju għandu jkun evalwat.

Il-fatturi ta' riskju ewlenin għall-iperkalimja li għandhom ikunu kkunsidrati huma:

- Dijabete mellitus, indeboliment tal-kliwi, età (> 70 sena)
- Kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra wiehed jew aktar li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone u/jew supplimenti tal-potassium. Prodotti mediċinali jew klassijiet terapewtiċi ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw iperkalimja huma sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, diuretici li jzommu l-potassium fil-ġisem, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux steroidji (NSAIDs, *non steroidal anti-inflammatory medicinal products*, li jinkludu inibituri selettivi ta' COX-2), eparina, immunosoppressivi (cyclosporin jew tacrolimus) u trimethoprim.
- Avvenimenti interkurrenti, b'mod partikulari d-deidratazzjoni, dekumpensazzjoni kardijaka akuta, aċidożi metabolika, funzjoni tal-kliwi li tmur għall-agħar, kondizzjoni tal-kliwi li tmur għall-agħar għal għarrieda (eż. mard infettiv), lisi ċellulari (eż. iskemija akuta fir-riglejn jew fid-dirgħajn, rabdomijolisi, trawma estensiva).

Il-potassium fis-serum għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti anzjani

Iż-żieda fid-doża ta' amlodipine għandha ssir b'attenzjoni f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

Sorbitol

Kull pillola fiha 168.64 mg ta' sorbitol (E420).

Sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Oħrajn

Bħal kull prodott mediċinali kontra l-pressjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv fil-pressjoni tad-demem f'pazjenti b'kardjomijopatija iskemika jew b'mard kardjovaskulari iskemiku, jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew puplesija.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma ġew osservati l-ebda interazzjonijiet bejn iż-żewġ komponenti ta' din il-kombinazzjoni ta' doża fissa fi studji kliniċi.

Interazzjonijiet marbuta ma' din il-kombinazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Biex jiġi kkunsidrat b'użu fl-istess hin

Prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja

L-effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demem ta' telmisartan/amlodipine jista' jiżjed bl-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja.

Prodotti mediċinali li għandhom il-potenzjal li jbaxxu l-pressjoni tad-demem

Ibbażat fuq il-proprietajiet farmakoloġiċi tagħhom, jista' jkun mistenni li l-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti li jbaxxu l-pressjoni tal-mediċini kollha kontra l-pressjoni għolja, li jinkludu dan il-prodott mediċinali, eż. baclofen, amifostine, newrolettici jew antidepressanti. Flimkien ma' dan, pressjoni tad-demem baxxa meta wiehed ikun bilwieqfa tista' tiggrava permezz tal-alkoħol.

Kortikosteroidi (rotta sistemika)

Tnaqqis tal-effett kontra l-pressjoni għolja.

Interazzjonijiet marbuta ma' telmisartan

L-użu fl-istess hin mhux rakkomandat

Dijuretici li jzommu l-potassium fil-gisem jew supplimenti tal-potassium

Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II bħal telmisartan, inaqqsu t-telf tal-potassium kkaġunat minn diuretici. Dijuretici li jzommu l-potassium fil-gisem, eż. spirinolactone, eplerenone, triamterene, jew amiloride, supplimenti tal-potassium, jew sostituti tal-melħ li fihom il-potassium jistgħu jwasslu għal żieda sinifikanti ta' potassium fis-serum. Jekk l-użu fl-istess hin ikun indikat minhabba li jkun hemm ipokalemija dokumentata, dawn għandhom jintużaw b'kawtela u b'monitoraġġ frekwenti tal-potassium fis-serum.

Lithium

Żidiet riversibbli fil-koncentrazzjonijiet tal-lithium fis-serum u fit-tossicità kienu rrapportati waqt l-ghoti fl-istess hin ta' lithium ma' inibituri tal-enzima li tibdel angiotensin, u ma' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, li jinkludu telmisartan. Jekk l-użu ta' din il-kombinazzjoni jkun meħtieġ, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli tal-lithium fis-serum.

Sustanzi oħrajn kontra l-pressjoni għolja li jaġixxu fuq is-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

Data mill-provi kliniċi wriet li imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system) permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren huwa assoċjat ma' frekwenza oġhla ta' avvenimenti

avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li tinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi) meta mqabbla mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

L-użu fl-istess ħin li jeħtieġ kawtela

Prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux sterojdi

NSAIDs (i.e. acetylsalicylic acid f' korsijiet ta' doża kontra l-infjammazzjoni, inibituri ta' COX-2 u NSAIDs mhux selettivi) jistgħu jnaqqsu l-effett kontra l-pressjoni għolja ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II. F' xi pazjenti li għandhom funzjoni tal-kliewi kompromessa (eż. pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani b' funzjoni tal-kliewi kompromessa), l-għoti flimkien ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u prodotti mediċinali li jinibixxu cyclo-oxygenase, jistgħu jirriżultaw f' deterjorament addizzjonali tal-funzjoni tal-kliewi, li jinkludi l-possibbiltà ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi, li normalment tkun riversibbli. Għalhekk, din il-kombinazzjoni għandha tingħata b'kawtela, speċjalment f' persuni anzjani. Il-pazjenti għandhom jiġu idratati b' mod adegwat u għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi wara l-bidu ta' terapija fl-istess ħin u perjodikament wara dan.

Ramipril

Fi studju wiehed, l-għoti flimkien ta' telmisartan u ramipril wassal għal zieda ta' sa 2.5 darbiet fl-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} ta' ramipril u ramiprilat. Ir-rilevanza klinika ta' din l-osservazzjoni mhijiex magħrufa.

L-użu fl-istess ħin jrid jiġi meqjus

Digoxin

Meta telmisartan kien mogħti flimkien ma' digoxin, ġew osservati żidiet medjana fl-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (49 %) u fil-konċentrazzjoni l-aktar baxxa (20 %) ta' digoxin. Meta jinbeda, jiġi aġġustat u jiġi mwaqqaf telmisartan, il-livelli ta' digoxin għandhom jiġu mmonitorjati sabiex jinżammu l-livelli fil-medda terapewtika.

Interazzjonijiet marbuta ma' amlodipine

L-użu fl-istess ħin li jeħtieġ kawtela

Inibituri ta' CYP3A4

L-użu ta' amlodipine flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 (inibituri tal-protease, antifungali azole, makrolidi bħal erythromycin jew clarithromycin, verapamil jew diltiazem) jista' jwassal għal zieda sinifikanti fl-esponiment għal amlodipine li jwassal għal riskju akbar ta' pressjoni baxxa. It-traduzzjoni klinika ta' dawn il-varjazzjonijiet fil-PK tista' tkun aktar evidenti fl-anzjani. Għalhekk jistgħu jkunu meħtieġa monitoraġġ kliniku u aġġustament fid-doża.

Indutturi ta' CYP3A4

Malli jingħata flimkien ma' indutturi magħrufa ta' CYP3A4, il-konċentrazzjoni ta' amlodipine fil-plażma tista' tvarja. Għalhekk, il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata u għandha titqies ir-regolazzjoni tad-doża kemm waqt kif ukoll wara l-medikazzjoni konkomitanti b' mod partikolari b' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, hypericum perforatum).

Dantrolene (infużjoni)

Fl-animali, kienu osservati fibrillazzjoni ventrikulari letali u kollass kardjovaskulari f' assoċjazzjoni ma' iperkalimja wara l-għoti ta' verapamil u dantrolene ġol-vini. Minħabba r-riskju ta' iperkalimja, huwa rakkomandat li l-għoti flimkien ta' imblokkaturi tal-kanali tal-calcium bħal amlodipine jiġi evitat f' pazjenti suxxettibbli għal ipertermija malinna u fl-immaniġġjar ta' ipertermija malinna.

Grejpfrut u meraq tal-grejpfrut

L-ghoti ta' Twynsta ma' grejpfrut jew meraq tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat ghax il-bijodisponibilita' tista' tizzied f'xi pazjenti u twassal ghal zieda fl-effetti li jbxaxx l-pressjoni tad-demmm.

L-użu fl-istess hin li għandu jiġi kkunsidrat

Tacrolimus

Hemm riskju ta' zieda fil-livelli ta' tacrolimus fid-demmm meta jingħata flimkien ma' amlodipine, iżda l-mekkanizmu farmakokinetiku ta' din l-interazzjoni mhuwiex mifhum għalkollox. Sabiex tiġi evitata t-tossicità ta' tacrolimus, l-ghoti ta' amlodipine f'pazjent ittrattati b'tacrolimus jeħtieġ monitoraġġ tal-livelli ta' tacrolimus fid-demmm u aġġustament fid-doża ta' tacrolimus meta jkun xieraq.

Cyclosporine

Ma twettqu l-ebda studji ta' interazzjoni tal-medicina b'cyclosporine u amlodipine f'voluntiera f'sahhithom jew f'popolazzjonijiet oħrajn, bl-eċċezzjoni ta' pazjenti bi trapjant tal-kliewi, fejn ġew osservati żidiet varjabbli fil-koncentrazzjoni minima (medja ta' 0% - 40%) ta' cyclosporine. Għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ tal-livelli ta' cyclosporine f'pazjenti bi trapjant tal-kliewi li jkunu fuq amlodipine, u t-tnaqqis fid-doża ta' cyclosporine għandu jsir skont il-bżonn.

Inibituri tal-Mira Mekkanika ta' Rapamycin (mTOR, Mechanistic Target of Rapamycin)

Inibituri ta' mTOR bħal sirolimus, temsirolimus, u everolimus huma substrati ta' CYP3A. Amlodipine huwa inibitur dgħajjed ta' CYP3A. Bl-użu flimkien ta' inibituri ta' mTOR, amlodipine jista' jżid l-esponiment għall-inibituri ta' mTOR.

Simvastatin

L-ghoti ta' doži multipli ta' 10 mg ta' amlodipine flimkien ma' simvastatin 80 mg irriżulta f'zieda fl-esponiment għal simvastatin ta' sa 77 % meta mqabbel ma' simvastatin waħdu. Għalhekk, id-doża ta' simvastatin għandha tiġi limitata għal 20 mg kuljum f'pazjenti fuq amlodipine.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' telmisartan/amlodipine f'nisa tqal. Ma sarux studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fl-annimali b'telmisartan/amlodipine.

Telmisartan

L-użu ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II mhuwiex rakkomandat matul l-ewwel trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II huwa kontraindikant matul it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Studji b'telmisartan fuq l-annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Evidenza epidemjologika dwar ir-riskju ta' teratoġenicità wara esponiment għal inibituri ta' ACE matul l-ewwel trimestru tat-tqala ma kinitx konkluziva; madankollu, zieda zghira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li m'hemm l-ebda *data* epidemjologika kkontrollata dwar ir-riskju b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, riskji simili jistgħu jeżistu għal din il-klassi ta' prodotti mediċinali. Sakemm it-tkomplija tat-terapija b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II ma tkunx ikkunsidrata bħala essenzjali, il-pazjenti li jkunu qed jippjanaw li johorgu tqal, għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu waqt it-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanjustikata, it-trattament b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandu jitwaqqaf immedjatament, u jekk ikun xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

Hu magħruf li esponiment għal terapija b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II matul it-tieni u t-tielet trimestri, jikkaguna fetotossicità fil-bniedem (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, defiċjenza ta'

fluidu amnijotiku, ittardjar fl-ossifikazzjoni tal-kranju) u tossiċità fit-trabi tat-twelid (insuffiċjenza tal-kliewi, pressjoni baxxa, iperkalimja) (ara sezzjoni 5.3).

Jekk ikun seħħ esponiment għal antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II mit-tieni trimestru tat-tqala l' qudiem, huwa rakkomandat li jsir test ultrasoniku tal-funzjoni tal-kliewi u tal-kranju.

Trabi li ommijiethom ikunu ħadu antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, għandhom ikunu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Amlodipine

Is-sigurtà ta' amlodipine fit-tqala umana għadha ma gietx determinata s'issa.

Fi studji fuq l-annimali, kien osservat effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b' dozi għoljin (ara sezzjoni 5.3).

Treddiġh

Amlodipine jiġi eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Il-proporzjon tad-doża materna li t-tarbija rċieviet giet stmata fil-firxa interkwartili ta' 3-7%, b'massimu ta' 15%. L-effett ta' amlodipine fuq it-trabi mhuwiex magħruf.

Peress li m'hemmx informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' telmisartan waqt it-treddiġh, telmisartan/amlodipine mhux rakkomandat u huma preferibbli trattamenti alternattivi li għandhom profili tas-sigurtà stabbiliti aħjar waqt it-treddiġh, speċjalment meta tkun qed tiġi mredda' tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli minn studji kliniċi kkontrollati bil-kombinazzjoni ta' doża fissa jew bil-komponenti individwali.

Ma sarux studji separati dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva bil-kombinazzjoni ta' telmisartan u amlodipine.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, ma ġew osservati l-ebda effetti ta' telmisartan fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa.

F'xi pazjenti ttrattati b'imblokkaturi tal-kanali tal-calcium, ġew irrappurtati bidliet bijokimiċi riversibbli fir-ras tal-ispermatozoa. M'hemmx *data* klinika suffiċjenti dwar l-effett potenzjali ta' amlodipine fuq il-fertilità. Fi studju wiehed fuq il-firien, instabu effetti avversi fuq il-fertilità tal-irġiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Twynsta għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir li jista' jkollhom reazzjonijiet avversi bħal sinkope, ngħas, sturdament jew mejt waqt it-ttrattament (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, għandha tiġi rakkomandata kawtela meta ssuq jew tuża magni. Jekk il-pazjenti jkollhom dawn reazzjonijiet avversi, huma għandhom jevitaw xogħol potenzjalment perikoluż bħal sewqan jew l-użu ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni jinkludu sturdament u edima periferali. Sinkope serju jista' jseħħ b'mod rari (inqas minn każ 1 minn kull 1,000 pazjent).

Reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati fil-passat b'wiehed mill-komponenti individwali (telmisartan jew amlodipine) jistgħu jkunu reazzjonijiet avversi potenzjali bi Twynsta wkoll, anki jekk ma ġewx oservati fil-provi kliniċi jew matul il-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà u t-tollerabilità ta' Twynsta ġew evalwati f'ħames studji kliniċi kkontrollati fuq aktar minn 3,500 pazjent, li aktar minn 2,500 minnhom irċievew telmisartan flimkien ma' amlodipine.

Ir-reazzjonijiet avversi ġew ikklassifikati taħt intestaturi ta' frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji.

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Twynsta	Telmisartan	Amlodipine
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>			
Mhux komuni		infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju li tinkludi farinġite u sinożite, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina li tinkludi ċistite	
Rari	ċistite	sepsis li tinkludi riżultat fatali ¹	
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>			
Mhux komuni		anemija	
Rari		tromboċitopenija, eosinofilja	
Rari ħafna			lewkoċitopenija, tromboċitopenija
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>			
Rari		sensittività eċċessiva, reazzjoni anafilattika	
Rari ħafna			sensittività eċċessiva
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>			
Mhux komuni		iperkalimja	
Rari		ipoglicemija (f'pazjenti dijabetiċi)	
Rari ħafna			iperglicemija

<i>Disturbi psikjatriċi</i>			
Mhux komuni			bidla fil-burdata
Rari	depressjoni, ansjetà, nuqqas ta' rquad		konfużjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>			
Komuni	sturdament		
Mhux komuni	ngħas, emigranja, uġigh ta' ras, parasteżija		
Rari	sinkope, newropatija periferali, ipoasteżija, indeboliment fis-sens tat- toġhma, roġhda		
Rari ħafna			sindrome ekstrapiramidali, ipertonja
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>			
Komuni			disturb fil-vista (inkluż vista doppja)
Mhux komuni			indeboliment fil-vista
Rari		disturb fil-vista	
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>			
Mhux komuni	mejt		żanżin fil-widnejn
<i>Disturbi fil-qalb</i>			
Mhux komuni	bradikardija, palpitazzjonijiet		
Rari		takikardija	
Rari ħafna			infart mijokardijaku, aritmija, takikardija ventrikulari, fibrillazzjoni atrijali
<i>Disturbi vaskulari</i>			
Mhux komuni	pressjoni baxxa, pressjoni baxxa ortostatika, fwawar		
Rari ħafna			vaskulite

<i>Disturbi respiratorji, toraċċi u medjastinali</i>			
Mhux komuni	soghla	qtuġh ta' nifs	qtuġh ta' nifs, rinite
Rari ħafna	mard tal-interstizju tal-pulmun ³		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			
Komuni			tibdil fl-ippurgar (inklużi dijarea u stitikezza)
Mhux komuni	uġiġh addominali, dijarea, dardir	gass	
Rari	rimettar, ipertrofija ġingivali, dispepsja, ħalq xott	skonfort fl-istonku	
Rari ħafna			pankreatite, gastrite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>			
Rari		funzjoni anormali tal-fwied, disturb fil-fwied ²	
Rari ħafna			epatite, suffejra, żidiet fl-enzimi tal-fwied (il-biċċa l-kbira tagħhom konsistenti ma' kolestasi)

<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>			
Mhux komuni	ħakk	għaraq eċċessiv	alopeċja, purpura, tibdil fil-kulur tal-ġilda, għaraq eċċessiv
Rari	ekżema, eritema, raxx	anġjoedima (b'riżultat fatali), reazzjoni avversa fil-ġilda kkawżata mill-mediċina, reazzjoni avversa tossika fil-ġilda, urtikarja	
Rari ħafna			anġjoedima, eritema multiforme, urtikarja, dermatite bil-qxur, sindrome ta' Stevens-Johnson, sensitività għad-dawl
Mhux magħrufa			nekrolisi tossika tal-epidermide
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>			
Komuni			nefha fl-għaksa
Mhux komuni	artralġja, spażmi fil-muskoli (bugħawwieġ fir-riglejn), mijalġja		
Rari	uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estremitàjiet (uġiġħ fir-riglejn)	Uġiġħ fit-tendini (sintomi qishom tendinite)	
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>			
Mhux komuni		indeboliment tal-kliwi li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi	disturb meta tagħmel l-awrina, awrina frekwenti matul il-jum
Rari	awrina frekwenti matul il-lejl		
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			
Mhux komuni	disfunzjoni erettile		ginekomaſtja

<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</i>			
Komuni	edima periferali		
Mhux komuni	astenja, uġiġħ fis-sider, għeja kbira, edima		uġiġħ
Rari	telqa tal-ġisem mingħajr sinjali jew sintomi ta' mard	marda tixbah lill-influenza	
<i>Investigazzjonijiet</i>			
Mhux komuni	żieda fl-enzimi tal-fwied	żieda tal-kreatinina fid-demm	żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż
Rari	żieda tal-uric acid fid-demm	żieda tal-creatine phosphokinase fid-demm, tnaqqis fl-emoglobina	

¹: l-avveniment jista' jkun sejba b'kombinazzjoni jew huwa marbut ma' mekkanizmu li bħalissa mhux magħruf

²: il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' funzjoni anormali tal-fwied/disturb tal-fwied minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'telmisartan, seħhew f'pazjenti Ġappuniżi. Hemm aktar ċans li pazjenti Ġappuniżi jkollhom dawn ir-reazzjonijiet avversi.

³: każijiet ta' mard tal-interstizju tal-pulmun (l-aktar pnemonja tal-interstizju u pnemonja eosinofilika) ġew irrappurtati mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'telmisartan

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'[Appendiċi V*](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Sinjali u sintomi ta' doża eċċessiva huma mistennija li jikkorrispondu ma' effetti farmakoloġiċi esaġerati. L-aktar manifestazzjonijiet prominenti ta' doża eċċessiva ta' telmisartan huma mistennija li jkunu pressjoni tad-demm baxxa u takikardija; bradikardija, sturdament, żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum, u insuffiċjenza akuta tal-kliwi kienu rappurtati wkoll.

Doża eċċessiva b'amlodipine tista' twassal għal vażodilatazzjoni periferali eċċessiva u possibbilment takikardija bħala rispons għal pressjoni baxxa. Kienet irrappurtata pressjoni baxxa sistemika notevoli u probabbilment fit-tul, sa u li tinkludi xokk b'riżultat fatali.

Trattament

Il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u t-trattament għandu jkun sintomatiku u ta' appoġġ. L-immaniġġjar jiddependi fuq il-hin minn meta d-doża tkun ittiehdet, u fuq is-severità tas-sintomi.

Miżuri ssuġġeriti jinkludu l-induzzjoni ta' rimettar u/jew il-ħasil ġastriku. Faħam attivat jista' jkun utli fit-trattament ta' doża eċċessiva kemm ta' telmisartan kif ukoll ta' amlodipine.

L-elettroliti u l-kreatinina fis-serum għandhom ikunu mmonitorjati b'mod frekwenti. Jekk isseħħ pressjoni baxxa, il-pazjent għandu jinżamm mimdud fuq dahru bir-riglejn u d-dirġajn mghollija 'l fuq, u jinghata sostituti tal-melħ u tal-volum malajr. Għandu jinbeda trattament ta' appoġġ.

Calcium gluconate ġol-vini jista' jkun utli biex ireġġa' lura l-effetti ta' imblokk tal-kanali tal-calcium. Hasil gastriku jista' jkun utli f'xi każijiet. F'voluntiera f'saħħithom l-użu tal-faħam sa saġhtejn wara l-ġhoti ta' amlodipine 10 mg ġie muri li jnaqqas ir-rata ta' assorbiment ta' amlodipine. Telmisartan u Amlodipine ma jitneħħewx permezz tal-emodijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaġixxu fuq is-sistema renin-angiotensin, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARBs, *angiotensin II receptor blockers*) u imblokkaturi tal-kanali tal-calcium, kodiċi ATC: C09DB04.

Twynsta jikkombina żewġ komposti kontra l-pressjoni għolja b'mekkaniżmi kumplimentari biex jikkontrolla l-pressjoni tad-demmm f'pazjenti bi pressjoni għolja essenzjali: antagonist tar-riċetturi ta' angiotensin II, telmisartan, u imblokkatur dihydropyridinic tal-kanali tal-calcium, amlodipine.

Din il-kombinazzjoni ta' dawn is-sustanzi għandha effett addizzjonali kontra l-pressjoni għolja, u tbaxxi l-pressjoni tad-demmm aktar milli kieku jingħata xi komponent wieħed minnhom biss.

Twynsta mogħti darba kuljum jipproduċi tnaqqis effettiv u konsistenti fil-pressjoni tad-demmm fil-medda tad-doża terapewtika ta' 24 siegħa.

Telmisartan

Telmisartan huwa antagonist tar-riċetturi ta' angiotensin II (tip AT₁) attiv oralment u speċifiku.

Telmisartan jieħu post angiotensin II b'affinità għolja ħafna mis-sit fejn jeħel fis-sottotip tar-riċettur AT₁, li huwa responsabbli għall-azzjonijiet magħrufa ta' angiotensin II. Telmisartan ma juri l-ebda attività agonista parzjali fir-riċettur AT₁. Telmisartan jeħel b'mod selettiv mar-riċettur AT₁. It-twaħħil idum fit-tul. Telmisartan ma jurix affinità għal riċetturi oħrajn, li jinkludu AT₂ u riċetturi AT oħrajn inqas ikkaratterizzati. Il-rwol funzjonali ta' dawn ir-riċetturi mhux magħruf, u lanqas m'huwa magħruf l-effett tal-istimulazzjoni żejda possibbli tagħhom minn angiotensin II, li l-livelli tiegħu jiżiedu permezz ta' telmisartan. Il-livelli ta' aldosterone fil-plażma jitnaqqsu minn telmisartan.

Telmisartan la jinibixxi r-renin fil-plażma umana u lanqas jimblokka l-kanali tal-joni. Telmisartan ma jinibixxix l-enzima li tibdel angiotensin (kininase II), l-enzima li tiddegrada wkoll bradykinin.

Għalhekk mhux mistenni li jsaħħaħ ir-reazzjonijiet avversi medjati minn bradykinin.

Fil-bnedmin, doża ta' 80 mg ta' telmisartan kważi tinibixxi kompletament iż-żieda fil-pressjoni tad-demmm ikkawżata minn angiotensin II. Dan l-effett inibitorju jinżamm matul 24 siegħa u jista' jibqa' jitkejjel sa 48 siegħa.

Wara l-ewwel doża ta' telmisartan, l-attività kontra l-pressjoni għolja ssir evidenti gradwalment fi żmien 3 sigħat. It-tnaqqis massimu fil-pressjoni tad-demmm ġeneralment jinkiseb minn 4 sa 8 ġimġhat wara l-bidu tat-trattament, u jibqa' sostnut matul terapija fit-tul.

L-effett kontra l-pressjoni tad-demmm jippersisti b'mod kostanti matul l-24 siegħa ta' wara d-dożagġ, u jinkludi l-aħħar 4 sigħat qabel id-doża li jkun imiss, kif muri mill-kejl tal-pressjoni tad-demmm ambulatorja. Dan hu kkonfermat mill-proporzjonijiet tal-livelli l-aktar baxxi mqabbla mal-ogħla livelli, li kienu aktar minn 80 % b'mod konsistenti, osservati wara doži ta' 40 u 80 mg ta' telmisartan fi provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo. Hemm tendenza apparenti ta' relazzjoni bejn id-doża u l-ħin sal-irkupru tal-pressjoni sistolika tad-demmm fil-linja bażi. F'dan ir-rigward, id-*data* dwar il-pressjoni dijastolika tad-demmm hija inkonsistenti.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, telmisartan inaqqas kemm il-pressjoni sistolika kif ukoll dik dijastolika, mingħajr ma jaffettwa r-rata tal-polz. Il-kontribuzzjoni tal-effett dijuretiku u natriuretiku tal-prodott mediċinali għall-attività tiegħu li jnaqqas il-pressjoni, għad trid tiġi definita. L-effikaċja kontra l-pressjoni għolja ta' telmisartan hija komparabbli ma' dik ta' sustanzi li jirrappreżentaw klassijiet

ohrajn ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja (dan intwera fi provi kliniċi li qabblu telmisartan ma' amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide, u lisinopril).

Meta t-trattament b'telmidartan jitwaqqaf hesrem, il-pressjoni tad-demmm gradwalment terġa' lura għall-valuri ta' qabel ma beda t-trattament, fuq perjodu ta' diversi granet, mingħajr ħjiel ta' zieda fil-pressjoni kkawżata minn tnaqqis/twaqqif tal-mediċina.

L-inċidenza ta' soġħla xotta kienet b'mod sinifikanti aktar baxxa f'pazjenti ttrattati b'telmidartan milli f'dawk li nġhataw inibituri tal-enzimi li jibdlu angiotensin, fi provi kliniċi li qabblu iż-żewġ trattamenti kontra l-pressjoni għolja b'mod dirett.

Żewġ provi kbar ikkontrollati li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, (ONTARGET (*ONgoing Telmidartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) u VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) eżaminaw l-użu tal-kombinazzjoni ta' inibitur ta' ACE ma' imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II.

ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew mard ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkompjanjati minn evidenza ta' ħsara f'organi maġġuri. VA NEPHRON-D kien studju f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u nefropatija dijabetika.

Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta' benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati tal-kliewi u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li ġie osservat riskju akbar ta' iperkalimja, ħsara akuta fil-kliewi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbel ma' monoterapija. Minhabba l-propjetajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II ohrajn.

Għalhekk, inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess ħin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju taż-żieda ta' aliskiren ma' terapija standard ta' inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u mard kroniku tal-kliewi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju intemm kmieni minhabba zieda fir-riskju ta' riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija t-tnejn kienu numerikament aktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalimja, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliewi) ġew irrappurtati b'mod aktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo.

Amlodipine

Amlodipine huwa inibitur tal-influss tal-joni tal-calcium tal-grupp dihydropyridine (imblokkatur bil-mod tal-kanal jew antagonist tal-joni tal-calcium) u jinibixxi l-influss transmembraniku tal-joni tal-calcium ġol-muskoli kardijaċi u dawk vaskulari lixxi. Il-mekkanizmu tal-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine huwa minhabba effett rilassanti dirett fuq il-muskolu vaskulari lixx, li jwassal għal tnaqqis fir-reżistenza vaskulari periferali u fil-pessjoni tad-demmm. *Data* sperimentali tindika li amlodipine jeħel kemm mas-siti tat-twaħħil ta' dihydropyridine kif ukoll ma' dawk mhux ta' dihydropyridine. Amlodipine huwa relattivament selettiv għar-riċipjent, b'effett akbar fuq ċelluli tal-muskoli vaskulari lixxi milli fuq ċelluli tal-muskoli kardijaċi.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, dożaġġ ta' darba kuljum jipprovdni tnaqqis klinikament sinifikanti tal-pessjoni tad-demmm kemm fil-pożizzjoni mimduda kif ukoll bilwieqfa matul l-intervall ta' 24 siegħa. Minhabba l-bidu bil-mod tal-azzjoni, pressjoni baxxa akuta mhijiex karatteristika tal-għoti ta' amlodipine.

F'pazjenti bi pressjoni għolja b'funzjoni normali tal-kliewi, dozi terapewtiċi ta' amlodipine wasslu għal tnaqqis fir-reżistenza vaskulari tal-kliewi u zieda fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari u fluss effettiv tal-plażma fil-kliewi, mingħajr tibdil fil-porzjon ta' filtrazzjoni jew proteina eċċessiva fil-awrina.

Amlodipine ma kienx assoċjat ma' kwalunkwe effetti metabolici avversi jew tibdil fil-lipidi fil-plażma, u huwa adattat għall-użu f'pazjenti b'ażżma, dijabete, u gotta.

L-użu f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb

Studji emodinamiċi u provi kliniċi kkontrollati bbażati fuq l-eżerċizzju f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA Klassi II-IV, urew li amlodipine ma wassalx għal deterjorament kliniku kif imkejjejl permezz ta' tolleranza għall-eżerċizzju, porzjon ta' tfigh 'il barra mill-ventriklju tax-xellug u sintomatologija klinika.

Studju kkontrollat bil-plaċebo (PRAISE) li kien maħsub biex jevalwa pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA Klassi III-IV li kienu qed jirċievu digoxin, dijuretiki u inibituri ta' ACE, wera li amlodipine ma wassalx għal żieda fir-riskju ta' mortalità jew mortalità u morbożità kkombinati ma' insuffiċjenza tal-qalb.

Fi studju ta' segwitu, fit-tul, ikkontrollat bil-plaċebo (PRAISE-2) ta' amlodipine f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA III u IV, mingħajr sintomi kliniċi jew sejbiet oġġettivi li jissuġġerixxu mard iskemiku eżistenti, li kienu fuq doži stabbli ta' inibituri ta' ACE, digitalis, u dijuretiki, amlodipine ma kellu l-ebda effett fuq il-mortalità kardjovaskulari totali. F'din l-istess popolazzjoni amlodipine kien assoċjat ma' żieda fir-rapporti ta' edima pulmonari.

Telmisartan/Amlodipine

Fi studju li dam 8 ġimgħat, multiċentriku, li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, bi grupp parallel ta' fatturi, li sar fuq 1461 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa sa severa (medja tal-pressjoni dijastolika tad-demmm meta pazjent ikun bilqiegħda ta' ≥ 95 u ≤ 119 mmHg), it-trattament b'kull doża kkombinata ta' Twynsta wassal għal tnaqqis akbar b'mod sinifikanti fil-pressjoni dijastolika u sistolika tad-demmm u rati oġhla ta' kontroll meta mqabbel mal-komponenti rispettivi tal-medicini mogħtija waħedhom.

Twynsta wera tnaqqis marbut mad-doża fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm fil-medda tad-doża terapewtika ta' $-21.8/-16.5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22.1/-18.2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24.7/-20.2$ mmHg (40 mg/10 mg) u $-26.4/-20.1$ mmHg (80 mg/10 mg). It-tnaqqis fil-pressjoni dijastolika tad-demmm ta' <90 mmHg inkiseb f'71.6 %, 74.8 %, 82.1 %, 85.3 % tal-pazjenti rispettivament. Il-valuri huma aġġustati għal-linja bażi u l-pajjiż.

Il-maġġoranza tal-effett kontra l-pressjoni għolja ntlahaq fi żmien ġimgħatejn wara l-bidu tat-terapija. F'sottogrupp ta' 1050 pazjent bi pressjoni għolja minn moderata sa severa (DBP ≥ 100 mmHg) 32.7-51.8 % irrispondew b'mod suffiċjenti għal telmisartan jew amlodipine mogħtija waħedhom. It-tibdil medju osservat fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm b'terapija kombinata li fiha amlodipine 5 mg ($-22.2/-17.2$ mmHg b'40 mg/5 mg; $-22.5/-19.1$ mmHg b'80 mg/5 mg) kien komparabbli ma', jew akbar minn dak li kien osservat b'amlodipine 10 mg ($-21.0/-17.6$ mmHg) u assoċjat ma' rati aktar baxxi b'mod sinifikanti ta' edima (1.4 % b'40 mg/5 mg; 0.5 % b'80 mg/5 mg; 17.6 % b'amlodipine 10 mg).

Monitoraġġ ambulatorju tal-pressjoni tad-demmm (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) awtomatiku li twettaq f'sottogrupp ta' 562 pazjent, ikkonferma r-riżultati osservati fil-klinika fit-tnaqqis tal-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demmm b'mod konsistenti matul il-perjodu kollu ta' dożaġġ ta' 24 siegħa.

Fi studju multiċentriku addizzjonali, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, bi grupp parallel, total ta' 1097 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa sa severa, li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq amlodipine 5 mg, irċievew Twynsta (40 mg/5 mg jew 80 mg/5 mg) jew amlodipine waħdu (5 mg jew 10 mg). Wara 8 ġimgħat ta' trattament, kull kombinazzjoni kienet superjuri b'mod statistikament sinifikanti għaž-żewġ doži ta' amlodipine mogħti waħdu fit-tnaqqis tal-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demmm ($-13.6/-9.4$ mmHg, $-15.0/-10.6$ mmHg b'40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg kontra $-6.2/-5.7$ mmHg, $-11.1/-8.0$ mmHg b'amlodipine 5 mg u 10 mg u nkisbu rati oġhla ta' kontroll tal-pressjoni dijastolika tad-demmm meta mqabbla mal-medicini rispettivi mogħtija waħedhom (56.7 %, 63.8 % b'40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg kontra 42 %, 56.7 % b'amlodipine 5 mg u 10 mg). Ir-rati ta' edima kienu aktar baxxi b'mod sinifikanti

b'40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg meta mqabbla ma' amlodipine 10 mg (4.4 % kontra 24.9 %, rispettivament).

Fi studju ieħor, multicentriku, li fih il-parteciġanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, bi grupp parallel, total ta' 947 pazjent bi pressjoni għolja minn ħafifa sa severa, li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq amlodipine 10 mg, irċivew Twynsta (40 mg/10 mg jew 80 mg/10 mg) jew amlodipine waħdu (10 mg). Wara 8 ġimgħat ta' trattament, kull wieħed mit-trattamenti bil-kombinazzjoni ta' mediċini kien superjuri b'mod statistikament sinifikanti għal terapija b'amlodipine waħdu fit-tnaqqis tal-pressjoni diastolika u sistolika tad-demmm (-11.1/-9.2 mmHg, -11.3/-9.3 mmHg b'40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg kontra -7.4/-6.5 mmHg b'amlodipine 10 mg) u nkisbu rati oġhla ta' normalizzazzjoni tal-pressjoni diastolika tad-demmm meta mqabbla ma' terapija b'sustanza waħda (63.7 %, 66.5 % b'40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg kontra 51.1 % b'amlodipine 10 mg).

F'zewġ studji li jikkorrispondu, open-label, b'segwiti fit-tul li saru fuq medda addizzjonali ta' 6 xhur, l-effett ta' Twynsta nżamm matul il-perjodu tal-prova. Flimkien ma' dan, intwera li xi pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat bi Twynsta 40 mg/10 mg, kellhom tnaqqis addizzjonali fil-pressjoni tad-demmm permezz ta' titrazzjoni 'l fuq għal Twynsta 80 mg/10 mg.

L-inciċenza totali ta' reazzjonijiet avversi bi Twynsta fil-programm ta' provi kliniċi kienet baxxa bi 12.7 % biss tal-pazjenti fuq it-trattament li kellhom reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu edima periferali u sturdament, ara wkoll sezzjoni 4.8. Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati kienu jaqblu ma' dawk antiċipati mill-profilu tas-sigurtà tal-komponenti telmisartan u amlodipine. Ma kienu osservati l-ebda reazzjonijiet avversi ġodda jew aktar severi. Avvenimenti marbuta ma' edima (edima periferali, edima ġeneralizzata, u edima) kienu aktar baxxi b'mod konsistenti f'pazjenti li rċivew Twynsta meta mqabbla ma' pazjenti li rċivew amlodipine 10 mg. Fil-prova b'disinn ta' fatturi, ir-rati ta' edima kienu ta' 1.3 % bi Twynsta 40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg, 8.8 % bi Twynsta 40 mg/10 mg u 80 mg/10 mg u 18.4 % b'Amlodipine 10 mg. F'pazjenti mhux ikkontrollati li kienu fuq amlodipine 5 mg, ir-rati ta' edima kienu ta' 4.4 % għal 40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg u 24.9 % għal amlodipine 10 mg.

L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' Twynsta kien simili irrispettivament mill-età u s-sess tal-persuna, u kien simili f'pazjenti bi u mingħajr dijabete.

Twynsta ma kienx studjat fl-ebda popolazzjoni ta' pazjenti ħlief dawk bi pressjoni għolja. Telmisartan kien studjat fi studju kbir dwar ir-riżultat li sar fuq 25,620 pazjent b'riskju kardjovaskulari għoli (ONTARGET). Amlodipine kien studjat f'pazjenti b'angina kronika stabbli, angina vażospastika u marda tal-arterja koronarja ddokumentata b'mod angjografiku.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bi Twynsta f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika bi pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika tal-kombinazzjoni ta' doża fissa

Ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' Twynsta huma ekwivalenti għall-bijodisponibilità ta' telmisartan u amlodipine meta jingħataw bħala pilloli individwali.

Assorbiment

L-assorbiment ta' telmisartan huwa mgħaġġel, għalkemm l-ammont assorbit ivarja. Il-medja tal-bijodisponibilità assoluta għal telmisartan hija ta' madwar 50 %. Meta telmisartan jittiehed mal-ikel, it-tnaqqis fl-erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-plażma maż-żmien ($AUC_{0-\infty}$, *area under the plasma concentration-time curve*) ta' telmisartan ivarja minn madwar 6 % (doża ta' 40 mg) sa madwar 19 % (doża ta' 160 mg). Sa 3 sigħat wara l-għoti, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma huma simili, kemm jekk telmisartan jittiehed fi stat sajjem kif ukoll mal-ikel.

Wara l-ghoti mill-halq ta' dozi terapewtiċi, amlodipine jiġi assorbit tajjeb b'livelli massimi fid-demmi bejn 6-12-il siegħa wara d-doża. Il-bijodisponibilità assoluta kienet stmata li hija bejn 64 u 80 %. Il-bijodisponibilità ta' amlodipine ma tiġix affettwata mit-tehid tal-ikel.

Distribuzzjoni

Telmisartan fil-biċċa l-kbira tiegħu jehel mal-proteini fil-plażma (>99.5 %), primarjament mal-albumina u alpha-1 acid glycoprotein. Il-volum apparenti medju ta' distribuzzjoni fi stat fiss (V_{dss} , *steady state volume of distribution*) huwa ta' madwar 500 l.

Il-volum ta' distribuzzjoni ta' amlodipine huwa ta' madwar 21 l/kg. Studji *in vitro* wrew li madwar 97.5 % ta' amlodipine li jkun jiċċirkola jehel mal-proteini fil-plażma f'pazjenti bi pressjoni għolja.

Bijotrasformazzjoni

Telmisartan huwa metabolizzat permezz ta' konjugazzjoni għal glucuronide tal-kompost prinċipali. L-ebda attività farmakoloġika ma ntweriet għall-konjugat.

Amlodipine jiġi metabolizzat b'mod estensiv (madwar 90 %) mill-fwied għal metaboliti inattivi.

Eliminazzjoni

Telmisartan huwa kkaratterizzat minn farmakokinetika b'dekompożizzjoni bi-esponenzjali, b'half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' >20 siegħa. L-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max} , *maximum plasma concentration*) u, fi grad anqas, l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma mal-ħin (AUC, *area under the curve*), tiżdied b'mod sproporzjonali mad-doża. M'hemmx evidenza ta' akkumulazzjoni klinikament rilevanti ta' telmisartan meta dan jittiehed fid-doża rakkomandata. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma kienu ogħla fin-nisa milli fl-irġiel, mingħajr ma kien hemm influwenza rilevanti fuq l-effikaċja.

Wara għoti orali (u ġol-vini), telmisartan jiġi mneħhi kważi b'mod esklużiv mal-ippurgar, primarjament bħala kompost mhux mibdul. It-tneħħija kumulattiva fl-awrina hija ta' <1 % tad-doża. It-tneħħija totali mill-plażma (Cl_{tot} , *total clearance*) hija għolja (madwar 1,000 ml/min) meta mqabbla mal-fluss tad-demmi tal-fwied (madwar 1,500 ml/min).

It-tneħħija ta' amlodipine mill-plażma hija bifażika, b'half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' madwar 30 sa 50 siegħa, li hija konsistenti ma' dożaġġ ta' darba kuljum. Il-livelli fil-plażma fi stat fiss jintlaħqu wara għoti kontinwu għal 7–8 ijiem. Għaxra fil-mija ta' amlodipine originali u 60 % tal-metaboliti ta' amlodipine jitneħħew fl-awrina.

Linearità/nuqqas ta' linearità

It-tnaqqis żgħir fl-AUC għal telmisartan mhux mistenni li jikkawża tnaqqis fl-effikaċja terapewtika. M'hemm l-ebda relazzjoni lineari bejn id-doži u l-livelli fil-plażma. Is- C_{max} u, fi grad anqas l-AUC, jiżdiedu b'mod sproporzjonali b'doži ta' aktar minn 40 mg.

Amlodipine juri farmakokinetika lineari.

Popolazzjoni pedjatrika (età ta' inqas minn 18-il sena)

M'hemmx *data* farmakokinetika disponibbli fil-popolazzjoni pedjatrika.

Sess

Differenzi fil-konċentrazzjonijiet ta' telmisartan fil-plażma kienu osservati, bis- C_{max} u l-AUC li kienu madwar 3 darbiet u darbtejn ogħla, rispettivament, fin-nisa meta mqabbla mal-irġiel.

Anzjani

Il-farmakokinetika ta' telmisartan ma tvarjax f'pazjenti żgħażaġh u f'pazjenti anzjani.

Iż-żmien biex jintlaħqu l-konċentrazzjonijiet massimi ta' amlodipine fil-plażma huwa simili fl-anzjani u f'persuni aktar żgħażgħ. F'pazjenti anzjani, hemm tendenza li t-tneħħija ta' amlodipine tonqos, u dan iwassal għal żieda fl-AUC u fil-half-life tal-eliminazzjoni.

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn moderat sa sever, kien osservat irduppjar tal-konċentrazzjonijiet ta' telmisartan fil-plażma. Madankollu, konċentrazzjonijiet fil-plażma aktar baxxi kienu ossevati f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi li kienu qegħdin fuq id-dijalisi. Telmisartan jehel hafna mal-proteini fil-plażma f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi, u ma jkunx jista' jitneħħa permezz tad-dijalisi. Il-half-life tal-eliminazzjoni ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Il-farmakokinetika ta' amlodipine mhijiex influwenzata b'mod sinifikanti minn indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Studji dwar il-farmakokinetika f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied urew żieda fil-bijodisponibilità assoluta ta' telmisartan sa kważi 100 %. Il-half-life tal-eliminazzjoni ta' telmisartan ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied għandhom tnaqqis fit-tneħħija ta' amlodipine b'riżultat ta' żieda fl-AUC ta' madwar 40–60 %.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Billi l-profilu tat-tossiċità mhux klinika ta' telmisartan u amlodipine mhumiex simili, mhux mistenni aggravar tat-tossiċità għal din il-kombinazzjoni. Dan ġie kkonfermat fi studju dwar it-tossikoloġija sottokronika fil-firien (ta' 13-il ġimgħa), li fih kienu ttestjati livelli ta' doża ta' 3.2/0.8, 10/2.5 u 40/10 mg/kg ta' telmisartan u amlodipine.

Data ta' qabel l-użu kliniku disponibbli għall-komponenti ta' din il-kombinazzjoni ta' doża fissa huma rrapportati hawn taħt.

Telmisartan

Fi studji dwar is-sigurtà ta' qabel l-użu kliniku, id-doži li pproduċew esponiment li kien komparabbli għal dak fil-medda terapewtika klinika, ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli tad-demmi ħomor (eritrociti, emoglobina, ematokrit), tibdil fl-emodinamika tal-kliewi (żieda fin-nitrogen tal-urea fid-demmi u l-kreatinina), kif ukoll żieda fil-potassium fis-serum f'annimali bi pressjoni tad-demmi normali. Fil-klieb, kienu osservati twessigh tat-tubi ż-żgħar tal-kliewi u atrofiya. Kienet innotata wkoll ħsara fil-mużuġa gastrika (tghawwir, ulċeri jew infjammazzjoni) fil-firien u fil-klieb. Dawn l-effetti mhux mixtieqa, medjati b'mod farmakoloġiku, magħrufa minn studji ta' qabel l-użu kliniku, kemm b'inibituri tal-enzimi li jibdlu l-angiotensin kif ukoll b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, kienu evitati b'teħid ta' suppliment orali ta' soluzzjoni ta' melħ. Fiż-żewġ speċi, kienet osservata żieda fl-attività ta' renin fil-plażma u ipertrofiya/iperplasija taċ-ċelluli juxtaglomerulari tal-kliewi. Dawn il-bidliet, li huma wkoll effett tal-klassi ta' inibituri ta' enzimi li jibdlu angiotensin u antagonisti oħrajn tar-riċetturi ta' angiotensin II, ma jidherx li għandhom sinifikat kliniku.

Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ċara ta' effett teratoġeniku, madankollu fil-livelli ta' doži tossiċi ta' telmisartan, ġie osservat effett fuq l-iżvilupp wara t-twelid tal-frieħ, b'hal piż tal-ġisem aktar baxx u dewmien biex jinfetħu l-għajnejn.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' mutaġenicità u ta' attività klastoġenika rilevanti fi studji *in vitro*, u l-ebda evidenza ta' karċinoġenicità fil-firien u fil-ġrieden.

Amlodipine

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Studji dwar ir-riproduzzjoni fil-firien u fil-ġrieden urew ittardjar fid-data tal-ħlas, ħlas aktar fit-tul u tnaqqis fis-sopravivenza tal-frieħ b'doži bejn wieħed u ieħor 50 darba akbar mid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin abbaži ta' mg/kg.

Indeboliment tal-fertilità

Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ittrattati mill-halq b'amlodipine maleate (irġiel għal 64 jum u nisa għal 14-il jum qabel it-tghammir) b'dożi sa 10 mg ta' amlodipine/kg/jum (madwar 8 darbjet* id-doża massima rakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg/jum abbażi ta' mg/m²).

Fi studju ieħor fil-firien li fih firien irġiel kienu ttrattati b'amlodipine besilate għal 30 ġurnata b'doża komparabbli mad-doża tal-bniedem abbażi ta' mg/kg, instabu tnaqqis fl-ormon li jstimula l-follikulu u fit-testosterone fil-plażma kif ukoll tnaqqis fid-densità tal-isperma u fin-numru ta' spermatidi maturi u ta' ċelluli Sertoli.

Karċinoġenesi, mutaġenesi

Il-firien u l-ġrieden ittrattati b'amlodipine fid-dieta għal sentejn, f'koncentrazzjonijiet ikkalkulati biex jipprovdur livelli ta' doża ta' kuljum ta' 0.5, 1.25, u 2.5 mg/kg/jum ma wrew l-ebda evidenza ta' karċinoġenicità. L-ogħla doża (għall-ġrieden, simili għal, u għall-firien darbtejn* id-doża klinika massima rakkomandata ta' 10 mg abbażi ta' mg/m²) kienet vicin id-doża massima ttollerata għall-ġrieden iżda mhux għall-firien.

Studji dwar il-mutaġenicità ma wrew l-ebda effetti relatati mal-medicina la fil-livelli tal-ġene u lanqas fil-livelli tal-kromożomi.

*Abbażi ta' piż tal-pazjent ta' 50 kg

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Colloidal anhydrous silica
Brilliant blue FCF (E133)
Ferric oxide iswed (E172)
Ferric oxide isfar (E172)
Magnesium stearate
Maize starch
Meglumine
Microcrystalline cellulose
Povidone K25
Pregelatinised starch (ippreparat minn maize starch)
Sodium hydroxide
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Nehhi l-pilloli mill-folja immedjatment qabel ma teħodhom biss.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-aluminju/aluminju (PA/Al/PVC/Al) f'kaxxa tal-kartun li jkun fiha 14, 28, 56, 98 pillola jew folji perforati tal-aluminju/aluminju b'doża waħda (PA/Al/PVC/Al) f'kaxxa tal-kartun li jkun fiha 30 x 1, 90 x 1 pillola u pakketti multipli li jkun fihom 360 (4 pakketti ta' 90 x 1) pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 07 ta' Ottubru 2010
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Awwissu 2015

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 40 mg/10 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 40 mg ta' telmisartan u 10 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besilate).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola fiha 168.64 mg ta' sorbitol (E420).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

Pilloli blu u bojod b'żewġ saffi, b'forma ovali, b'tul ta' madwar 14-il mm, imnaqqa bil-kodiċi tal-prodott A2 u l-logo tal-kumpanija fuq is-saff l-abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament ta' pressjoni tad-demem għolja essenzjali f'persuni adulti:

Terapija addizzjonali

Twynsta 40 mg/10 mg huwa indikat f'adulti li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata b'mod adegwat b'amlodipine 10 mg waħdu.

Terapija ta' sostituzzjoni

Pazjenti adulti li jkunu qed jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati jistgħu minflok jirċievu pilloli Twynsta li fihom l-istess doži tal-komponenti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' dan il-prodott mediċinali hija ta' pillola waħda kuljum.

Id-doża massima rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 80 mg telmisartan/10 mg amlodipine kuljum. Dan il-prodott mediċinali huwa indikat għal trattament fit-tul.

L-għoti ta' amlodipine mal-grejpfrut jew mal-meraġ tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat għax il-bijodisponibilità tista' tiżdied f'xi pazjenti u tirriżulta f'żieda tal-effetti li jbaxxu l-pressjoni tad-demem (ara sezzjoni 4.5).

Terapija addizzjonali

Twynsta 40 mg/10 mg jista' jingħata lil pazjenti li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata b'mod adegwat b'amlodipine 10 mg waħdu.

It-titrazzjoni tad-doża individwali bil-komponenti (i.e. amlodipine u telmisartan) hija rakkomandata qabel ma wiehed jaqleb għall-kombinazzjoni tad-doża fissa. Meta jkun klinikament xieraq, tista' tiġi kkunsidrata bidla diretta minn monoterapija għall-kombinazzjoni fissa.

Pazjenti ttrattati b'10 mg ta' amlodipine li jesperjenzaw kwalunkwe reazzjonijiet avversi li jillimitaw id-doża bħal edima, jistgħu jaqilbu għal Twynsta 40 mg/5 mg darba kuljum, u jnaqqsu d-doża ta' amlodipine mingħajr ma jnaqqsu r-rispons totali mistenni kontra l-pressjoni għolja.

Terapija ta' sostituzzjoni

Pazjenti li jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati jistgħu minflok jirċievu pilloli Twynsta li fihom l-istess doži tal-komponenti f'pillola waħda darba kuljum.

Anzjani (> 65 sena)

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani. Hemm ftit informazzjoni disponibbli f'pazjenti anzjani ħafna.

Korsijiet ta' doża normali ta' amlodipine huma rakkomandati fl-anzjani, iżda ż-żieda fid-doża għandha ssir b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

Hemm esperjenza limitata disponibbli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi li qeġdin fuq emodijalisi. Kawtela hija rakkomandata meta telmisartan/amlodipine jintużaw f'dawn il-pazjenti għax amlodipine u telmisartan ma jistgħux jitneħħew permezz ta' dijalisi (ara wkoll sezzjoni 4.4).

M'hemm b'żonn ta' aġġustament fil-pożoloġija għal pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Twynsta huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

F'pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-fwied, telmisartan/amlodipine għandhom jingħataw b'kawtela. Għal telmisartan, il-pożoloġija m'għandhiex taqbeż 40 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' telmisartan/amlodipine fit-tfal li għandhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Twynsta jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Huwa rakkomandat li tiegħu Twynsta ma' ftit likwidu.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi, għal derivattivi ta' dihydropyridine, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)
- Disturbi ostruttivi biljari u indeboliment sever tal-fwied
- Xokk (li jinkludi xokk kardjoġeniku)
- Ostruzzjoni tal-fluss 'il barra tal-ventriklju tax-xellug (eż. stenożi aortika ta' grad għoli)
- Insuffiċjenza emodinamikament instabbli tal-qalb wara infart mijokardjaku akut

L-użu ta' telmisartan/amlodipine flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom aliskiren huwa kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment tal-kliewi (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tqala

Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jinbdew waqt it-tqala. Sakemm it-tkomplija tat-terapija b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II ma tkunx ikkunsidrata bħala essenzjali, il-

pazjenti li jkunu qed jippjanaw li johorġu tqal, għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu waqt it-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, it-trattament b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandu jitwaqqaf immedjatament, u jekk ikun xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Indeboliment tal-fwied

Telmisartan jitneħħa l-aktar fil-bila. F'pazjenti b'disturbi ostruttivi biljari jew insuffiċjenza tal-fwied, tista' tkun mistennija tneħħija mnaqqa.

Il-*half-life* ta' amlodipine hija mtawwla u l-valuri tal-AUC huma oġġla f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied; rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għadhom ma ġewx determinati. Għalhekk amlodipine għandu jinbeda fil-livell l-aktar baxx tal-medda tad-dożaġġ u għandu jkun hemm kawtela, kemm waqt trattament inizjali kif ukoll meta tiżdied id-doża.

Għalhekk, telmisartan/amlodipine għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Pressjoni għolja renovaskulari

Hemm riskju miżjud ta' pressjoni baxxa severa u insuffiċjenza tal-kliwi meta pazjenti bi stenozi bilaterali tal-arterji tal-kliwi jew bi stenozi tal-arterja għal kilwa waħda li tkun taħdem, ikunu ttrattati bi prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*).

Indeboliment tal-kliwi u trapjant tal-kliwi

Meta telmisartan/amlodipine jintużaw f'pazjenti li għandhom indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi, huwa rakkomandat monitoraġġ perjodiku tal-livelli tal-potassium u tal-livelli tal-kreatinina fis-serum. M'hemmx esperjenza dwar l-għoti ta' telmisartan/amlodipine f'pazjenti bi trapjant riċenti tal-kliwi. Telmisartan u Amlodipine ma jistgħux jitneħħew permezz ta' dijalisi.

Ipovolemija intravaskulari

Pressjoni baxxa sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista' sseħh f'pazjenti li għandhom volum u/jew sodium li jkun tnaqqas minn, eż. terapija diuretika vigoruża, restrizzjoni tal-melħ fid-dieta, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu kkoreġuti qabel l-għoti ta' telmisartan. Jekk isseħh pressjoni baxxa b'telmisartan/amlodipine, il-pazjent għandu jitpoġġa mimdud fuq dahru, u jekk ikun meħtieġ, jingħata infużjoni ġol-vini ta' soluzzjoni ta' melħ. It-trattament jista' jitkompla għaladarba l-pressjoni tad-demem tkun stabbilizzata.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*)

Hemm evidenza li l-użu fl-istess ħin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza tal-kliwi akuta). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija ta' imblokk doppju tiġi kkunsidrata li hija assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt superviżjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ mill-qrib u frekwenti tal-funzjoni tal-kliwi, elettroliti u l-pressjoni tad-demem.

Inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess ħin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

Kondizzjonijiet oħrajn bi stimolazzjoni tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone

F'pazjenti li t-ton vaskulari u l-funzjoni tal-kliwi tagħhom jiddependu b'mod predominanti fuq l-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (eż. pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva severa tal-qalb jew li għandhom mard eżistenti tal-kliwi, li jinkludi stenozi tal-arterja tal-kliwi), it-trattament bi prodotti mediċinali li jaffettwaw din is-sistema kien assoċjat ma' pressjoni baxxa akuta, iperażotemija, oligurja, jew, b'mod rari, ma' insuffiċjenza akuta tal-kliwi (ara sezzjoni 4.8).

Aldosteroniżmu primarju

Pazjenti b'aldosteroniżmu primarju ġeneralment mhux ser jirrispondu għal prodotti mediċinali kontra l-pessjoni għolja li jaġixxu permezz tal-inibizzjoni tas-sistema renin-angiotensin. Għalhekk, l-użu ta' telmisartan mhuwiex rakkomandat.

Stenożi tal-valv aortiku u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bħal fil-każ ta' mediċini oħrajn li jwessgħu l-arterji/vini, hija indikata kawtela speċjali f'pazjenti li jbatu minn stenożi aortika jew mitrali, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Angina pectoris instabbli, infart mijokardijaku akut

M'hemm l-ebda *data* li tappoġġja l-użu ta' telmisartan/amlodipine f'angina pectoris instabbli, u matul, jew fi żmien xahar minn meta jkun seħħ infart mijokardijaku.

Pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb

Fi studju fit-tul, ikkontrollat bi placebo, dwar amlodipine f'pazjenti b'insuffiċjenza severa tal-qalb (NYHA klassi III u IV) l-inċidenza rrapportata ta' edima pulmonari kienet oġġla fil-grupp ittrattat b'amlodipine milli fil-grupp tal-placebo (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb għandhom jiġu ttrattati b'kawtela.

Imblokkaturi tal-kanali tal-calcium, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, għax dawn jistgħu jżidu r-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari u mortalità fil-futur.

Pazjenti dijabetiċi ttrattati bl-insulina jew b'mediċini kontra d-dijabete

F'dawn il-pazjenti tista' sseħħ l-ipoglicemija taħt trattament b'telmisartan. Għalhekk, f'dawn il-pazjenti għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ adattat tal-glucose fid-demm; aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-mediċini kontra d-dijabete jista' jkun meħtieġ meta indikat.

Iperkalimja

L-użu ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone jista' jikkawża l-iperkalimja. L-iperkalimja tista' tkun fatali fl-anzjani, f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi, f'pazjenti dijabetiċi, f'pazjenti ttrattati fl-istess hin bi prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium, u/jew f'pazjenti b'avvenimenti interkurrenti.

Qabel tikkunsidra l-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone, il-proporzjon tal-benefiċċju u r-riskju għandu jkun evalwat.

Il-fatturi ta' riskju ewlenin għall-iperkalimja li għandhom ikunu kkunsidrati huma:

- Dijabete mellitus, indeboliment tal-kliwi, età (> 70 sena)
- Kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra wiehed jew aktar li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone u/jew supplimenti tal-potassium. Prodotti mediċinali jew klassijiet terapewtiċi ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw iperkalimja huma sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, diuretici li jzommu l-potassium fil-ġisem, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, *non steroidal anti-inflammatory medicinal products*, li jinkludu inibituri selettivi ta' COX-2), eparina, immunosoppressivi (cyclosporin jew tacrolimus) u trimethoprim.
- Avvenimenti interkurrenti, b'mod partikulari d-deidratazzjoni, dekumpensazzjoni kardijaka akuta, aċidożi metabolika, funzjoni tal-kliwi li tmur għall-agħar, kondizzjoni tal-kliwi li tmur għall-agħar għal għarrieda (eż. mard infettiv), lisi ċellulari (eż. iskemija akuta fir-riglejn jew fid-dirgħajn, rabdomijolisi, trawma estensiva).

Il-potassium fis-serum għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti anzjani

Iż-żieda fid-doża ta' amlodipine għandha ssir b'attenzjoni f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

Sorbitol

Kull pillola fiha 168.64 mg ta' sorbitol (E420).

Sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Oħrajn

Bħal kull prodott mediċinali kontra l-pessjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv fil-pessjoni tad-demm f'pazjenti b'kardjomijopatija iskemika jew b'mard kardjovaskulari iskemiku, jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew puplesija.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma ġew osservati l-ebda interazzjonijiet bejn iż-żewġ komponenti ta' din il-kombinazzjoni ta' doża fissa fi studji kliniċi.

Interazzjonijiet marbuta ma' din il-kombinazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Biex jiġi kkunsidrat b'użu fl-istess hin

Prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pessjoni għolja

L-effett li jbaxxi l-pessjoni tad-demm ta' telmisartan/amlodipine jista' jiżjed bl-użu fl-istess hin ta' prodott mediċinali oħrajn kontra l-pessjoni għolja.

Prodotti mediċinali li għandhom il-potenzjal li jbaxxu l-pessjoni tad-demm

Ibbażat fuq il-proprietajiet farmakoloġiċi tagħhom, jista' jkun mistenni li l-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti li jbaxxu l-pessjoni tal-mediċini kollha kontra l-pessjoni għolja, li jinkludu dan il-prodott mediċinali, eż. baclofen, amifostine, newrolettici jew antidepressanti. Flimkien ma' dan, pressjoni tad-demm baxxa meta wiehed ikun bilwieqfa tista' tiggrava permezz tal-alkoħol.

Kortikosteroidi (rotta sistemika)

Tnaqqis tal-effett kontra l-pessjoni għolja.

Interazzjonijiet marbuta ma' telmisartan

L-użu fl-istess hin mhux rakkomandat

Dijuretici li jzommu l-potassium fil-gisem jew supplimenti tal-potassium

Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II bħal telmisartan, inaqqsu t-telf tal-potassium kkaġunat minn dijuretici. Dijuretici li jzommu l-potassium fil-gisem, eż. spirinolactone, eplerenone, triamterene, jew amiloride, supplimenti tal-potassium, jew sostituti tal-melħ li fihom il-potassium jistgħu jwasslu għal żieda sinifikanti ta' potassium fis-serum. Jekk l-użu fl-istess hin ikun indikat minhabba li jkun hemm ipokalemija dokumentata, dawn għandhom jintużaw b'kawtela u b'monitoraġġ frekwenti tal-potassium fis-serum.

Lithium

Żidiet riversibbli fil-koncentrazzjonijiet tal-lithium fis-serum u fit-tossicità kienu rrapportati waqt l-ghoti fl-istess hin ta' lithium ma' inibituri tal-enzima li tibdel angiotensin, u ma' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, li jinkludu telmisartan. Jekk l-użu ta' din il-kombinazzjoni jkun meħtieġ, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli tal-lithium fis-serum.

Sustanzi oħrajn kontra l-pessjoni għolja li jaġixxu fuq is-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

Data mill-provi kliniċi wriet li imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system) permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren huwa assoċjat ma' frekwenza oġhla ta' avvenimenti

avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li tinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi) meta mqabbla mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

L-użu fl-istess ħin li jeħtieġ kawtela

Prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux sterojdi

NSAIDs (i.e. acetylsalicylic acid f' korsijiet ta' doża kontra l-infjammazzjoni, inibituri ta' COX-2 u NSAIDs mhux selettivi) jistgħu jnaqqsu l-effett kontra l-pressjoni għolja ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II. F' xi pazjenti li għandhom funzjoni tal-kliewi kompromessa (eż. pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani b' funzjoni tal-kliewi kompromessa), l-għoti flimkien ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u prodotti mediċinali li jinibixxu cyclo-oxygenase, jistgħu jirriżultaw f' deterjorament addizzjonali tal-funzjoni tal-kliewi, li jinkludi l-possibbiltà ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi, li normalment tkun reversibbli. Għalhekk, din il-kombinazzjoni għandha tingħata b'kawtela, speċjalment f' persuni anzjani. Il-pazjenti għandhom jiġu idratati b' mod adegwat u għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi wara l-bidu ta' terapija fl-istess ħin u perjodikament wara dan.

Ramipril

Fi studju wiehed, l-għoti flimkien ta' telmisartan u ramipril wassal għal zieda ta' sa 2.5 darbiet fl-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} ta' ramipril u ramiprilat. Ir-rilevanza klinika ta' din l-osservazzjoni mhijiex magħrufa.

L-użu fl-istess ħin jrid jiġi meqjus

Digoxin

Meta telmisartan kien mogħti flimkien ma' digoxin, ġew osservati żidiet medjana fl-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (49 %) u fil-konċentrazzjoni l-aktar baxxa (20 %) ta' digoxin. Meta jinbeda, jiġi aġġustat u jiġi mwaqqaf telmisartan, il-livelli ta' digoxin għandhom jiġu mmonitorjati sabiex jinżammu l-livelli fil-medda terapewtika.

Interazzjonijiet marbuta ma' amlodipine

L-użu fl-istess ħin li jeħtieġ kawtela

Inibituri ta' CYP3A4

L-użu ta' amlodipine flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 (inibituri tal-protease, antifungali azole, makrolidi bħal erythromycin jew clarithromycin, verapamil jew diltiazem) jista' jwassal għal zieda sinifikanti fl-esponiment għal amlodipine li jwassal għal riskju akbar ta' pressjoni baxxa. It-traduzzjoni klinika ta' dawn il-varjazzjonijiet fil-PK tista' tkun aktar evidenti fl-anzjani. Għalhekk jistgħu jkunu meħtieġa monitoraġġ kliniku u aġġustament fid-doża.

Indutturi ta' CYP3A4

Malli jingħata flimkien ma' indutturi magħrufa ta' CYP3A4, il-konċentrazzjoni ta' amlodipine fil-plażma tista' tvarja. Għalhekk, il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata u għandha titqies ir-regolazzjoni tad-doża kemm waqt kif ukoll wara l-medikazzjoni konkomitanti b' mod partikolari b' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, hypericum perforatum).

Dantrolene (infużjoni)

Fl-animali, kienu osservati fibrillazzjoni ventrikulari letali u kollass kardjovaskulari f' assoċjazzjoni ma' iperkalimja wara l-għoti ta' verapamil u dantrolene ġol-vini. Minħabba r-riskju ta' iperkalimja, huwa rakkomandat li l-għoti flimkien ta' imblokkaturi tal-kanali tal-calcium bħal amlodipine jiġi evitat f' pazjenti suxxettibbli għal ipertermija malinna u fl-immaniġġjar ta' ipertermija malinna.

Grejpfrut u meraq tal-grejpfrut

L-ghoti ta' Twynsta ma' grejpfrut jew meraq tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat ghax il-bijodisponibilita' tista' tizzied f'xi pazjenti u twassal ghal zieda fl-effetti li jbxaxx l-pressjoni tad-demmm.

L-użu fl-istess hin li għandu jiġi kkunsidrat

Tacrolimus

Hemm riskju ta' zieda fil-livelli ta' tacrolimus fid-demmm meta jingħata flimkien ma' amlodipine, iżda l-mekkanizmu farmakokinetiku ta' din l-interazzjoni mhuwiex mifhum għalkollox. Sabiex tiġi evitata t-tossicità ta' tacrolimus, l-ghoti ta' amlodipine f'pazjent ittrattati b'tacrolimus jeħtieġ monitoraġġ tal-livelli ta' tacrolimus fid-demmm u aġġustament fid-doża ta' tacrolimus meta jkun xieraq.

Cyclosporine

Ma twettqu l-ebda studji ta' interazzjoni tal-medicina b'cyclosporine u amlodipine f'voluntiera f'sahhithom jew f'popolazzjonijiet oħrajn, bl-eċċezzjoni ta' pazjenti bi trapjant tal-kliewi, fejn ġew osservati żidiet varjabbli fil-koncentrazzjoni minima (medja ta' 0% - 40%) ta' cyclosporine. Għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ tal-livelli ta' cyclosporine f'pazjenti bi trapjant tal-kliewi li jkunu fuq amlodipine, u t-tnaqqis fid-doża ta' cyclosporine għandu jsir skont il-bżonn.

Inibituri tal-Mira Mekkanika ta' Rapamycin (mTOR, Mechanistic Target of Rapamycin)

Inibituri ta' mTOR bħal sirolimus, temsirolimus, u everolimus huma substrati ta' CYP3A. Amlodipine huwa inibitur dgħajjed ta' CYP3A. Bl-użu flimkien ta' inibituri ta' mTOR, amlodipine jista' jżid l-esponiment għall-inibituri ta' mTOR.

Simvastatin

L-ghoti ta' doži multipli ta' 10 mg ta' amlodipine flimkien ma' simvastatin 80 mg irriżulta f'zieda fl-esponiment għal simvastatin ta' sa 77 % meta mqabbel ma' simvastatin waħdu. Għalhekk, id-doża ta' simvastatin għandha tiġi limitata għal 20 mg kuljum f'pazjenti fuq amlodipine.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' telmisartan/amlodipine f'nisa tqal. Ma sarux studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fl-annimali b'telmisartan/amlodipine.

Telmisartan

L-użu ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II mhuwiex rakkomandat matul l-ewwel trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II huwa kontraindikant matul it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Studji b'telmisartan fuq l-annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Evidenza epidemjologika dwar ir-riskju ta' teratoġenicità wara esponiment għal inibituri ta' ACE matul l-ewwel trimestru tat-tqala ma kinitx konkluziva; madankollu, zieda zghira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li m'hemm l-ebda *data* epidemjologika kkontrollata dwar ir-riskju b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, riskji simili jistgħu jeżistu għal din il-klassi ta' prodotti mediċinali. Sakemm it-tkomplija tat-terapija b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II ma tkunx ikkunsidrata bħala essenzjali, il-pazjenti li jkunu qed jippjanaw li johorgu tqal, għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu waqt it-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanjustikata, it-trattament b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandu jitwaqqaf immedjatement, u jekk ikun xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

Hu magħruf li esponiment għal terapija b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II matul it-tieni u t-tielet trimestri, jikkaguna fetotossicità fil-bniedem (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, defiċjenza ta'

fluidu amnijotiku, ittardjar fl-ossifikazzjoni tal-kranju) u tossiċità fit-trabi tat-twelid (insuffiċjenza tal-kliewi, pressjoni baxxa, iperkalimja) (ara sezzjoni 5.3).

Jekk ikun seħħ esponiment għal antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II mit-tieni trimestru tat-tqala l' qudiem, huwa rakkomandat li jsir test ultrasoniku tal-funzjoni tal-kliewi u tal-kranju.

Trabi li ommijiethom ikunu ħadu antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, għandhom ikunu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Amlodipine

Is-sigurtà ta' amlodipine fit-tqala umana għadha ma ġietx determinata s'issa.

Fi studji fuq l-annimali, kien osservat effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b' dozi għoljin (ara sezzjoni 5.3).

Treddiġh

Amlodipine jiġi eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Il-proporzjon tad-doża materna li t-tarbija rċieviet ġiet stmata fil-firxa interkwartili ta' 3-7%, b'massimu ta' 15%. L-effett ta' amlodipine fuq it-trabi mhuwiex magħruf.

Peress li m'hemmx informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' telmisartan waqt it-treddiġh, telmisartan/amlodipine mhux rakkomandat u huma preferibbli trattamenti alternattivi li għandhom profili tas-sigurtà stabbiliti aħjar waqt it-treddiġh, speċjalment meta tkun qed tiġi mredda' tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli minn studji kliniċi kkontrollati bil-kombinazzjoni ta' doża fissa jew bil-komponenti individwali.

Ma sarux studji separati dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva bil-kombinazzjoni ta' telmisartan u amlodipine.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, ma ġew osservati l-ebda effetti ta' telmisartan fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa.

F'xi pazjenti ttrattati b'imblokkaturi tal-kanali tal-calcium, ġew irrappurtati bidliet bijokimiċi riversibbli fir-ras tal-ispermatozoa. M'hemmx *data* klinika suffiċjenti dwar l-effett potenzjali ta' amlodipine fuq il-fertilità. Fi studju wiehed fuq il-firien, instabu effetti avversi fuq il-fertilità tal-irġiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Twynsta għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir li jista' jkollhom reazzjonijiet avversi bħal sinkope, ngħas, sturdament jew mejt waqt it-ttrattament (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, għandha tiġi rakkomandata kawtela meta ssuq jew tuża magni. Jekk il-pazjenti jkollhom dawn reazzjonijiet avversi, huma għandhom jevitaw xogħol potenzjalment perikoluż bħal sewqan jew l-użu ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni jinkludu sturdament u edima periferali. Sinkope serju jista' jseħħ b'mod rari (inqas minn każ 1 minn kull 1,000 pazjent).

Reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati fil-passat b'wiehed mill-komponenti individwali (telmisartan jew amlodipine) jistgħu jkunu reazzjonijiet avversi potenzjali bi Twynsta wkoll, anki jekk ma ġewx oservati fil-provi kliniċi jew matul il-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà u t-tollerabilità ta' Twynsta ġew evalwati f'ħames studji kliniċi kkontrollati fuq aktar minn 3,500 pazjent, li aktar minn 2,500 minnhom irċievew telmisartan flimkien ma' amlodipine.

Ir-reazzjonijiet avversi ġew ikklassifikati taħt intestaturi ta' frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji.

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Twynsta	Telmisartan	Amlodipine
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>			
Mhux komuni		infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju li tinkludi farinġite u sinożite, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina li tinkludi ċistite	
Rari	ċistite	sepsis li tinkludi riżultat fatali ¹	
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>			
Mhux komuni		anemija	
Rari		tromboċitopenija, eosinofilja	
Rari ħafna			lewkoċitopenija, tromboċitopenija
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>			
Rari		sensittività eċċessiva, reazzjoni anafilattika	
Rari ħafna			sensittività eċċessiva
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>			
Mhux komuni		iperkalimja	
Rari		ipoglicemija (f'pazjenti dijabetiċi)	
Rari ħafna			iperglicemija

<i>Disturbi psikjatriċi</i>			
Mhux komuni			bidla fil-burdata
Rari	depressjoni, ansjetà, nuqqas ta' rquad		konfużjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>			
Komuni	sturdament		
Mhux komuni	ngħas, emigranja, uġigh ta' ras, parasteżija		
Rari	sinkope, newropatija periferali, ipoasteżija, indeboliment fis-sens tat- toġhma, roġhda		
Rari ħafna			sindrome ekstrapiramidali, ipertonja
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>			
Komuni			disturb fil-vista (inkluż vista doppja)
Mhux komuni			indeboliment fil-vista
Rari		disturb fil-vista	
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>			
Mhux komuni	mejt		żanżin fil-widnejn
<i>Disturbi fil-qalb</i>			
Mhux komuni	bradikardija, palpitazzjonijiet		
Rari		takikardija	
Rari ħafna			infart mijokardjaku, aritmija, takikardija ventrikulari, fibrillazzjoni atrijali
<i>Disturbi vaskulari</i>			
Mhux komuni	pressjoni baxxa, pressjoni baxxa ortostatika, fwawar		
Rari ħafna			vaskulite

<i>Disturbi respiratorji, toraċċi u medjastinali</i>			
Mhux komuni	soghla	qtuġh ta' nifs	qtuġh ta' nifs, rinite
Rari ħafna	mard tal-interstizju tal-pulmun ³		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			
Komuni			tibdil fl-ippurgar (inklużi dijarea u stitikezza)
Mhux komuni	uġiġh addominali, dijarea, dardir	gass	
Rari	rimettar, ipertrofija ġingivali, dispepsja, ħalq xott	skonfort fl-istonku	
Rari ħafna			pankreatite, gastrite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>			
Rari		funzjoni anormali tal-fwied, disturb fil-fwied ²	
Rari ħafna			epatite, suffejra, żidiet fl-enzimi tal-fwied (il-biċċa l-kbira tagħhom konsistenti ma' kolestasi)

<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>			
Mhux komuni	ħakk	għaraq eċċessiv	alopeċja, purpura, tibdil fil-kulur tal-ġilda, għaraq eċċessiv
Rari	ekzema, eritema, raxx	anġjoedima (b'riżultat fatali), reazzjoni avversa fil-ġilda kkawżata mill-mediċina, reazzjoni avversa tossika fil-ġilda, urtikarja	
Rari ħafna			anġjoedima, eritema multiforme, urtikarja, dermatite bil-qxur, sindrome ta' Stevens-Johnson, sensitività għad-dawl
Mhux magħrufa			nekrolisi tossika tal-epidermide
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>			
Komuni			nefha fl-għaksa
Mhux komuni	artralġja, spażmi fil-muskoli (bugħawwieġ fir-riglejn), mijalġja		
Rari	uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estremittajiet (uġiġħ fir-riglejn)	Uġiġħ fit-tendini (sintomi qishom tendinite)	
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>			
Mhux komuni		indeboliment tal-kliwi li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi	disturb meta tagħmel l-awrina, awrina frekwenti matul il-jum
Rari	awrina frekwenti matul il-lejl		
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			
Mhux komuni	disfunzjoni erettile		ginekomaſtja

<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</i>			
Komuni	edima periferali		
Mhux komuni	astenja, uġiġħ fis-sider, għeja kbira, edima		uġiġħ
Rari	telqa tal-ġisem mingħajr sinjali jew sintomi ta' mard	marda tixbah lill-influenza	
<i>Investigazzjonijiet</i>			
Mhux komuni	żieda fl-enzimi tal-fwied	żieda tal-kreatinina fid-demm	żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż
Rari	żieda tal-uric acid fid-demm	żieda tal-creatine phosphokinase fid-demm, tnaqqis fl-emoglobina	

¹: l-avveniment jista' jkun sejba b'kombinazzjoni jew huwa marbut ma' mekkanizmu li bħalissa mhux magħruf

²: il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' funzjoni anormali tal-fwied/disturb tal-fwied minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'telmisartan, seħħew f'pazjenti Ġappuniżi. Hemm aktar ċans li pazjenti Ġappuniżi jkollhom dawn ir-reazzjonijiet avversi.

³: każijiet ta' mard tal-interstizju tal-pulmun (l-aktar pnemonja tal-interstizju u pnemonja eosinofilika) ġew irrappurtati mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'telmisartan

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'[Appendiċi V*](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Sinjali u sintomi ta' doża eċċessiva huma mistennija li jikkorrispondu ma' effetti farmakoloġiċi esaġerati. L-aktar manifestazzjonijiet prominenti ta' doża eċċessiva ta' telmisartan huma mistennija li jkunu pressjoni tad-demm baxxa u takikardija; bradikardija, sturdament, żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum, u insuffiċjenza akuta tal-kliwi kienu rappurtati wkoll.

Doża eċċessiva b'amlodipine tista' twassal għal vażodilatazzjoni periferali eċċessiva u possibbilment takikardija bħala rispons għal pressjoni baxxa. Kienet irrappurtata pressjoni baxxa sistemika notevoli u probabbilment fit-tul, sa u li tinkludi xokk b'riżultat fatali.

Trattament

Il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u t-trattament għandu jkun sintomatiku u ta' appoġġ. L-immaniġġjar jiddependi fuq il-hin minn meta d-doża tkun ittiehdet, u fuq is-severità tas-sintomi.

Miżuri ssuġġeriti jinkludu l-induzzjoni ta' rimettar u/jew il-ħasil ġastriku. Faħam attivat jista' jkun utli fit-trattament ta' doża eċċessiva kemm ta' telmisartan kif ukoll ta' amlodipine.

L-elettroliti u l-kreatinina fis-serum għandhom ikunu mmonitorjati b'mod frekwenti. Jekk isseħħ pressjoni baxxa, il-pazjent għandu jinżamm mimdud fuq dahru bir-riglejn u d-dirġajn mghollija 'l fuq, u jinghata sostituti tal-melħ u tal-volum malajr. Għandu jinbeda trattament ta' appoġġ.

Calcium gluconate ġol-vini jista' jkun utli biex ireġġa' lura l-effetti ta' imblokk tal-kanali tal-calcium. Hasil gastriku jista' jkun utli f'xi każijiet. F'voluntiera f'saħħithom l-użu tal-faħam sa saġhtejn wara l-ġhoti ta' amlodipine 10 mg ġie muri li jnaqqas ir-rata ta' assorbiment ta' amlodipine. Telmisartan u Amlodipine ma jitneħħewx permezz tal-emodijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaġixxu fuq is-sistema renin-angiotensin, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARBs, *angiotensin II receptor blockers*) u imblokkaturi tal-kanali tal-calcium, kodiċi ATC: C09DB04.

Twynsta jikkombina żewġ komposti kontra l-pressjoni għolja b'mekkaniżmi kumplimentari biex jikkontrolla l-pressjoni tad-demmm f'pazjenti bi pressjoni għolja essenzjali: antagonist tar-riċetturi ta' angiotensin II, telmisartan, u imblokkatur dihydropyridinic tal-kanali tal-calcium, amlodipine.

Din il-kombinazzjoni ta' dawn is-sustanzi għandha effett addizzjonali kontra l-pressjoni għolja, u tbaxxi l-pressjoni tad-demmm aktar milli kieku jingħata xi komponent wieħed minnhom biss.

Twynsta mogħti darba kuljum jipproduċi tnaqqis effettiv u konsistenti fil-pressjoni tad-demmm fil-medda tad-doża terapewtika ta' 24 siegħa.

Telmisartan

Telmisartan huwa antagonist tar-riċetturi ta' angiotensin II (tip AT₁) attiv oralment u speċifiku.

Telmisartan jieħu post angiotensin II b'affinità għolja ħafna mis-sit fejn jeħel fis-sottotip tar-riċettur AT₁, li huwa responsabbli għall-azzjonijiet magħrufa ta' angiotensin II. Telmisartan ma juri l-ebda attività agonista parzjali fir-riċettur AT₁. Telmisartan jeħel b'mod selettiv mar-riċettur AT₁. It-twaħħil idum fit-tul. Telmisartan ma jurix affinità għal riċetturi oħrajn, li jinkludu AT₂ u riċetturi AT oħrajn inqas ikkaratterizzati. Il-rwol funzjonali ta' dawn ir-riċetturi mhux magħruf, u lanqas m'huwa magħruf l-effett tal-istimulazzjoni żejda possibbli tagħhom minn angiotensin II, li l-livelli tiegħu jiżdedu permezz ta' telmisartan. Il-livelli ta' aldosterone fil-plażma jitnaqqsu minn telmisartan.

Telmisartan la jinibixxi r-renin fil-plażma umana u lanqas jimblokka l-kanali tal-joni. Telmisartan ma jinibixxix l-enzima li tibdel angiotensin (kininase II), l-enzima li tiddegrada wkoll bradykinin.

Għalhekk mhux mistenni li jsaħħaħ ir-reazzjonijiet avversi medjati minn bradykinin.

Fil-bnedmin, doża ta' 80 mg ta' telmisartan kważi tinibixxi kompletament iż-żieda fil-pressjoni tad-demmm ikkawżata minn angiotensin II. Dan l-effett inibitorju jinżamm matul 24 siegħa u jista' jibqa' jitkejjel sa 48 siegħa.

Wara l-ewwel doża ta' telmisartan, l-attività kontra l-pressjoni għolja ssir evidenti gradwalment fi żmien 3 sigħat. It-tnaqqis massimu fil-pressjoni tad-demmm ġeneralment jinkiseb minn 4 sa 8 ġimġhat wara l-bidu tat-trattament, u jibqa' sostnut matul terapija fit-tul.

L-effett kontra l-pressjoni tad-demmm jippersisti b'mod kostanti matul l-24 siegħa ta' wara d-dożagġ, u jinkludi l-aħħar 4 sigħat qabel id-doża li jkun imiss, kif muri mill-kejl tal-pressjoni tad-demmm ambulatorja. Dan hu kkonfermat mill-proporzjonijiet tal-livelli l-aktar baxxi mqabbla mal-ogħla livelli, li kienu aktar minn 80 % b'mod konsistenti, osservati wara doži ta' 40 u 80 mg ta' telmisartan fi provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo. Hemm tendenza apparenti ta' relazzjoni bejn id-doża u l-ħin sal-irkupru tal-pressjoni sistolika tad-demmm fil-linja bażi. F'dan ir-rigward, id-*data* dwar il-pressjoni dijastolika tad-demmm hija inkonsistenti.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, telmisartan inaqqas kemm il-pressjoni sistolika kif ukoll dik dijastolika, mingħajr ma jaffettwa r-rata tal-polz. Il-kontribuzzjoni tal-effett dijuretiku u natriuretiku tal-prodott mediċinali għall-attività tiegħu li jnaqqas il-pressjoni, għad trid tiġi definita. L-effikaċja kontra l-pressjoni għolja ta' telmisartan hija komparabbli ma' dik ta' sustanzi li jirrappreżentaw klassijiet

ohrajn ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja (dan intwera fi provi kliniċi li qabblu telmisartan ma' amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide, u lisinopril).

Meta t-trattament b'telmisartan jitwaqqaf hesrem, il-pressjoni tad-demmm gradwalment terġa' lura għall-valuri ta' qabel ma beda t-trattament, fuq perjodu ta' diversi granet, mingħajr ħjiel ta' zieda fil-pressjoni kkawżata minn tnaqqis/twaqqif tal-mediċina.

L-inċidenza ta' soġħla xotta kienet b'mod sinifikanti aktar baxxa f'pazjenti ttrattati b'telmisartan milli f'dawk li nġhataw inibituri tal-enzimi li jibdlu angiotensin, fi provi kliniċi li qabblu iż-żewġ trattamenti kontra l-pressjoni għolja b'mod dirett.

Żewġ provi kbar ikkontrollati li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) u VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) eżaminaw l-użu tal-kombinazzjoni ta' inibitur ta' ACE ma' imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II.

ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew mard ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkompjanjati minn evidenza ta' ħsara f'organi maġġuri. VA NEPHRON-D kien studju f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u nefropatija dijabetika.

Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta' benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati tal-kliewi u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li ġie osservat riskju akbar ta' iperkalimja, ħsara akuta fil-kliewi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbel ma' monoterapija. Minhabba l-propjetajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II ohrajn.

Għalhekk, inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess ħin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju taż-żieda ta' aliskiren ma' terapija standard ta' inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u mard kroniku tal-kliewi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju intemm kmieni minhabba zieda fir-riskju ta' riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija t-tnejn kienu numerikament aktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalimja, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliewi) ġew irrappurtati b'mod aktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo.

Amlodipine

Amlodipine huwa inibitur tal-influss tal-joni tal-calcium tal-grupp dihydropyridine (imblokkatur bil-mod tal-kanal jew antagonist tal-joni tal-calcium) u jinibixxi l-influss transmembraniku tal-joni tal-calcium għol-muskoli kardijaċi u dawk vaskulari lixxi. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine huwa minhabba l-effett rilassanti dirett fuq il-muskolu vaskulari lixx, li jwassal għal tnaqqis fir-reżistenza vaskulari periferali u fil-pressjoni tad-demmm. *Data* sperimentali tindika li amlodipine jeħel kemm mas-siti tat-twaħħil ta' dihydropyridine kif ukoll ma' dawk mhux ta' dihydropyridine. Amlodipine huwa relattivament selettiv għar-riċipjent, b'effett akbar fuq ċelluli tal-muskoli vaskulari lixxi milli fuq ċelluli tal-muskoli kardijaċi.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, dożaġġ ta' darba kuljum jipprovdni tnaqqis klinikament sinifikanti tal-pressjoni tad-demmm kemm fil-pożizzjoni mimduda kif ukoll bilwieqfa matul l-intervall ta' 24 siegħa. Minhabba l-bidu bil-mod tal-azzjoni, pressjoni baxxa akuta mhijiex karatteristika tal-għoti ta' amlodipine.

F'pazjenti bi pressjoni għolja b'funzjoni normali tal-kliewi, dozi terapewtiċi ta' amlodipine wasslu għal tnaqqis fir-reżistenza vaskulari tal-kliewi u zieda fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari u fluss effettiv tal-plażma fil-kliewi, mingħajr tibdil fil-porzjon ta' filtrazzjoni jew proteina eċċessiva fil-awrina.

Amlodipine ma kienx assoċjat ma' kwalunkwe effetti metabolici avversi jew tibdil fil-lipidi fil-plażma, u huwa adattat għall-użu f'pazjenti b'ażżma, dijabete, u gotta.

L-użu f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb

Studji emodinamiċi u provi kliniċi kkontrollati bbażati fuq l-eżerċizzju f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA Klassi II-IV, urew li amlodipine ma wassalx għal deterjorament kliniku kif imkejjejl permezz ta' tolleranza għall-eżerċizzju, porzjon ta' tfigh 'il barra mill-ventriklju tax-xellug u sintomatologija klinika.

Studju kkontrollat bil-plaċebo (PRAISE) li kien maħsub biex jevalwa pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA Klassi III-IV li kienu qed jirċievu digoxin, dijuretiki u inibituri ta' ACE, wera li amlodipine ma wassalx għal żieda fir-riskju ta' mortalità jew mortalità u morbożità kkombinati ma' insuffiċjenza tal-qalb.

Fi studju ta' segwitu, fit-tul, ikkontrollat bil-plaċebo (PRAISE-2) ta' amlodipine f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA III u IV, mingħajr sintomi kliniċi jew sejbiet oġġettivi li jissuġġerixxu mard iskemiku eżistenti, li kienu fuq dożi stabbli ta' inibituri ta' ACE, digitalis, u dijuretiki, amlodipine ma kellu l-ebda effett fuq il-mortalità kardjovaskulari totali. F'din l-istess popolazzjoni amlodipine kien assoċjat ma' żieda fir-rapporti ta' edima pulmonari.

Telmisartan/Amlodipine

Fi studju li dam 8 ġimgħat, multiċentriku, li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, bi grupp parallel ta' fatturi, li sar fuq 1461 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa sa severa (medja tal-pressjoni dijastolika tad-demmm meta pazjent ikun bilqiegħda ta' ≥ 95 u ≤ 119 mmHg), it-trattament b'kull doża kkombinata ta' Twynsta wassal għal tnaqqis akbar b'mod sinifikanti fil-pressjoni dijastolika u sistolika tad-demmm u rati oġhla ta' kontroll meta mqabbel mal-komponenti rispettivi tal-medicini mogħtija waħedhom.

Twynsta wera tnaqqis marbut mad-doża fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm fil-medda tad-doża terapewtika ta' $-21.8/-16.5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22.1/-18.2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24.7/-20.2$ mmHg (40 mg/10 mg) u $-26.4/-20.1$ mmHg (80 mg/10 mg). It-tnaqqis fil-pressjoni dijastolika tad-demmm ta' <90 mmHg inkiseb f'71.6 %, 74.8 %, 82.1 %, 85.3 % tal-pazjenti rispettivament. Il-valuri huma aġġustati għal-linja bażi u l-pajjiż.

Il-maġġoranza tal-effett kontra l-pressjoni għolja ntlahaq fi żmien ġimgħatejn wara l-bidu tat-terapija. F'sottogrupp ta' 1050 pazjent bi pressjoni għolja minn moderata sa severa (DBP ≥ 100 mmHg) 32.7-51.8 % irrispondew b'mod suffiċjenti għal telmisartan jew amlodipine mogħtija waħedhom. It-tibdil medju osservat fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm b'terapija kombinata li fiha amlodipine 5 mg ($-22.2/-17.2$ mmHg b'40 mg/5 mg; $-22.5/-19.1$ mmHg b'80 mg/5 mg) kien komparabbli ma', jew akbar minn dak li kien osservat b'amlodipine 10 mg ($-21.0/-17.6$ mmHg) u assoċjat ma' rati aktar baxxi b'mod sinifikanti ta' edima (1.4 % b'40 mg/5 mg; 0.5 % b'80 mg/5 mg; 17.6 % b'amlodipine 10 mg).

Monitoraġġ ambulatorju tal-pressjoni tad-demmm (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) awtomatiku li twettaq f'sottogrupp ta' 562 pazjent, ikkonferma r-riżultati osservati fil-klinika fit-tnaqqis tal-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demmm b'mod konsistenti matul il-perjodu kollu ta' dożaġġ ta' 24 siegħa.

Fi studju multiċentriku addizzjonali, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, bi grupp parallel, total ta' 1097 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa sa severa, li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq amlodipine 5 mg, irċievew Twynsta (40 mg/5 mg jew 80 mg/5 mg) jew amlodipine waħdu (5 mg jew 10 mg). Wara 8 ġimgħat ta' trattament, kull kombinazzjoni kienet superjuri b'mod statistikament sinifikanti għaž-żewġ dożi ta' amlodipine mogħti waħdu fit-tnaqqis tal-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demmm ($-13.6/-9.4$ mmHg, $-15.0/-10.6$ mmHg b'40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg kontra $-6.2/-5.7$ mmHg, $-11.1/-8.0$ mmHg b'amlodipine 5 mg u 10 mg u nkisbu rati oġhla ta' kontroll tal-pressjoni dijastolika tad-demmm meta mqabbla mal-medicini rispettivi mogħtija waħedhom (56.7 %, 63.8 % b'40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg kontra 42 %, 56.7 % b'amlodipine 5 mg u 10 mg). Ir-rati ta' edima kienu aktar baxxi b'mod sinifikanti

b'40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg meta mqabbla ma' amlodipine 10 mg (4.4 % kontra 24.9 %, rispettivament).

Fi studju ieħor, multicentriku, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, bi grupp parallel, total ta' 947 pazjent bi pressjoni għolja minn ħafifa sa severa, li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq amlodipine 10 mg, irċivew Twynsta (40 mg/10 mg jew 80 mg/10 mg) jew amlodipine waħdu (10 mg). Wara 8 ġimgħat ta' trattament, kull wieħed mit-trattamenti bil-kombinazzjoni ta' mediċini kien superjuri b'mod statistikament sinifikanti għal terapija b'amlodipine waħdu fit-tnaqqis tal-pressjoni diastolika u sistolika tad-demmm (-11.1/-9.2 mmHg, -11.3/-9.3 mmHg b'40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg kontra -7.4/-6.5 mmHg b'amlodipine 10 mg) u nkisbu rati oġhla ta' normalizzazzjoni tal-pressjoni diastolika tad-demmm meta mqabbla ma' terapija b'sustanza waħda (63.7 %, 66.5 % b'40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg kontra 51.1 % b'amlodipine 10 mg).

F'zewġ studji li jikkorrispondu, open-label, b'segwiti fit-tul li saru fuq medda addizzjonali ta' 6 xhur, l-effett ta' Twynsta nżamm matul il-perjodu tal-prova. Flimkien ma' dan, intwera li xi pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat bi Twynsta 40 mg/10 mg, kellhom tnaqqis addizzjonali fil-pressjoni tad-demmm permezz ta' titrazzjoni 'l fuq għal Twynsta 80 mg/10 mg.

L-inciċenza totali ta' reazzjonijiet avversi bi Twynsta fil-programm ta' provi kliniċi kienet baxxa bi 12.7 % biss tal-pazjenti fuq it-trattament li kellhom reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu edima periferali u sturdament, ara wkoll sezzjoni 4.8. Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati kienu jaqblu ma' dawk antiċipati mill-profil tas-sigurtà tal-komponenti telmisartan u amlodipine. Ma kienu osservati l-ebda reazzjonijiet avversi ġodda jew aktar severi. Avvenimenti marbuta ma' edima (edima periferali, edima ġeneralizzata, u edima) kienu aktar baxxi b'mod konsistenti f'pazjenti li rċivew Twynsta meta mqabbla ma' pazjenti li rċivew amlodipine 10 mg. Fil-prova b'disinn ta' fatturi, ir-rati ta' edima kienu ta' 1.3 % bi Twynsta 40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg, 8.8 % bi Twynsta 40 mg/10 mg u 80 mg/10 mg u 18.4 % b'Amlodipine 10 mg. F'pazjenti mhux ikkontrollati li kienu fuq amlodipine 5 mg, ir-rati ta' edima kienu ta' 4.4 % għal 40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg u 24.9 % għal amlodipine 10 mg.

L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' Twynsta kien simili irrispettivament mill-età u s-sess tal-persuna, u kien simili f'pazjenti bi u mingħajr dijabete.

Twynsta ma kienx studjat fl-ebda popolazzjoni ta' pazjenti ħlief dawk bi pressjoni għolja. Telmisartan kien studjat fi studju kbir dwar ir-riżultat li sar fuq 25,620 pazjent b'riskju kardjovaskulari għoli (ONTARGET). Amlodipine kien studjat f'pazjenti b'angina kronika stabbli, angina vażospastika u marda tal-arterja koronarja ddokumentata b'mod anġjografiku.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji bi Twynsta f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika bi pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika tal-kombinazzjoni ta' doża fissa

Ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' Twynsta huma ekwivalenti għall-bijodisponibilità ta' telmisartan u amlodipine meta jingħataw bħala pilloli individwali.

Assorbiment

L-assorbiment ta' telmisartan huwa mgħaġġel, għalkemm l-ammont assorbit ivarja. Il-medja tal-bijodisponibilità assoluta għal telmisartan hija ta' madwar 50 %. Meta telmisartan jittiehed mal-ikel, it-tnaqqis fl-erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-plażma maż-żmien ($AUC_{0-\infty}$, *area under the plasma concentration-time curve*) ta' telmisartan ivarja minn madwar 6 % (doża ta' 40 mg) sa madwar 19 % (doża ta' 160 mg). Sa 3 sigħat wara l-għoti, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma huma simili, kemm jekk telmisartan jittiehed fi stat sajjem kif ukoll mal-ikel.

Wara l-ghoti mill-halq ta' dozi terapewtiċi, amlodipine jiġi assorbit tajjeb b'livelli massimi fid-demmi bejn 6-12-il siegħa wara d-doża. Il-bijodisponibilità assoluta kienet stmata li hija bejn 64 u 80 %. Il-bijodisponibilità ta' amlodipine ma tiġix affettwata mit-tehid tal-ikel.

Distribuzzjoni

Telmisartan fil-biċċa l-kbira tiegħu jehel mal-proteini fil-plażma (>99.5 %), primarjament mal-albumina u alpha-1 acid glycoprotein. Il-volum apparenti medju ta' distribuzzjoni fi stat fiss (V_{dss} , *steady state volume of distribution*) huwa ta' madwar 500 l.

Il-volum ta' distribuzzjoni ta' amlodipine huwa ta' madwar 21 l/kg. Studji *in vitro* wrew li madwar 97.5 % ta' amlodipine li jkun jiċċirkola jehel mal-proteini fil-plażma f'pazjenti bi pressjoni għolja.

Bijotrasformazzjoni

Telmisartan huwa metabolizzat permezz ta' konjugazzjoni għal glucuronide tal-kompost prinċipali. L-ebda attività farmakoloġika ma ntweriet għall-konjugat.

Amlodipine jiġi metabolizzat b'mod estensiv (madwar 90 %) mill-fwied għal metaboliti inattivi.

Eliminazzjoni

Telmisartan huwa kkaratterizzat minn farmakokinetika b'dekompożizzjoni bi-esponenzjali, b'half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' >20 siegħa. L-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max} , *maximum plasma concentration*) u, fi grad anqas, l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma mal-ħin (AUC, *area under the curve*), tiżdied b'mod sproporzjonali mad-doża. M'hemmx evidenza ta' akkumulazzjoni klinikament rilevanti ta' telmisartan meta dan jittiehed fid-doża rakkomandata. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma kienu ogħla fin-nisa milli fl-irġiel, mingħajr ma kien hemm influwenza rilevanti fuq l-effikaċja.

Wara għoti orali (u ġol-vini), telmisartan jiġi mneħhi kważi b'mod esklużiv mal-ippurġar, primarjament bħala kompost mhux mibdul. It-tneħħija kumulattiva fl-awrina hija ta' <1 % tad-doża. It-tneħħija totali mill-plażma (Cl_{tot} , *total clearance*) hija għolja (madwar 1,000 ml/min) meta mqabbla mal-fluss tad-demmi tal-fwied (madwar 1,500 ml/min).

It-tneħħija ta' amlodipine mill-plażma hija bifażika, b'half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' madwar 30 sa 50 siegħa, li hija konsistenti ma' dożaġġ ta' darba kuljum. Il-livelli fil-plażma fi stat fiss jintlaħqu wara għoti kontinwu għal 7–8 ijiem. Għaxra fil-mija ta' amlodipine oriġinali u 60 % tal-metaboliti ta' amlodipine jitneħħew fl-awrina.

Linearità/nuqqas ta' linearità

It-tnaqqis żgħir fl-AUC għal telmisartan mhux mistenni li jikkawża tnaqqis fl-effikaċja terapewtika. M'hemm l-ebda relazzjoni lineari bejn id-doži u l-livelli fil-plażma. Is- C_{max} u, fi grad anqas l-AUC, jiżdiedu b'mod sproporzjonali b'doži ta' aktar minn 40 mg.

Amlodipine juri farmakokinetika lineari.

Popolazzjoni pedjatrika (età ta' inqas minn 18-il sena)

M'hemmx *data* farmakokinetika disponibbli fil-popolazzjoni pedjatrika.

Sess

Differenzi fil-konċentrazzjonijiet ta' telmisartan fil-plażma kienu osservati, bis- C_{max} u l-AUC li kienu madwar 3 darbiet u darbtejn ogħla, rispettivament, fin-nisa meta mqabbla mal-irġiel.

Anzjani

Il-farmakokinetika ta' telmisartan ma tvarjax f'pazjenti żgħażaġh u f'pazjenti anzjani.

Iż-żmien biex jintlaħqu l-konċentrazzjonijiet massimi ta' amlodipine fil-plażma huwa simili fl-anzjani u f'persuni aktar żgħażgħ. F'pazjenti anzjani, hemm tendenza li t-tneħħija ta' amlodipine tonqos, u dan iwassal għal żieda fl-AUC u fil-half-life tal-eliminazzjoni.

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn moderat sa sever, kien osservat irduppar tal-konċentrazzjonijiet ta' telmisartan fil-plażma. Madankollu, konċentrazzjonijiet fil-plażma aktar baxxi kienu ossevati f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi li kienu qegħdin fuq id-dijalisi. Telmisartan jehel hafna mal-proteini fil-plażma f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi, u ma jkunx jista' jitneħħa permezz tad-dijalisi. Il-half-life tal-eliminazzjoni ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Il-farmakokinetika ta' amlodipine mhijiex influwenzata b'mod sinifikanti minn indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Studji dwar il-farmakokinetika f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied urew żieda fil-bijodisponibilità assoluta ta' telmisartan sa kważi 100 %. Il-half-life tal-eliminazzjoni ta' telmisartan ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied għandhom tnaqqis fit-tneħħija ta' amlodipine b'riżultat ta' żieda fl-AUC ta' madwar 40–60 %.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Billi l-profilu tat-tossiċità mhux klinika ta' telmisartan u amlodipine mhumiex simili, mhux mistenni aggravar tat-tossiċità għal din il-kombinazzjoni. Dan ġie kkonfermat fi studju dwar it-tossikoloġija sottokronika fil-firien (ta' 13-il ġimgħa), li fih kienu ttestjati livelli ta' doża ta' 3.2/0.8, 10/2.5 u 40/10 mg/kg ta' telmisartan u amlodipine.

Data ta' qabel l-użu kliniku disponibbli għall-komponenti ta' din il-kombinazzjoni ta' doża fissa huma rrapportati hawn taħt.

Telmisartan

Fi studji dwar is-sigurtà ta' qabel l-użu kliniku, id-doži li pproduċew esponiment li kien komparabbli għal dak fil-medda terapewtika klinika, ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli tad-demem ħomor (eritrociti, emoglobina, ematokrit), tibdil fl-emodinamika tal-kliewi (żieda fin-nitrogen tal-urea fid-demem u l-kreatinina), kif ukoll żieda fil-potassium fis-serum f'annimali bi pressjoni tad-demem normali. Fil-klieb, kienu osservati twessigh tat-tubi ż-żgħar tal-kliewi u atrofiġja. Kienet innotata wkoll ħsara fil-mużuża gastrika (tghawwir, ulċeri jew infjammazzjoni) fil-firien u fil-klieb. Dawn l-effetti mhux mixtieqa, medjati b'mod farmakoloġiku, magħrufa minn studji ta' qabel l-użu kliniku, kemm b'inibituri tal-enzimi li jibdlu l-angiotensin kif ukoll b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, kienu evitati b'teħid ta' suppliment orali ta' soluzzjoni ta' melħ. Fiż-żewġ speċi, kienet osservata żieda fl-attività ta' renin fil-plażma u ipertrofiġja/iperplasija taċ-ċelluli juxtaglomerulari tal-kliewi. Dawn il-bidliet, li huma wkoll effett tal-klassi ta' inibituri ta' enzimi li jibdlu angiotensin u antagonisti oħrajn tar-riċetturi ta' angiotensin II, ma jidhri li għandhom sinifikat kliniku.

Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ċara ta' effett teratoġeniku, madankollu fil-livelli ta' doži tossiċi ta' telmisartan, ġie osservat effett fuq l-iżvilupp wara t-twelid tal-frieħ, bħal piż tal-ġisem aktar baxx u dewmien biex jinfetħu l-għajnejn.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' mutaġenicità u ta' attività klastoġenika rilevanti fi studji *in vitro*, u l-ebda evidenza ta' karċinoġenicità fil-firien u fil-ġrieden.

Amlodipine

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Studji dwar ir-riproduzzjoni fil-firien u fil-ġrieden urew ittardjar fid-data tal-ħlas, ħlas aktar fit-tul u tnaqqis fis-sopravivenza tal-frieħ b'doži bejn wieħed u ieħor 50 darba akbar mid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin abbaži ta' mg/kg.

Indeboliment tal-fertilità

Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ittrattati mill-halq b'amlodipine maleate (irġiel għal 64 jum u nisa għal 14-il jum qabel it-tghammir) b'dożi sa 10 mg ta' amlodipine/kg/jum (madwar 8 darbjet* id-doża massima rakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg/jum abbażi ta' mg/m²).

Fi studju ieħor fil-firien li fih firien irġiel kienu ttrattati b'amlodipine besilate għal 30 gurnata b'doża komparabbli mad-doża tal-bniedem abbażi ta' mg/kg, instabu tnaqqis fl-ormon li jistimula l-follikulu u fit-testosterone fil-plażma kif ukoll tnaqqis fid-densità tal-isperma u fin-numru ta' spermatidi maturi u ta' ċelluli Sertoli.

Karċinoġenesi, mutaġenesi

Il-firien u l-ġrieden ittrattati b'amlodipine fid-dieta għal sentejn, f'koncentrazzjonijiet ikkalkulati biex jipprovdur livelli ta' doża ta' kuljum ta' 0.5, 1.25, u 2.5 mg/kg/jum ma wrew l-ebda evidenza ta' karċinoġenicità. L-ogħla doża (għall-ġrieden, simili għal, u għall-firien darbtejn* id-doża klinika massima rakkomandata ta' 10 mg abbażi ta' mg/m²) kienet viċin id-doża massima ttollerata għall-ġrieden iżda mhux għall-firien.

Studji dwar il-mutaġenicità ma wrew l-ebda effetti relatati mal-medicina la fil-livelli tal-ġene u lanqas fil-livelli tal-kromożomi.

*Abbażi ta' piż tal-pazjent ta' 50 kg

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Colloidal anhydrous silica
Brilliant blue FCF (E133)
Ferric oxide iswed (E172)
Ferric oxide isfar (E172)
Magnesium stearate
Maize starch
Meglumine
Microcrystalline cellulose
Povidone K25
Pregelatinised starch (ippreparat minn maize starch)
Sodium hydroxide
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Nehhi l-pilloli mill-folja immedjament qabel ma teħodhom biss.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-aluminju/aluminju (PA/Al/PVC/Al) f'kaxxa tal-kartun li jkun fiha 14, 28, 56, 98 pillola jew folji perforati tal-aluminju/aluminju b'doża waħda (PA/Al/PVC/Al) f'kaxxa tal-kartun li jkun fiha 30 x 1, 90 x 1 pillola u pakketti multipli li jkun fihom 360 (4 pakketti ta' 90 x 1) pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 07 ta' Ottubru 2010
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Awwissu 2015

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 80 mg/5 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 5 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besilate).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola fiha 337.28 mg ta' sorbitol (E420).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

Pilloli blu u bojod b'żewġ saffi, b'forma ovali, b'tul ta' madwar 16-il mm, imnaqqa bil-kodiċi tal-prodott A3 u l-logo tal-kumpanija fuq is-saff l-abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament ta' pressjoni tad-demem għolja essenzjali f'persuni adulti:

Terapija addizzjonali

Twynsta 80 mg/5 mg huwa indikat f'adulti li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata b'mod adegwat bi Twynsta 40 mg/5 mg.

Terapija ta' sostituzzjoni

Pazjenti adulti li jkunu qed jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati jistgħu minflok jirċievu pilloli Twynsta li fihom l-istess dożi tal-komponenti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' dan il-prodott mediċinali hija ta' pillola waħda kuljum.

Id-doża massima rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 80 mg telmisartan/10 mg amlodipine kuljum. Dan il-prodott mediċinali huwa indikat għal trattament fit-tul.

L-għoti ta' amlodipine mal-grejpfrut jew mal-meraġ tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat għax il-bijodisponibilità tista' tiżdied f'xi pazjenti u tirriżulta f'żieda tal-effetti li jbaxxu l-pressjoni tad-demem (ara sezzjoni 4.5).

Terapija addizzjonali

Twynsta 80 mg/5 mg jista' jingħata lil pazjenti li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata b'mod adegwat bi Twynsta 40 mg/5 mg.

It-titrazzjoni tad-doża individwali bil-komponenti (i.e. amlodipine u telmisartan) hija rakkomandata qabel ma wiehed jaqleb għall-kombinazzjoni tad-doża fissa. Meta jkun klinikament xieraq, tista' tiġi kkunsidrata bidla diretta minn monoterapija għall-kombinazzjoni fissa.

Pazjenti ttrattati b'10 mg ta' amlodipine li jesperjenzaw kwalunkwe reazzjonijiet avversi li jillimitaw id-doża bħal edima, jistgħu jaqilbu għal Twynsta 40 mg/5 mg darba kuljum, u jnaqqsu d-doża ta' amlodipine mingħajr ma jnaqqsu r-rispons totali mistenni kontra l-pressjoni għolja.

Terapija ta' sostituzzjoni

Pazjenti li jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati jistgħu minflok jirċievu pilloli Twynsta li fihom l-istess doži tal-komponenti f'pillola waħda darba kuljum.

Anzjani (> 65 sena)

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani. Hemm ftit informazzjoni disponibbli f'pazjenti anzjani ħafna.

Korsijiet ta' doża normali ta' amlodipine huma rakkomandati fl-anzjani, iżda ż-żieda fid-doża għandha ssir b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

Hemm esperjenza limitata disponibbli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi li qeġdin fuq emodijalisi. Kawtela hija rakkomandata meta telmisartan/amlodipine jintużaw f'dawn il-pazjenti għax amlodipine u telmisartan ma jistgħux jitneħħew permezz ta' dijalisi (ara wkoll sezzjoni 4.4).

M'hemm b'żonn ta' aġġustament fil-pożoloġija għal pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Twynsta huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

F'pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-fwied, telmisartan/amlodipine għandhom jingħataw b'kawtela. Għal telmisartan, il-pożoloġija m'għandhiex taqbeż 40 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' telmisartan/amlodipine fit-tfal li għandhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Twynsta jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Huwa rakkomandat li tiegħu Twynsta ma' ftit likwidu.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi, għal derivattivi ta' dihydropyridine, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)
- Disturbi ostruttivi biljari u indeboliment sever tal-fwied
- Xokk (li jinkludi xokk kardjoġeniku)
- Ostruzzjoni tal-fluss 'il barra tal-ventriku tax-xellug (eż. stenożi aortika ta' grad għoli)
- Insuffiċjenza emodinamikament instabbli tal-qalb wara infart mijokardjaku akut

L-użu ta' telmisartan/amlodipine flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom aliskiren huwa kontraindikata f'pazjenti b'diabette mellitus jew b'indeboliment tal-kliewi (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tqala

Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jinbdew waqt it-tqala. Sakemm it-tkomplija tat-terapija b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II ma tkunx ikkunsidrata bħala essenzjali, il-

pazjenti li jkunu qed jippjanaw li johorġu tqal, għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu waqt it-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, it-trattament b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandu jitwaqqaf immedjatament, u jekk ikun xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Indeboliment tal-fwied

Telmisartan jitneħħa l-aktar fil-bila. F'pazjenti b'disturbi ostruttivi biljari jew insuffiċjenza tal-fwied, tista' tkun mistennija tneħħija mnaqqa.

Il-*half-life* ta' amlodipine hija mtawwla u l-valuri tal-AUC huma oġġla f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied; rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għadhom ma ġewx determinati. Għalhekk amlodipine għandu jinbeda fil-livell l-aktar baxx tal-medda tad-dożaġġ u għandu jkun hemm kawtela, kemm waqt trattament inizjali kif ukoll meta tiżdied id-doża.

Għalhekk, telmisartan/amlodipine għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Pressjoni għolja renovaskulari

Hemm riskju miżjud ta' pressjoni baxxa severa u insuffiċjenza tal-kliwi meta pazjenti bi stenozi bilaterali tal-arterji tal-kliwi jew bi stenozi tal-arterja għal kilwa waħda li tkun taħdem, ikunu ttrattati bi prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*).

Indeboliment tal-kliwi u trapjant tal-kliwi

Meta telmisartan/amlodipine jintużaw f'pazjenti li għandhom indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi, huwa rakkomandat monitoraġġ perjodiku tal-livelli tal-potassium u tal-livelli tal-kreatinina fis-serum. M'hemmx esperjenza dwar l-għoti ta' telmisartan/amlodipine f'pazjenti bi trapjant riċenti tal-kliwi. Telmisartan u Amlodipine ma jistgħux jitneħħew permezz ta' dijalisi.

Ipovolemija intravaskulari

Pressjoni baxxa sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista' sseħh f'pazjenti li għandhom volum u/jew sodium li jkun tnaqqas minn, eż. terapija diuretika vigoruża, restrizzjoni tal-melħ fid-dieta, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu kkoreġuti qabel l-għoti ta' telmisartan. Jekk isseħh pressjoni baxxa b'telmisartan/amlodipine, il-pazjent għandu jitpoġġa mimdud fuq dahru, u jekk ikun meħtieġ, jingħata infużjoni ġol-vini ta' soluzzjoni ta' melħ. It-trattament jista' jitkompla għaladarba l-pressjoni tad-demmm tkun stabbilizzata.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*)

Hemm evidenza li l-użu fl-istess ħin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza tal-kliwi akuta). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija ta' imblokk doppju tiġi kkunsidrata li hija assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt superviżjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ mill-qrib u frekwenti tal-funzjoni tal-kliwi, elettroliti u l-pressjoni tad-demmm.

Inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess ħin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

Kondizzjonijiet oħrajn bi stimolazzjoni tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone

F'pazjenti li t-ton vaskulari u l-funzjoni tal-kliwi tagħhom jiddependu b'mod predominanti fuq l-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (eż. pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva severa tal-qalb jew li għandhom mard eżistenti tal-kliwi, li jinkludi stenozi tal-arterja tal-kliwi), it-trattament bi prodotti mediċinali li jaffettwaw din is-sistema kien assoċjat ma' pressjoni baxxa akuta, iperażotemija, oligurja, jew, b'mod rari, ma' insuffiċjenza akuta tal-kliwi (ara sezzjoni 4.8).

Aldosteroniżmu primarju

Pazjenti b'aldosteroniżmu primarju ġeneralment mhux ser jirrispondu għal prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja li jaġixxu permezz tal-inibizzjoni tas-sistema renin-angiotensin. Għalhekk, l-użu ta' telmisartan mhuwiex rakkomandat.

Stenożi tal-valv aortiku u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bħal fil-każ ta' mediċini oħrajn li jwessgħu l-arterji/vini, hija indikata kawtela speċjali f'pazjenti li jbatu minn stenożi aortika jew mitrali, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Angina pectoris instabbli, infart mijokardjaku akut

M'hemm l-ebda *data* li tappoġġja l-użu ta' telmisartan/amlodipine f'angina pectoris instabbli, u matul, jew fi żmien xahar minn meta jkun seħħ infart mijokardjaku.

Pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb

Fi studju fit-tul, ikkontrollat bi placebo, dwar amlodipine f'pazjenti b'insuffiċjenza severa tal-qalb (NYHA klassi III u IV) l-inċidenza rrapportata ta' edima pulmonari kienet oġhla fil-grupp ittrattat b'amlodipine milli fil-grupp tal-placebo (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb għandhom jiġu ttrattati b'kawtela.

Imblokkaturi tal-kanali tal-calcium, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, għax dawn jistgħu jżidu r-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari u mortalità fil-futur.

Pazjenti dijabetiċi ttrattati bl-insulina jew b'mediċini kontra d-dijabete

F'dawn il-pazjenti tista' sseħħ l-ipoglicemija taħt trattament b'telmisartan. Għalhekk, f'dawn il-pazjenti għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ adattat tal-glucose fid-demm; aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-mediċini kontra d-dijabete jista' jkun meħtieġ meta indikat.

Iperkalimja

L-użu ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone jista' jikkawża l-iperkalimja. L-iperkalimja tista' tkun fatali fl-anzjani, f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi, f'pazjenti dijabetiċi, f'pazjenti ttrattati fl-istess hin bi prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium, u/jew f'pazjenti b'avvenimenti interkurrenti.

Qabel tikkunsidra l-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone, il-proporzjon tal-benefiċċju u r-riskju għandu jkun evalwat.

Il-fatturi ta' riskju ewlenin għall-iperkalimja li għandhom ikunu kkunsidrati huma:

- Dijabete mellitus, indeboliment tal-kliwi, età (> 70 sena)
- Kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra wiehed jew aktar li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone u/jew supplimenti tal-potassium. Prodotti mediċinali jew klassijiet terapewtiċi ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw iperkalimja huma sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, diuretici li jzommu l-potassium fil-ġisem, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, *non steroidal anti-inflammatory medicinal products*, li jinkludu inibituri selettivi ta' COX-2), eparina, immunosoppressivi (cyclosporin jew tacrolimus) u trimethoprim.
- Avvenimenti interkurrenti, b'mod partikulari d-deidratazzjoni, dekumpensazzjoni kardijaka akuta, aċidożi metabolika, funzjoni tal-kliwi li tmur għall-agħar, kondizzjoni tal-kliwi li tmur għall-agħar għal għarrieda (eż. mard infettiv), lisi ċellulari (eż. iskemija akuta fir-riglejn jew fid-dirgħajn, rabdomijolisi, trawma estensiva).

Il-potassium fis-serum għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti anzjani

Iż-żieda fid-doża ta' amlodipine għandha ssir b'attenzjoni f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

Sorbitol

Dan il-prodott mediċinali fih 337.28 mg ta' sorbitol f'kull pillola.

Sorbitol huwa sors ta' fructose. Twynsta mhux rakkomandat biex jintuza f'pazjenti b'intolleranza ereditarja għall-fructose (HFI, *hereditary fructose intolerance*).

Sodium

Kull pillola fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Oħrajn

Bħal kull prodott mediċinali kontra l-pressjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv fil-pressjoni tad-demem f'pazjenti b'kardjomijopatija iskemika jew b'mard kardjovaskulari iskemiku, jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew puplesija.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma ġew osservati l-ebda interazzjonijiet bejn iż-żewġ komponenti ta' din il-kombinazzjoni ta' doża fissa fi studji kliniċi.

Interazzjonijiet marbuta ma' din il-kombinazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Biex jiġi kkunsidrat b'uzu fl-istess hin

Prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja

L-effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demem ta' telmisartan/amlodipine jista' jiżjed bl-uzu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja.

Prodotti mediċinali li għandhom il-potenzjal li jbaxxu l-pressjoni tad-demem

Ibbażat fuq il-proprjetajiet farmakoloġiċi tagħhom, jista' jkun mistenni li l-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti li jbaxxu l-pressjoni tal-mediċini kollha kontra l-pressjoni għolja, li jinkludu dan il-prodott mediċinali, eż. baclofen, amifostine, newrolettiċi jew antidepressanti. Flimkien ma' dan, pressjoni tad-demem baxxa meta wieħed ikun bilwieqfa tista' tigrava permezz tal-alkoħol.

Kortikosteroidi (rotta sistemika)

Tnaqqis tal-effett kontra l-pressjoni għolja.

Interazzjonijiet marbuta ma' telmisartan

L-uzu fl-istess hin mhux rakkomandat

Dijuretiki li jzommu l-potassium fil-ġisem jew supplimenti tal-potassium

Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II bħal telmisartan, inaqqsu t-telf tal-potassium kkaġunat minn diuretiki. Dijuretiki li jzommu l-potassium fil-ġisem, eż. spirinolactone, eplerenone, triamterene, jew amiloride, supplimenti tal-potassium, jew sostituti tal-melħ li fihom il-potassium jistgħu jwasslu għal żieda sinifikanti ta' potassium fis-serum. Jekk l-uzu fl-istess hin ikun indikat minhabba li jkun hemm ipokalimja dokumentata, dawn għandhom jintużaw b'kawtela u b'monitoraġġ frekwenti tal-potassium fis-serum.

Lithium

Żidiet riversibbli fil-koncentrazzjonijiet tal-lithium fis-serum u fit-tossicità kienu rrapportati waqt l-għoti fl-istess hin ta' lithium ma' inibituri tal-enzima li tibdel angiotensin, u ma' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, li jinkludu telmisartan. Jekk l-uzu ta' din il-kombinazzjoni jkun meħtieġ, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli tal-lithium fis-serum.

Sustanzi oħrajn kontra l-pressjoni għolja li jaġixxu fuq is-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

Data mill-provi kliniċi wriet li imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system) permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren huwa assoċjat ma' frekwenza oġhla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li tinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi) meta mqabbla mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

L-użu fl-istess hin li jehtieg kawtela

Prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux sterojdi

NSAIDs (i.e. acetylsalicylic acid f'korsijiet ta' doża kontra l-infjammazzjoni, inibituri ta' COX-2 u NSAIDs mhux selettivi) jistgħu jnaqqsu l-effett kontra l-pressjoni għolja ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II. F'xi pazjenti li għandhom funzjoni tal-kliwi kompromessa (eż. pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani b'funzjoni tal-kliwi kompromessa), l-għoti flimkien ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u prodotti mediċinali li jinibixxu cyclo-oxygenase, jistgħu jirriżultaw f'deterjorament addizzjonali tal-funzjoni tal-kliwi, li jinkludi l-possibbiltà ta' insuffiċjenza akuta tal-kliwi, li normalment tkun reversibbli. Għalhekk, din il-kombinazzjoni għandha tingħata b'kawtela, speċjalment f'persuni anzjani. Il-pazjenti għandhom jiġu idratati b'mod adegwat u għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi wara l-bidu ta' terapija fl-istess hin u perjodikament wara dan.

Ramipril

Fi studju wieħed, l-għoti flimkien ta' telmisartan u ramipril wassal għal żieda ta' sa 2.5 darbiet fl-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} ta' ramipril u ramiprilat. Ir-rilevanza klinika ta' din l-osservazzjoni mhijiex magħrufa.

L-użu fl-istess hin jrid jiġi meġjus

Digoxin

Meta telmisartan kien mogħti flimkien ma' digoxin, ġew osservati żidiet medjana fl-oġhla konċentrazzjoni fil-plażma (49 %) u fil-konċentrazzjoni l-aktar baxxa (20 %) ta' digoxin. Meta jinbeda, jiġi aġġustat u jiġi mwaqqaf telmisartan, il-livelli ta' digoxin għandhom jiġu mmonitorjati sabiex jinżammu l-livelli fil-medda terapewtika.

Interazzjonijiet marbuta ma' amlodipine

L-użu fl-istess hin li jehtieg kawtela

Inibituri ta' CYP3A4

L-użu ta' amlodipine flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 (inibituri tal-protease, antifungali azole, makrolidi bħal erythromycin jew clarithromycin, verapamil jew diltiazem) jista' jwassal għal żieda sinifikanti fl-esponiment għal amlodipine li jwassal għal riskju akbar ta' pressjoni baxxa. It-traduzzjoni klinika ta' dawn il-varjazzjonijiet fil-PK tista' tkun aktar evidenti fl-anzjani. Għalhekk jistgħu jkunu meħtieġa monitoraġġ kliniku u aġġustament fid-doża.

Indutturi ta' CYP3A4

Malli jingħata flimkien ma' indutturi magħrufa ta' CYP3A4, il-konċentrazzjoni ta' amlodipine fil-plażma tista' tvarja. Għalhekk, il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata u għandha titqies ir-regolazzjoni tad-doża kemm waqt kif ukoll wara l-medikazzjoni konkometanti b'mod partikolari b'indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, hypericum perforatum).

Dantrolene (infużjoni)

Fl-annimali, kienu osservati fibrillazzjoni ventrikulari letali u kollass kardjovaskulari f'assoċjazzjoni ma' iperkalimja wara l-għoti ta' verapamil u dantrolene ġol-vini. Minħabba r-riskju ta' iperkalimja,

huwa rakkomandat li l-ġhoti flimkien ta' imblokkaturi tal-kanali tal-calcium bħal amlodipine jiġi evitat f'pazjenti suxxettibbli għal ipertermija malinna u fl-immaniġġjar ta' ipertermija malinna.

Grejppfrut u meraq tal-grejppfrut

L-ġhoti ta' Twynsta ma' grejppfrut jew meraq tal-grejppfrut mhuwiex rakkomandat għax il-bijodisponibilità tista' tiżdied f'xi pazjenti u twassal għal żieda fl-effetti li jbaxxu l-pressjoni tad-dem.

L-użu fl-istess hin li għandu jiġi kkunsidrat

Tacrolimus

Hemm riskju ta' żieda fil-livelli ta' tacrolimus fid-dem meta jingħata flimkien ma' amlodipine, iżda l-mekkanizmu farmakokinetiku ta' din l-interazzjoni mhuwiex mifhum għalkollox. Sabiex tiġi evitata t-tossicità ta' tacrolimus, l-ġhoti ta' amlodipine f'pazjent ittrattati b'tacrolimus jeħtieġ monitoraġġ tal-livelli ta' tacrolimus fid-dem u aġġustament fid-doża ta' tacrolimus meta jkun xieraq.

Cyclosporine

Ma twettqu l-ebda studji ta' interazzjoni tal-medicina b'cyclosporine u amlodipine f'voluntiera f'saħħithom jew f'popolazzjonijiet oħrajn, bl-eċċezzjoni ta' pazjenti bi trapjant tal-kliewi, fejn gew osservati żidiet varjabbli fil-koncentrazzjoni minima (medja ta' 0% - 40%) ta' cyclosporine. Għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ tal-livelli ta' cyclosporine f'pazjenti bi trapjant tal-kliewi li jkunu fuq amlodipine, u t-tnaqqis fid-doża ta' cyclosporine għandu jsir skont il-bżonn.

Inibituri tal-Mira Mekkanika ta' Rapamycin (mTOR, Mechanistic Target of Rapamycin)

Inibituri ta' mTOR bħal sirolimus, temsirolimus, u everolimus huma substrati ta' CYP3A. Amlodipine huwa inibitur dgħajef ta' CYP3A. Bl-użu flimkien ta' inibituri ta' mTOR, amlodipine jista' jżid l-esponiment għall-inibituri ta' mTOR.

Simvastatin

L-ġhoti ta' doži multipli ta' 10 mg ta' amlodipine flimkien ma' simvastatin 80 mg irriżulta f'żieda fl-esponiment għal simvastatin ta' sa 77 % meta mqabbel ma' simvastatin waħdu. Għalhekk, id-doża ta' simvastatin għandha tiġi limitata għal 20 mg kuljum f'pazjenti fuq amlodipine.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' telmisartan/amlodipine f'nisa tqal. Ma sarux studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fl-annimali b'telmisartan/amlodipine.

Telmisartan

L-użu ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II mhuwiex rakkomandat matul l-ewwel trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II huwa kontraindikata matul it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Studji b'telmisartan fuq l-annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju ta' teratoġenicità wara esponiment għal inibituri ta' ACE matul l-ewwel trimestru tat-tqala ma kinitx konklużiva; madankollu, żieda żgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li m'hemm l-ebda *data* epidemjoloġika kkontrollata dwar ir-riskju b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, riskji simili jistgħu jeżistu għal din il-klassi ta' prodotti medicinali. Sakemm it-tkomplija tat-terapija b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II ma tkunx ikkunsidrata bħala essenzjali, il-pazjenti li jkunu qed jippjanaw li johorġu tqal, għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu waqt it-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanjustikata, it-treatment b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandu jitwaqqaf immedjatament, u jekk ikun xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

Hu magħruf li esponiment għal terapija b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II matul it-tieni u t-tielet trimestri, jikkaguna fetotossicità fil-bniedem (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, defiċjenza ta' fluidu amnijotiku, ittardjar fl-ossifikazzjoni tal-kranju) u tossicità fit-trabi tat-twelid (insuffiċjenza tal-kliewi, pressjoni baxxa, iperkalimja) (ara sezzjoni 5.3).

Jekk ikun seħħ esponiment għal antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II mit-tieni trimestru tat-tqala l' qudiem, huwa rakkomandat li jsir test ultrasoniku tal-funzjoni tal-kliewi u tal-kranju.

Trabi li ommijiethom ikunu ħadu antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, għandhom ikunu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Amlodipine

Is-sigurtà ta' amlodipine fit-tqala umana għadha ma gietx determinata s'issa.

Fi studji fuq l-annimali, kien osservat effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b' doži għoljin (ara sezzjoni 5.3).

Treddiġh

Amlodipine jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Il-proporzjon tad-doża materna li t-tarbija rċieviet giet stmata fil-firxa interkwartili ta' 3-7%, b'massimu ta' 15%. L-effett ta' amlodipine fuq it-trabi mhuwiex magħruf.

Peress li m'hemmx informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' telmisartan waqt it-treddiġh, telmisartan/amlodipine mhux rakkomandat u huma preferibbli trattamenti alternattivi li għandhom profili tas-sigurtà stabbiliti aħjar waqt it-treddiġh, speċjalment meta tkun qed tiġi mredda' tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli minn studji kliniċi kkontrollati bil-kombinazzjoni ta' doża fissa jew bil-komponenti individwali.

Ma sarux studji separati dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva bil-kombinazzjoni ta' telmisartan u amlodipine.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, ma ġew osservati l-ebda effetti ta' telmisartan fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa.

F'xi pazjenti ttrattati b'imblokkaturi tal-kanali tal-calcium, ġew irrappurtati bidliet bijokimiċi riversibbli fir-ras tal-ispermatozoa. M'hemmx *data* klinika suffiċjenti dwar l-effett potenzjali ta' amlodipine fuq il-fertilità. Fi studju wieħed fuq il-firien, instabu effetti avversi fuq il-fertilità tal-irġiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Twynsta għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir li jista' jkollhom reazzjonijiet avversi bħal sinkope, ngħas, sturdament jew mejt waqt it-ttrattament (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, għandha tiġi rakkomandata kawtela meta ssuq jew tuża magni. Jekk il-pazjenti jkollhom dawn reazzjonijiet avversi, huma għandhom jevitaw xogħol potenzjalment perikoluż bħal sewqan jew l-użu ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni jinkludu sturdament u edima periferali. Sinkope serju jista' jseħħ b'mod rari (inqas minn każ 1 minn kull 1,000 pazjent).

Reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati fil-passat b'wiehed mill-komponenti individwali (telmisartan jew amlodipine) jistgħu jkunu reazzjonijiet avversi potenzjali bi Twynsta wkoll, anki jekk ma ġewx oservati fil-provi kliniċi jew matul il-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà u t-tollerabilità ta' Twynsta ġew evalwati f'ħames studji kliniċi kkontrollati fuq aktar minn 3,500 pazjent, li aktar minn 2,500 minnhom irċiew telmisartan flimkien ma' amlodipine.

Ir-reazzjonijiet avversi ġew ikklassifikati taht intestaturi ta' frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Twynsta	Telmisartan	Amlodipine
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>			
Mhux komuni		infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju li tinkludi faringite u sinožite, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina li tinkludi ċistite	
Rari	ċistite	sepsis li tinkludi riżultat fatali ¹	
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika:</i>			
Mhux komuni		anemija	
Rari		tromboċitopenija, eosinofilja	
Rari ħafna			lewkoċitopenija, tromboċitopenija
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>			
Rari		sensittività eċċessiva, reazzjoni anafilattika	
Rari ħafna			sensittività eċċessiva
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>			
Mhux komuni		iperkalimja	
Rari		ipoglicemija (f'pazjenti dijabetiċi)	
Rari ħafna			iperglicemija

<i>Disturbi psikjatriċi</i>			
Mhux komuni			bidla fil-burdata
Rari	depressjoni, ansjetà, nuqqas ta' rquad		konfużjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>			
Komuni	sturdament		
Mhux komuni	ngħas, emigranja, uġigh ta' ras, parasteżija		
Rari	sinkope, newropatija periferali, ipoasteżija, indeboliment fis-sens tat- toġhma, roġhda		
Rari ħafna			sindrome ekstrapiramidali, ipertonja
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>			
Komuni			disturb fil-vista (inkluż vista doppja)
Mhux komuni			indeboliment fil-vista
Rari		disturb fil-vista	
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>			
Mhux komuni	mejt		żanżin fil-widnejn
<i>Disturbi fil-qalb</i>			
Mhux komuni	bradikardija, palpitazzjonijiet		
Rari		takikardija	
Rari ħafna			infart mijokardijaku, aritmija, takikardija ventrikulari, fibrillazzjoni atrijali
<i>Disturbi vaskulari</i>			
Mhux komuni	pressjoni baxxa, pressjoni baxxa ortostatika, fwawar		
Rari ħafna			vaskulite

<i>Disturbi respiratorji, toraċċi u medjastinali</i>			
Mhux komuni	soghla	qtuġh ta' nifs	qtuġh ta' nifs, rinite
Rari ħafna	mard tal-interstizju tal-pulmun ³		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			
Komuni			tibdil fl-ippurgar (inklużi dijarea u stitikezza)
Mhux komuni	uġiġh addominali, dijarea, dardir	gass	
Rari	rimettar, ipertrofija ġingivali, dispepsja, ħalq xott	skonfort fl-istonku	
Rari ħafna			pankreatite, gastrite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>			
Rari		funzjoni anormali tal-fwied, disturb fil-fwied ²	
Rari ħafna			epatite, suffejra, żidiet fl-enzimi tal-fwied (il-biċċa l-kbira tagħhom konsistenti ma' kolestasi)

<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>			
Mhux komuni	ħakk	għaraq eċċessiv	alopeċja, purpura, tibdil fil-kulur tal-ġilda, għaraq eċċessiv
Rari	ekzema, eritema, raxx	anġjoedima (b'riżultat fatali), reazzjoni avversa fil-ġilda kkawżata mill-mediċina, reazzjoni avversa tossika fil-ġilda, urtikarja	
Rari ħafna			anġjoedima, eritema multiforme, urtikarja, dermatite bil-qxur, sindrome ta' Stevens-Johnson, sensitività għad-dawl
Mhux magħrufa			nekrolisi tossika tal-epidermide
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>			
Komuni			nefha fl-għaksa
Mhux komuni	artralġja, spażmi fil-muskoli (bugħawwieġ fir-riglejn), mijalġja		
Rari	uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estremitàjiet (uġiġħ fir-riglejn)	Uġiġħ fit-tendini (sintomi qishom tendinite)	
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>			
Mhux komuni		indeboliment tal-kliewi li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi	disturb meta tagħmel l-awrina, awrina frekwenti matul il-jum
Rari	awrina frekwenti matul il-lejl		
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			
Mhux komuni	disfunzjoni erettile		ginekomaſtja

<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</i>			
Komuni	edima periferali		
Mhux komuni	astenja, uġiġħ fis-sider, għeja kbira, edima		uġiġħ
Rari	telqa tal-ġisem mingħajr sinjali jew sintomi ta' mard	marda tixbah lill-influenza	
<i>Investigazzjonijiet</i>			
Mhux komuni	żieda fl-enzimi tal-fwied	żieda tal-kreatinina fid-demm	żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż
Rari	żieda tal-uric acid fid-demm	żieda tal-creatine phosphokinase fid-demm, tnaqqis fl-emoglobina	

¹: l-avveniment jista' jkun sejba b'kombinazzjoni jew huwa marbut ma' mekkanizmu li bħalissa mhux magħruf

²: il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' funzjoni anormali tal-fwied/disturb tal-fwied minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'telmisartan, sehhew f'pazjenti Ġappuniżi. Hemm aktar ċans li pazjenti Ġappuniżi jkollhom dawn ir-reazzjonijiet avversi.

³: każijiet ta' mard tal-interstizju tal-pulmun (l-aktar pnemonja tal-interstizju u pnemonja eosinofilika) ġew irrappurtati mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'telmisartan

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V*](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Sinjali u sintomi ta' doża eċċessiva huma mistennija li jikkorrispondu ma' effetti farmakoloġiċi esaġerati. L-aktar manifestazzjonijiet prominenti ta' doża eċċessiva ta' telmisartan huma mistennija li jkunu pressjoni tad-demm baxxa u takikardija; bradikardija, sturdament, żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum, u insuffiċjenza akuta tal-kliwi kienu rappurtati wkoll.

Doża eċċessiva b'amlodipine tista' twassal għal vażodilatazzjoni periferali eċċessiva u possibbilment takikardija bħala rispons għal pressjoni baxxa. Kienet irrappurtata pressjoni baxxa sistemika notevoli u probabbilment fit-tul, sa u li tinkludi xokk b'riżultat fatali.

Trattament

Il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u t-trattament għandu jkun sintomatiku u ta' appoġġ. L-immaniġġjar jiddependi fuq il-hin minn meta d-doża tkun ittiehdet, u fuq is-severità tas-sintomi.

Miżuri ssuġġeriti jinkludu l-induzzjoni ta' rimettar u/jew il-ħasil ġastriku. Faħam attivat jista' jkun utli fit-trattament ta' doża eċċessiva kemm ta' telmisartan kif ukoll ta' amlodipine.

L-elettroliti u l-kreatinina fis-serum għandhom ikunu mmonitorjati b'mod frekwenti. Jekk isseħħ pressjoni baxxa, il-pazjent għandu jinżamm mimdud fuq dahru bir-riglejn u d-dirġajn mghollija 'l fuq, u jinghata sostituti tal-melħ u tal-volum malajr. Għandu jinbeda trattament ta' appoġġ.

Calcium gluconate ġol-vini jista' jkun utli biex ireġġa' lura l-effetti ta' imblokk tal-kanali tal-calcium. Hasil gastriku jista' jkun utli f'xi każijiet. F'voluntiera f'saħħithom l-użu tal-faham sa sagħtejn wara l-ġhoti ta' amlodipine 10 mg ġie muri li jnaqqas ir-rata ta' assorbiment ta' amlodipine. Telmisartan u Amlodipine ma jitneħħewx permezz tal-emodijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaġixxu fuq is-sistema renin-angiotensin, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARBs, *angiotensin II receptor blockers*) u imblokkaturi tal-kanali tal-calcium, kodiċi ATC: C09DB04.

Twynsta jikkombina żewġ komposti kontra l-pressjoni għolja b'mekkaniżmi kumplimentari biex jikkontrolla l-pressjoni tad-demmm f'pazjenti bi pressjoni għolja essenzjali: antagonist tar-riċetturi ta' angiotensin II, telmisartan, u imblokkatur dihydropyridinic tal-kanali tal-calcium, amlodipine.

Din il-kombinazzjoni ta' dawn is-sustanzi għandha effett addizzjonali kontra l-pressjoni għolja, u tbaxxi l-pressjoni tad-demmm aktar milli kieku jingħata xi komponent wieħed minnhom biss.

Twynsta mogħti darba kuljum jipproduċi tnaqqis effettiv u konsistenti fil-pressjoni tad-demmm fil-medda tad-doża terapewtika ta' 24 siegħa.

Telmisartan

Telmisartan huwa antagonist tar-riċetturi ta' angiotensin II (tip AT₁) attiv oralment u speċifiku.

Telmisartan jieħu post angiotensin II b'affinità għolja ħafna mis-sit fejn jeħel fis-sottotip tar-riċettur AT₁, li huwa responsabbli għall-azzjonijiet magħrufa ta' angiotensin II. Telmisartan ma juri l-ebda attività agonista parzjali fir-riċettur AT₁. Telmisartan jeħel b'mod selettiv mar-riċettur AT₁. It-twaħħil idum fit-tul. Telmisartan ma jurix affinità għal riċetturi oħrajn, li jinkludu AT₂ u riċetturi AT oħrajn inqas ikkaratterizzati. Il-rwol funzjonali ta' dawn ir-riċetturi mhux magħruf, u lanqas m'huwa magħruf l-effett tal-istimulazzjoni żejda possibbli tagħhom minn angiotensin II, li l-livelli tiegħu jiżiedu permezz ta' telmisartan. Il-livelli ta' aldosterone fil-plażma jitnaqqsu minn telmisartan.

Telmisartan la jinibixxi r-renin fil-plażma umana u lanqas jimblokka l-kanali tal-joni. Telmisartan ma jinibixxix l-enzima li tibdel angiotensin (kininase II), l-enzima li tiddegrada wkoll bradykinin.

Għalhekk mhux mistenni li jsaħħaħ ir-reazzjonijiet avversi medjati minn bradykinin.

Fil-bnedmin, doża ta' 80 mg ta' telmisartan kważi tinibixxi kompletament iż-żieda fil-pressjoni tad-demmm ikkawżata minn angiotensin II. Dan l-effett inibitorju jinżamm matul 24 siegħa u jista' jibqa' jitkejjel sa 48 siegħa.

Wara l-ewwel doża ta' telmisartan, l-attività kontra l-pressjoni għolja ssir evidenti gradwalment fi żmien 3 sigħat. It-tnaqqis massimu fil-pressjoni tad-demmm ġeneralment jinkiseb minn 4 sa 8 ġimġhat wara l-bidu tat-trattament, u jibqa' sostnut matul terapija fit-tul.

L-effett kontra l-pressjoni tad-demmm jippersisti b'mod kostanti matul l-24 siegħa ta' wara d-dożagġ, u jinkludi l-aħħar 4 sigħat qabel id-doża li jkun imiss, kif muri mill-kejl tal-pressjoni tad-demmm ambulatorja. Dan hu kkonfermat mill-proporzjonijiet tal-livelli l-aktar baxxi mqabbla mal-ogħla livelli, li kienu aktar minn 80 % b'mod konsistenti, osservati wara doži ta' 40 u 80 mg ta' telmisartan fi provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo. Hemm tendenza apparenti ta' relazzjoni bejn id-doża u l-ħin sal-irkupru tal-pressjoni sistolika tad-demmm fil-linja bażi. F'dan ir-rigward, id-*data* dwar il-pressjoni dijastolika tad-demmm hija inkonsistenti.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, telmisartan inaqqas kemm il-pressjoni sistolika kif ukoll dik dijastolika, mingħajr ma jaffettwa r-rata tal-polz. Il-kontribuzzjoni tal-effett dijuretiku u natriuretiku tal-prodott mediċinali għall-attività tiegħu li jnaqqas il-pressjoni, għad trid tiġi definita. L-effikaċja kontra l-pressjoni għolja ta' telmisartan hija komparabbli ma' dik ta' sustanzi li jirrappreżentaw klassijiet

ohrajn ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja (dan intwera fi provi kliniċi li qabblu telmisartan ma' amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide, u lisinopril).

Meta t-trattament b'telmisartan jitwaqqaf hesrem, il-pressjoni tad-demmm gradwalment terġa' lura għall-valuri ta' qabel ma beda t-trattament, fuq perjodu ta' diversi granet, mingħajr ħjiel ta' zieda fil-pressjoni kkawżata minn tnaqqis/twaqqif tal-mediċina.

L-inċidenza ta' soġħla xotta kienet b'mod sinifikanti aktar baxxa f'pazjenti ttrattati b'telmisartan milli f'dawk li nġhataw inibituri tal-enzimi li jibdlu angiotensin, fi provi kliniċi li qabblu iż-żewġ trattamenti kontra l-pressjoni għolja b'mod dirett.

Żewġ provi kbar ikkontrollati li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) u VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) eżaminaw l-użu tal-kombinazzjoni ta' inibitur ta' ACE ma' imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II.

ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew mard ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkompjanjati minn evidenza ta' ħsara f'organi maġġuri. VA NEPHRON-D kien studju f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u nefropatija dijabetika.

Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta' benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati tal-kliewi u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li ġie osservat riskju akbar ta' iperkalimja, ħsara akuta fil-kliewi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbel ma' monoterapija. Minhabba l-propjetajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II ohrajn.

Għalhekk, inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess ħin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju taż-żieda ta' aliskiren ma' terapija standard ta' inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u mard kroniku tal-kliewi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju intemm kmieni minhabba zieda fir-riskju ta' riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija t-tnejn kienu numerikament aktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalimja, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliewi) ġew irrappurtati b'mod aktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo.

Amlodipine

Amlodipine huwa inibitur tal-influss tal-joni tal-calcium tal-grupp dihydropyridine (imblokkatur bil-mod tal-kanal jew antagonist tal-joni tal-calcium) u jinibixxi l-influss transmembraniku tal-joni tal-calcium ġol-muskoli kardijaċi u dawk vaskulari lixxi. Il-mekkanizmu tal-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine huwa minhabba l-effett rilassanti dirett fuq il-muskolu vaskulari lixx, li jwassal għal tnaqqis fir-reżistenza vaskulari periferali u fil-pressjoni tad-demmm. *Data* sperimentali tindika li amlodipine jeħel kemm mas-siti tat-twaħħil ta' dihydropyridine kif ukoll ma' dawk mhux ta' dihydropyridine. Amlodipine huwa relattivament selettiv għar-riċipjent, b'effett akbar fuq ċelluli tal-muskoli vaskulari lixxi milli fuq ċelluli tal-muskoli kardijaċi.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, dożaġġ ta' darba kuljum jipprovdni tnaqqis klinikament sinifikanti tal-pressjoni tad-demmm kemm fil-pożizzjoni mimduda kif ukoll bilwieqfa matul l-intervall ta' 24 siegħa. Minhabba l-bidu bil-mod tal-azzjoni, pressjoni baxxa akuta mhijiex karatteristika tal-għoti ta' amlodipine.

F'pazjenti bi pressjoni għolja b'funzjoni normali tal-kliewi, dozi terapewtiċi ta' amlodipine wasslu għal tnaqqis fir-reżistenza vaskulari tal-kliewi u zieda fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari u fluss effettiv tal-plażma fil-kliewi, mingħajr tibdil fil-porzjon ta' filtrazzjoni jew proteina eċċessiva fil-awrina.

Amlodipine ma kienx assoċjat ma' kwalunkwe effetti metabolici avversi jew tibdil fil-lipidi fil-plażma, u huwa adattat għall-użu f'pazjenti b'ażżma, dijabete, u gotta.

L-użu f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb

Studji emodinamiċi u provi kliniċi kkontrollati bbażati fuq l-eżerċizzju f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA Klassi II-IV, urew li amlodipine ma wassalx għal deterjorament kliniku kif imkejjel permezz ta' tolleranza għall-eżerċizzju, porzjon ta' tfigh 'il barra mill-ventriklju tax-xellug u sintomatologija klinika.

Studju kkontrollat bil-plaċebo (PRAISE) li kien maħsub biex jevalwa pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA Klassi III-IV li kienu qed jirċievu digoxin, dijuretiki u inibituri ta' ACE, wera li amlodipine ma wassalx għal żieda fir-riskju ta' mortalità jew mortalità u morbożità kkombinati ma' insuffiċjenza tal-qalb.

Fi studju ta' segwitu, fit-tul, ikkontrollat bil-plaċebo (PRAISE-2) ta' amlodipine f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA III u IV, mingħajr sintomi kliniċi jew sejbiet oġġettivi li jissuġġerixxu mard iskemiku eżistenti, li kienu fuq dożi stabbli ta' inibituri ta' ACE, digitalis, u dijuretiki, amlodipine ma kellu l-ebda effett fuq il-mortalità kardjovaskulari totali. F'din l-istess popolazzjoni amlodipine kien assoċjat ma' żieda fir-rapporti ta' edima pulmonari.

Telmisartan/Amlodipine

Fi studju li dam 8 ġimgħat, multiċentriku, li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, bi grupp parallel ta' fatturi, li sar fuq 1461 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa sa severa (medja tal-pressjoni dijastolika tad-demmm meta pazjent ikun bilqiegħda ta' ≥ 95 u ≤ 119 mmHg), it-trattament b'kull doża kkombinata ta' Twynsta wassal għal tnaqqis akbar b'mod sinifikanti fil-pressjoni dijastolika u sistolika tad-demmm u rati oġhla ta' kontroll meta mqabbel mal-komponenti rispettivi tal-medicini mogħtija waħedhom.

Twynsta wera tnaqqis marbut mad-doża fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm fil-medda tad-doża terapewtika ta' $-21.8/-16.5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22.1/-18.2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24.7/-20.2$ mmHg (40 mg/10 mg) u $-26.4/-20.1$ mmHg (80 mg/10 mg). It-tnaqqis fil-pressjoni dijastolika tad-demmm ta' < 90 mmHg inkiseb f'71.6 %, 74.8 %, 82.1 %, 85.3 % tal-pazjenti rispettivament. Il-valuri huma aġġustati għal-linja bażi u l-pajjiż.

Il-maġġoranza tal-effett kontra l-pressjoni għolja ntlahaq fi żmien ġimgħatejn wara l-bidu tat-terapija. F'sottogrupp ta' 1050 pazjent bi pressjoni għolja minn moderata sa severa (DBP ≥ 100 mmHg) 32.7-51.8 % irrispondew b'mod suffiċjenti għal telmisartan jew amlodipine mogħtija waħedhom. It-tibdil medju osservat fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm b'terapija kombinata li fiha amlodipine 5 mg ($-22.2/-17.2$ mmHg b'40 mg/5 mg; $-22.5/-19.1$ mmHg b'80 mg/5 mg) kien komparabbli ma', jew akbar minn dak li kien osservat b'amlodipine 10 mg ($-21.0/-17.6$ mmHg) u assoċjat ma' rati aktar baxxi b'mod sinifikanti ta' edima (1.4 % b'40 mg/5 mg; 0.5 % b'80 mg/5 mg; 17.6 % b'amlodipine 10 mg).

Monitoraġġ ambulatorju tal-pressjoni tad-demmm (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) awtomatiku li twettaq f'sottogrupp ta' 562 pazjent, ikkonferma r-riżultati osservati fil-klinika fit-tnaqqis tal-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demmm b'mod konsistenti matul il-perjodu kollu ta' dożaġġ ta' 24 siegħa.

Fi studju multiċentriku addizzjonali, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, bi grupp parallel, total ta' 1097 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa sa severa, li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq amlodipine 5 mg, irċievew Twynsta (40 mg/5 mg jew 80 mg/5 mg) jew amlodipine waħdu (5 mg jew 10 mg). Wara 8 ġimgħat ta' trattament, kull kombinazzjoni kienet superjuri b'mod statistikament sinifikanti għaž-żewġ dożi ta' amlodipine mogħti waħdu fit-tnaqqis tal-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demmm ($-13.6/-9.4$ mmHg, $-15.0/-10.6$ mmHg b'40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg kontra $-6.2/-5.7$ mmHg, $-11.1/-8.0$ mmHg b'amlodipine 5 mg u 10 mg u nkisbu rati oġhla ta' kontroll tal-pressjoni dijastolika tad-demmm meta mqabbla mal-medicini rispettivi mogħtija waħedhom (56.7 %, 63.8 % b'40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg kontra 42 %, 56.7 % b'amlodipine 5 mg u 10 mg). Ir-rati ta' edima kienu aktar baxxi b'mod sinifikanti

b'40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg meta mqabbla ma' amlodipine 10 mg (4.4 % kontra 24.9 %, rispettivament).

Fi studju ieħor, multicentriku, li fih il-parteciġanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, bi grupp parallel, total ta' 947 pazjent bi pressjoni għolja minn ħafifa sa severa, li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq amlodipine 10 mg, irċivew Twynsta (40 mg/10 mg jew 80 mg/10 mg) jew amlodipine waħdu (10 mg). Wara 8 ġimgħat ta' trattament, kull wieħed mit-trattamenti bil-kombinazzjoni ta' mediċini kien superjuri b'mod statistikament sinifikanti għal terapija b'amlodipine waħdu fit-tnaqqis tal-pressjoni diastolika u sistolika tad-demem (-11.1/-9.2 mmHg, -11.3/-9.3 mmHg b'40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg kontra -7.4/-6.5 mmHg b'amlodipine 10 mg) u nkisbu rati oġhla ta' normalizzazzjoni tal-pressjoni diastolika tad-demem meta mqabbla ma' terapija b'sustanza waħda (63.7 %, 66.5 % b'40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg kontra 51.1 % b'amlodipine 10 mg).

F'zewġ studji li jikkorrispondu, open-label, b'segwiti fit-tul li saru fuq medda addizzjonali ta' 6 xhur, l-effett ta' Twynsta nżamm matul il-perjodu tal-prova. Flimkien ma' dan, intwera li xi pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat bi Twynsta 40 mg/10 mg, kellhom tnaqqis addizzjonali fil-pressjoni tad-demem permezz ta' titrazzjoni 'l fuq għal Twynsta 80 mg/10 mg.

L-inciċenza totali ta' reazzjonijiet avversi bi Twynsta fil-programm ta' provi kliniċi kienet baxxa bi 12.7 % biss tal-pazjenti fuq it-trattament li kellhom reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu edima periferali u sturdament, ara wkoll sezzjoni 4.8. Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati kienu jaqblu ma' dawk antiċipati mill-profil tas-sigurtà tal-komponenti telmisartan u amlodipine. Ma kienu osservati l-ebda reazzjonijiet avversi ġodda jew aktar severi. Avvenimenti marbuta ma' edima (edima periferali, edima ġeneralizzata, u edima) kienu aktar baxxi b'mod konsistenti f'pazjenti li rċivew Twynsta meta mqabbla ma' pazjenti li rċivew amlodipine 10 mg. Fil-prova b'disinn ta' fatturi, ir-rati ta' edima kienu ta' 1.3 % bi Twynsta 40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg, 8.8 % bi Twynsta 40 mg/10 mg u 80 mg/10 mg u 18.4 % b'Amlodipine 10 mg. F'pazjenti mhux ikkontrollati li kienu fuq amlodipine 5 mg, ir-rati ta' edima kienu ta' 4.4 % għal 40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg u 24.9 % għal amlodipine 10 mg.

L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' Twynsta kien simili irrispettivament mill-età u s-sess tal-persuna, u kien simili f'pazjenti bi u mingħajr dijabete.

Twynsta ma kienx studjat fl-ebda popolazzjoni ta' pazjenti ħlief dawk bi pressjoni għolja. Telmisartan kien studjat fi studju kbir dwar ir-riżultat li sar fuq 25,620 pazjent b'riskju kardjovaskulari għoli (ONTARGET). Amlodipine kien studjat f'pazjenti b'angina kronika stabbli, angina vażospastika u marda tal-arterja koronarja ddokumentata b'mod anġjografiku.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji bi Twynsta f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika bi pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika tal-kombinazzjoni ta' doża fissa

Ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' Twynsta huma ekwivalenti għall-bijodisponibilità ta' telmisartan u amlodipine meta jingħataw bħala pilloli individwali.

Assorbiment

L-assorbiment ta' telmisartan huwa mgħaġġel, għalkemm l-ammont assorbit ivarja. Il-medja tal-bijodisponibilità assoluta għal telmisartan hija ta' madwar 50 %. Meta telmisartan jittiehed mal-ikel, it-tnaqqis fl-erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-plażma maż-żmien ($AUC_{0-\infty}$, *area under the plasma concentration-time curve*) ta' telmisartan ivarja minn madwar 6 % (doża ta' 40 mg) sa madwar 19 % (doża ta' 160 mg). Sa 3 sigħat wara l-għoti, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma huma simili, kemm jekk telmisartan jittiehed fi stat sajjem kif ukoll mal-ikel.

Wara l-ghoti mill-halq ta' dozi terapewtiċi, amlodipine jiġi assorbit tajjeb b'livelli massimi fid-demmi bejn 6-12-il siegħa wara d-doża. Il-bijodisponibilità assoluta kienet stmata li hija bejn 64 u 80 %. Il-bijodisponibilità ta' amlodipine ma tiġix affettwata mit-tehid tal-ikel.

Distribuzzjoni

Telmisartan fil-biċċa l-kbira tiegħu jehel mal-proteini fil-plażma (>99.5 %), primarjament mal-albumina u alpha-1 acid glycoprotein. Il-volum apparenti medju ta' distribuzzjoni fi stat fiss (V_{dss} , *steady state volume of distribution*) huwa ta' madwar 500 l.

Il-volum ta' distribuzzjoni ta' amlodipine huwa ta' madwar 21 l/kg. Studji *in vitro* wrew li madwar 97.5 % ta' amlodipine li jkun jiċċirkola jehel mal-proteini fil-plażma f'pazjenti bi pressjoni għolja.

Bijotrasformazzjoni

Telmisartan huwa metabolizzat permezz ta' konjugazzjoni għal glucuronide tal-kompost prinċipali. L-ebda attività farmakoloġika ma ntweriet għall-konjugat.

Amlodipine jiġi metabolizzat b'mod estensiv (madwar 90 %) mill-fwied għal metaboliti inattivi.

Eliminazzjoni

Telmisartan huwa kkaratterizzat minn farmakokinetika b'dekompożizzjoni bi-esponenzjali, b'half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' >20 siegħa. L-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max} , *maximum plasma concentration*) u, fi grad anqas, l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma mal-ħin (AUC, *area under the curve*), tiżdied b'mod sproporzjonali mad-doża. M'hemmx evidenza ta' akkumulazzjoni klinikament rilevanti ta' telmisartan meta dan jittiehed fid-doża rakkomandata. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma kienu oġhla fin-nisa milli fl-irġiel, mingħajr ma kien hemm influwenza rilevanti fuq l-effikaċja.

Wara għoti orali (u ġol-vini), telmisartan jiġi mneħhi kważi b'mod esklużiv mal-ippurġar, primarjament bħala kompost mhux mibdul. It-tneħħija kumulattiva fl-awrina hija ta' <1 % tad-doża. It-tneħħija totali mill-plażma (Cl_{tot} , *total clearance*) hija għolja (madwar 1,000 ml/min) meta mqabbla mal-fluss tad-demmi tal-fwied (madwar 1,500 ml/min).

It-tneħħija ta' amlodipine mill-plażma hija bifażika, b'half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' madwar 30 sa 50 siegħa, li hija konsistenti ma' dożaġġ ta' darba kuljum. Il-livelli fil-plażma fi stat fiss jintlaħqu wara għoti kontinwu għal 7-8 ijiem. Għaxra fil-mija ta' amlodipine oriġinali u 60 % tal-metaboliti ta' amlodipine jitneħħew fl-awrina.

Linearità/nuqqas ta' linearità

It-tnaqqis żgħir fl-AUC għal telmisartan mhux mistenni li jikkawża tnaqqis fl-effikaċja terapewtika. M'hemm l-ebda relazzjoni lineari bejn id-doži u l-livelli fil-plażma. Is- C_{max} u, fi grad anqas l-AUC, jiżdiedu b'mod sproporzjonali b'doži ta' aktar minn 40 mg.

Amlodipine juri farmakokinetika lineari.

Popolazzjoni pedjatrika (età ta' inqas minn 18-il sena)

M'hemmx *data* farmakokinetika disponibbli fil-popolazzjoni pedjatrika.

Sess

Differenzi fil-konċentrazzjonijiet ta' telmisartan fil-plażma kienu osservati, bis- C_{max} u l-AUC li kienu madwar 3 darbiet u darbtejn oġhla, rispettivament, fin-nisa meta mqabbla mal-irġiel.

Anzjani

Il-farmakokinetika ta' telmisartan ma tvarjax f'pazjenti żgħażaġh u f'pazjenti anzjani.

Iż-żmien biex jintlaħqu l-konċentrazzjonijiet massimi ta' amlodipine fil-plażma huwa simili fl-anzjani u f'persuni aktar żgħażgħ. F'pazjenti anzjani, hemm tendenza li t-tneħħija ta' amlodipine tonqos, u dan iwassal għal żieda fl-AUC u fil-half-life tal-eliminazzjoni.

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn moderat sa sever, kien osservat irduppar tal-konċentrazzjonijiet ta' telmisartan fil-plażma. Madankollu, konċentrazzjonijiet fil-plażma aktar baxxi kienu ossevati f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi li kienu qegħdin fuq id-dijalisi. Telmisartan jehel hafna mal-proteini fil-plażma f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi, u ma jkunx jista' jitneħħa permezz tad-dijalisi. Il-half-life tal-eliminazzjoni ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Il-farmakokinetika ta' amlodipine mhijiex influwenzata b'mod sinifikanti minn indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Studji dwar il-farmakokinetika f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied urew żieda fil-bijodisponibilità assoluta ta' telmisartan sa kważi 100 %. Il-half-life tal-eliminazzjoni ta' telmisartan ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied għandhom tnaqqis fit-tneħħija ta' amlodipine b'riżultat ta' żieda fl-AUC ta' madwar 40–60 %.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Billi l-profilu tat-tossiċità mhux klinika ta' telmisartan u amlodipine mhumiex simili, mhux mistenni aggravar tat-tossiċità għal din il-kombinazzjoni. Dan ġie kkonfermat fi studju dwar it-tossikoloġija sottokronika fil-firien (ta' 13-il ġimgħa), li fih kienu ttestjati livelli ta' doża ta' 3.2/0.8, 10/2.5 u 40/10 mg/kg ta' telmisartan u amlodipine.

Data ta' qabel l-użu kliniku disponibbli għall-komponenti ta' din il-kombinazzjoni ta' doża fissa huma rrapportati hawn taħt.

Telmisartan

Fi studji dwar is-sigurtà ta' qabel l-użu kliniku, id-doži li pproduċew esponiment li kien komparabbli għal dak fil-medda terapewtika klinika, ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli tad-demmi ħomor (eritrociti, emoglobina, ematokrit), tibdil fl-emodinamika tal-kliewi (żieda fin-nitrogen tal-urea fid-demmi u l-kreatinina), kif ukoll żieda fil-potassium fis-serum f'annimali bi pressjoni tad-demmi normali. Fil-klieb, kienu osservati twessigh tat-tubi ż-żgħar tal-kliewi u atrofiġja. Kienet innotata wkoll ħsara fil-muġuża gastrika (tghawwir, ulċeri jew infjammazzjoni) fil-firien u fil-klieb. Dawn l-effetti mhux mixtieqa, medjati b'mod farmakoloġiku, magħrufa minn studji ta' qabel l-użu kliniku, kemm b'inibituri tal-enzimi li jibdlu l-angiotensin kif ukoll b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, kienu evitati b'teħid ta' suppliment orali ta' soluzzjoni ta' melħ. Fiż-żewġ speċi, kienet osservata żieda fl-attività ta' renin fil-plażma u ipertrofiġja/iperplasija taċ-ċelluli juxtaglomerulari tal-kliewi. Dawn il-bidliet, li huma wkoll effett tal-klassi ta' inibituri ta' enzimi li jibdlu angiotensin u antagonisti oħrajn tar-riċetturi ta' angiotensin II, ma jidherx li għandhom sinifikat kliniku.

Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ċara ta' effett teratoġeniku, madankollu fil-livelli ta' doži tossiċi ta' telmisartan, ġie osservat effett fuq l-iżvilupp wara t-twelid tal-frieħ, b'hal piż tal-ġisem aktar baxx u dewmien biex jinfetħu l-għajnejn.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' mutaġenicità u ta' attività klastoġenika rilevanti fi studji *in vitro*, u l-ebda evidenza ta' karċinoġenicità fil-firien u fil-ġrieden.

Amlodipine

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Studji dwar ir-riproduzzjoni fil-firien u fil-ġrieden urew ittardjar fid-data tal-ħlas, ħlas aktar fit-tul u tnaqqis fis-sopravivenza tal-frieħ b'doži bejn wieħed u ieħor 50 darba akbar mid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin abbaži ta' mg/kg.

Indeboliment tal-fertilità

Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ittrattati mill-halq b'amlodipine maleate (irġiel għal 64 jum u nisa għal 14-il jum qabel it-tghammir) b'dożi sa 10 mg ta' amlodipine/kg/jum (madwar 8 darbiet* id-doża massima rakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg/jum abbażi ta' mg/m²).

Fi studju ieħor fil-firien li fih firien irġiel kienu ttrattati b'amlodipine besilate għal 30 ġurnata b'doża komparabbli mad-doża tal-bniedem abbażi ta' mg/kg, instabu tnaqqis fl-ormon li jistimula l-follikulu u fit-testosterone fil-plażma kif ukoll tnaqqis fid-densità tal-isperma u fin-numru ta' spermatidi maturi u ta' ċelluli Sertoli.

Karċinoġenesi, mutaġenesi

Il-firien u l-ġrieden ittrattati b'amlodipine fid-dieta għal sentejn, f'koncentrazzjonijiet ikkalkulati biex jipprovdur livelli ta' doża ta' kuljum ta' 0.5, 1.25, u 2.5 mg/kg/jum ma wrew l-ebda evidenza ta' karċinoġenicità. L-ogħla doża (għall-ġrieden, simili għal, u għall-firien darbtejn* id-doża klinika massima rakkomandata ta' 10 mg abbażi ta' mg/m²) kienet viċin id-doża massima ttollerata għall-ġrieden iżda mhux għall-firien.

Studji dwar il-mutaġenicità ma wrew l-ebda effetti relatati mal-medicina la fil-livelli tal-ġene u lanqas fil-livelli tal-kromożomi.

*Abbażi ta' piż tal-pazjent ta' 50 kg

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Colloidal anhydrous silica
Brilliant blue FCF (E133)
Ferric oxide iswed (E172)
Ferric oxide isfar (E172)
Magnesium stearate
Maize starch
Meglumine
Microcrystalline cellulose
Povidone K25
Pregelatinised starch (ippreparat minn maize starch)
Sodium hydroxide
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Nehhi l-pilloli mill-folja immedjatment qabel ma teħodhom biss.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-aluminju/aluminju (PA/Al/PVC/Al) f'kaxxa tal-kartun li jkun fiha 14, 28, 56, 98 pillola jew folji perforati tal-aluminju/aluminju b'doża waħda (PA/Al/PVC/Al) f'kaxxa tal-kartun li jkun fiha 30 x 1, 90 x 1 pillola u pakketti multipli li jkun fihom 360 (4 pakketti ta' 90 x 1) pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 07 ta' Ottubru 2010
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Awwissu 2015

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 80 mg/10 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 10 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besilate).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola fiha 337.28 mg ta' sorbitol (E420).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

Pilloli blu u bojod b'żewġ saffi, b'forma ovali, b'tul ta' madwar 16-il mm, imnaqqa bil-kodiċi tal-prodott A4 u l-logo tal-kumpanija fuq is-saff l-abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament ta' pressjoni tad-demem għolja essenzjali f'persuni adulti:

Terapija addizzjonali

Twynsta 80 mg/10 mg huwa indikat f'adulti li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata b'mod adegwat bi Twynsta 40 mg/10 mg jew Twynsta 80 mg/5 mg.

Terapija ta' sostituzzjoni

Pazjenti adulti li jkunu qed jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati jistgħu minflok jirċievu pilloli Twynsta li fihom l-istess doži tal-komponenti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' dan il-prodott mediċinali hija ta' pillola waħda kuljum.

Id-doża massima rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 80 mg telmisartan/10 mg amlodipine kuljum. Dan il-prodott mediċinali huwa indikat għal trattament fit-tul.

L-għoti ta' amlodipine mal-grejpfrut jew mal-meraġ tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat għax il-bijodisponibilità tista' tiżdied f'xi pazjenti u tirriżulta f'żieda tal-effetti li jbaxxu l-pressjoni tad-demem (ara sezzjoni 4.5).

Terapija addizzjonali

Twynsta 80 mg/10 mg jista' jingħata lil pazjenti li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata b'mod adegwat bi Twynsta 40 mg/10 mg jew Twynsta 80 mg/5 mg.

It-titrazzjoni tad-doża individwali bil-komponenti (i.e. amlodipine u telmisartan) hija rakkomandata qabel ma wiehed jaqleb għall-kombinazzjoni tad-doża fissa. Meta jkun klinikament xieraq, tista' tiġi kkunsidrata bidla diretta minn monoterapija għall-kombinazzjoni fissa.

Pazjenti ttrattati b'10 mg ta' amlodipine li jesperjenzaw kwalunkwe reazzjonijiet avversi li jillimitaw id-doża bħal edima, jistgħu jaqilbu għal Twynsta 40 mg/5 mg darba kuljum, u jnaqqsu d-doża ta' amlodipine mingħajr ma jnaqqsu r-rispons totali mistenni kontra l-pressjoni għolja.

Terapija ta' sostituzzjoni

Pazjenti li jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati jistgħu minflok jirċievu pilloli Twynsta li fihom l-istess doži tal-komponenti f'pillola waħda darba kuljum.

Anzjani (> 65 sena)

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani. Hemm ftit informazzjoni disponibbli f'pazjenti anzjani ħafna.

Korsijiet ta' doża normali ta' amlodipine huma rakkomandati fl-anzjani, iżda ż-żieda fid-doża għandha ssir b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

Hemm esperjenza limitata disponibbli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi li qeġdin fuq emodijalisi. Kawtela hija rakkomandata meta telmisartan/amlodipine jintużaw f'dawn il-pazjenti għax amlodipine u telmisartan ma jistgħux jitneħħew permezz ta' dijalisi (ara wkoll sezzjoni 4.4).

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fil-pożoloġija għal pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Twynsta huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

F'pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-fwied, telmisartan/amlodipine għandhom jingħataw b'kawtela. Għal telmisartan, il-pożoloġija m'għandhiex taqbeż 40 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' telmisartan/amlodipine fit-tfal li għandhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Twynsta jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Huwa rakkomandat li tiegħu Twynsta ma' ftit likwidu.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi, għal derivattivi ta' dihydropyridine, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)
- Disturbi ostruttivi biljari u indeboliment sever tal-fwied
- Xokk (li jinkludi xokk kardjoġeniku)
- Ostruzzjoni tal-fluss 'il barra tal-ventriklju tax-xellug (eż. stenożi aortika ta' grad għoli)
- Insuffiċjenza emodinamikament instabbli tal-qalb wara infart mijokardjaku akut

L-użu ta' telmisartan/amlodipine flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom aliskiren huwa kontraindikata f'pazjenti b'diabette mellitus jew b'indeboliment tal-kliewi (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tqala

Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jinbdew waqt it-tqala. Sakemm it-tkomplija tat-terapija b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II ma tkunx ikkunsidrata bħala essenzjali, il-

pazjenti li jkunu qed jippjanaw li johorġu tqal, għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu waqt it-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, it-trattament b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandu jitwaqqaf immedjatament, u jekk ikun xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Indeboliment tal-fwied

Telmisartan jitneħħa l-aktar fil-bila. F'pazjenti b'disturbi ostruttivi biljari jew insuffiċjenza tal-fwied, tista' tkun mistennija tneħħija mnaqqa.

Il-*half-life* ta' amlodipine hija mtawwla u l-valuri tal-AUC huma oġġla f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied; rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għadhom ma ġewx determinati. Għalhekk amlodipine għandu jinbeda fil-livell l-aktar baxx tal-medda tad-dożaġġ u għandu jkun hemm kawtela, kemm waqt trattament inizjali kif ukoll meta tiżdied id-doża.

Għalhekk, telmisartan/amlodipine għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Pressjoni għolja renovaskulari

Hemm riskju miżjud ta' pressjoni baxxa severa u insuffiċjenza tal-kliwi meta pazjenti bi stenozi bilaterali tal-arterji tal-kliwi jew bi stenozi tal-arterja għal kilwa waħda li tkun taħdem, ikunu ttrattati bi prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*).

Indeboliment tal-kliwi u trapjant tal-kliwi

Meta telmisartan/amlodipine jintużaw f'pazjenti li għandhom indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi, huwa rakkomandat monitoraġġ perjodiku tal-livelli tal-potassium u tal-livelli tal-kreatinina fis-serum. M'hemmx esperjenza dwar l-għoti ta' telmisartan/amlodipine f'pazjenti bi trapjant riċenti tal-kliwi. Telmisartan u Amlodipine ma jistgħux jitneħħew permezz ta' dijalisi.

Ipovolemija intravaskulari

Pressjoni baxxa sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista' sseħh f'pazjenti li għandhom volum u/jew sodium li jkun tnaqqas minn, eż. terapija diuretika vigoruża, restrizzjoni tal-melħ fid-dieta, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu kkoreġuti qabel l-għoti ta' telmisartan. Jekk isseħh pressjoni baxxa b'telmisartan/amlodipine, il-pazjent għandu jitpoġġa mimdud fuq dahru, u jekk ikun meħtieġ, jingħata infużjoni ġol-vini ta' soluzzjoni ta' melħ. It-trattament jista' jitkompla għaladarba l-pressjoni tad-demmm tkun stabbilizzata.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*)

Hemm evidenza li l-użu fl-istess ħin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza tal-kliwi akuta). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija ta' imblokk doppju tiġi kkunsidrata li hija assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt superviżjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ mill-qrib u frekwenti tal-funzjoni tal-kliwi, elettroliti u l-pressjoni tad-demmm.

Inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess ħin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

Kondizzjonijiet oħrajn bi stimolazzjoni tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone

F'pazjenti li t-ton vaskulari u l-funzjoni tal-kliwi tagħhom jiddependu b'mod predominanti fuq l-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (eż. pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva severa tal-qalb jew li għandhom mard eżistenti tal-kliwi, li jinkludi stenozi tal-arterja tal-kliwi), it-trattament bi prodotti mediċinali li jaffettwaw din is-sistema kien assoċjat ma' pressjoni baxxa akuta, iperażotemija, oligurja, jew, b'mod rari, ma' insuffiċjenza akuta tal-kliwi (ara sezzjoni 4.8).

Aldosteroniżmu primarju

Pazjenti b'aldosteroniżmu primarju ġeneralment mhux ser jirrispondu għal prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja li jaġixxu permezz tal-inibizzjoni tas-sistema renin-angiotensin. Għalhekk, l-użu ta' telmisartan mhuwiex rakkomandat.

Stenożi tal-valv aortiku u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bħal fil-każ ta' mediċini oħrajn li jwessgħu l-arterji/vini, hija indikata kawtela speċjali f'pazjenti li jbatu minn stenożi aortika jew mitrali, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Angina pectoris instabbli, infart mijokardijaku akut

M'hemm l-ebda *data* li tappoġġja l-użu ta' telmisartan/amlodipine f'angina pectoris instabbli, u matul, jew fi żmien xahar minn meta jkun seħħ infart mijokardijaku.

Pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb

Fi studju fit-tul, ikkontrollat bi placebo, dwar amlodipine f'pazjenti b'insuffiċjenza severa tal-qalb (NYHA klassi III u IV) l-inċidenza rrapportata ta' edima pulmonari kienet oġġla fil-grupp ittrattat b'amlodipine milli fil-grupp tal-placebo (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb għandhom jiġu ttrattati b'kawtela.

Imblokkaturi tal-kanali tal-calcium, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, għax dawn jistgħu jżidu r-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari u mortalità fil-futur.

Pazjenti dijabetiċi ttrattati bl-insulina jew b'mediċini kontra d-dijabete

F'dawn il-pazjenti tista' sseħħ l-ipoglicemija taħt trattament b'telmisartan. Għalhekk, f'dawn il-pazjenti għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ adattat tal-glucose fid-demm; aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-mediċini kontra d-dijabete jista' jkun meħtieġ meta indikat.

Iperkalimja

L-użu ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone jista' jikkawża l-iperkalimja. L-iperkalimja tista' tkun fatali fl-anzjani, f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi, f'pazjenti dijabetiċi, f'pazjenti ttrattati fl-istess hin bi prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium, u/jew f'pazjenti b'avvenimenti interkurrenti.

Qabel tikkunsidra l-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone, il-proporzjon tal-benefiċċju u r-riskju għandu jkun evalwat.

Il-fatturi ta' riskju ewlenin għall-iperkalimja li għandhom ikunu kkunsidrati huma:

- Dijabete mellitus, indeboliment tal-kliwi, età (> 70 sena)
- Kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra wiehed jew aktar li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone u/jew supplimenti tal-potassium. Prodotti mediċinali jew klassijiet terapewtiċi ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw iperkalimja huma sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, diuretici li jzommu l-potassium fil-ġisem, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux steroidji (NSAIDs, *non steroidal anti-inflammatory medicinal products*, li jinkludu inibituri selettivi ta' COX-2), eparina, immunosoppressivi (cyclosporin jew tacrolimus) u trimethoprim.
- Avvenimenti interkurrenti, b'mod partikulari d-deidratazzjoni, dekumpensazzjoni kardijaka akuta, aċidożi metabolika, funzjoni tal-kliwi li tmur għall-agħar, kondizzjoni tal-kliwi li tmur għall-agħar għal għarrieda (eż. mard infettiv), lisi ċellulari (eż. iskemija akuta fir-riglejn jew fid-dirgħajn, rabdomijolisi, trawma estensiva).

Il-potassium fis-serum għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti anzjani

Iż-żieda fid-doża ta' amlodipine għandha ssir b'attenzjoni f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

Sorbitol

Dan il-prodott mediċinali fih 337.28 mg ta' sorbitol f'kull pillola.

Sorbitol huwa sors ta' fructose. Twynsta mhux rakkomandat biex jintuza f'pazjenti b'intolleranza ereditarja għall-fructose (HFI, *hereditary fructose intolerance*).

Sodium

Kull pillola fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Oħrajn

Bħal kull prodott mediċinali kontra l-pressjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv fil-pressjoni tad-demem f'pazjenti b'kardjomijopatija iskemika jew b'mard kardjovaskulari iskemiku, jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew puplesija.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma ġew osservati l-ebda interazzjonijiet bejn iż-żewġ komponenti ta' din il-kombinazzjoni ta' doża fissa fi studji kliniċi.

Interazzjonijiet marbuta ma' din il-kombinazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Biex jiġi kkunsidrat b'uzu fl-istess hin

Prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja

L-effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demem ta' telmisartan/amlodipine jista' jiżjed bl-uzu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja.

Prodotti mediċinali li għandhom il-potenzjal li jbaxxu l-pressjoni tad-demem

Ibbażat fuq il-proprjetajiet farmakoloġiċi tagħhom, jista' jkun mistenni li l-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti li jbaxxu l-pressjoni tal-mediċini kollha kontra l-pressjoni għolja, li jinkludu dan il-prodott mediċinali, eż. baclofen, amifostine, newrolettiċi jew antidepressanti. Flimkien ma' dan, pressjoni tad-demem baxxa meta wieħed ikun bilwieqfa tista' tigrava permezz tal-alkoħol.

Kortikosteroidi (rotta sistemika)

Tnaqqis tal-effett kontra l-pressjoni għolja.

Interazzjonijiet marbuta ma' telmisartan

L-uzu fl-istess hin mhux rakkomandat

Dijuretiċi li jzommu l-potassium fil-ġisem jew supplimenti tal-potassium

Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II bħal telmisartan, inaqqsu t-telf tal-potassium kkaġunat minn dijuretiċi. Dijuretiċi li jzommu l-potassium fil-ġisem, eż. spirinolactone, eplerenone, triamterene, jew amiloride, supplimenti tal-potassium, jew sostituti tal-melħ li fihom il-potassium jistgħu jwasslu għal żieda sinifikanti ta' potassium fis-serum. Jekk l-uzu fl-istess hin ikun indikat minhabba li jkun hemm ipokalimja dokumentata, dawn għandhom jintużaw b'kawtela u b'monitoraġġ frekwenti tal-potassium fis-serum.

Lithium

Żidiet reversibbli fil-koncentrazzjonijiet tal-lithium fis-serum u fit-tossicità kienu rrapportati waqt l-għoti fl-istess hin ta' lithium ma' inibituri tal-enzima li tibdel angiotensin, u ma' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, li jinkludu telmisartan. Jekk l-uzu ta' din il-kombinazzjoni jkun meħtieġ, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli tal-lithium fis-serum.

Sustanzi oħrajn kontra l-pressjoni għolja li jaġixxu fuq is-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

Data mill-provi kliniċi wriet li imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system) permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren huwa assoċjat ma' frekwenza oġhla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li tinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi) meta mqabbla mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

L-użu fl-istess hin li jehtieg kawtela

Prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux sterojdi

NSAIDs (i.e. acetylsalicylic acid f'korsijiet ta' doża kontra l-infjammazzjoni, inibituri ta' COX-2 u NSAIDs mhux selettivi) jistgħu jnaqqsu l-effett kontra l-pressjoni għolja ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II. F'xi pazjenti li għandhom funzjoni tal-kliwi kompromessa (eż. pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani b'funzjoni tal-kliwi kompromessa), l-għoti flimkien ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u prodotti mediċinali li jinibixxu cyclo-oxygenase, jistgħu jirriżultaw f'deterjorament addizzjonali tal-funzjoni tal-kliwi, li jinkludi l-possibbiltà ta' insuffiċjenza akuta tal-kliwi, li normalment tkun reversibbli. Għalhekk, din il-kombinazzjoni għandha tingħata b'kawtela, speċjalment f'persuni anzjani. Il-pazjenti għandhom jiġu idratati b'mod adegwat u għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi wara l-bidu ta' terapija fl-istess hin u perjodikament wara dan.

Ramipril

Fi studju wieħed, l-għoti flimkien ta' telmisartan u ramipril wassal għal żieda ta' sa 2.5 darbiet fl-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} ta' ramipril u ramiprilat. Ir-rilevanza klinika ta' din l-osservazzjoni mhijiex magħrufa.

L-użu fl-istess hin jrid jiġi meġjus

Digoxin

Meta telmisartan kien mogħti flimkien ma' digoxin, ġew osservati żidiet medjana fl-oġhla konċentrazzjoni fil-plażma (49 %) u fil-konċentrazzjoni l-aktar baxxa (20 %) ta' digoxin. Meta jinbeda, jiġi aġġustat u jiġi mwaqqaf telmisartan, il-livelli ta' digoxin għandhom jiġu mmonitorjati sabiex jinżammu l-livelli fil-medda terapewtika.

Interazzjonijiet marbuta ma' amlodipine

L-użu fl-istess hin li jehtieg kawtela

Inibituri ta' CYP3A4

L-użu ta' amlodipine flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 (inibituri tal-protease, antifungali azole, makrolidi bħal erythromycin jew clarithromycin, verapamil jew diltiazem) jista' jwassal għal żieda sinifikanti fl-esponiment għal amlodipine li jwassal għal riskju akbar ta' pressjoni baxxa. It-traduzzjoni klinika ta' dawn il-varjazzjonijiet fil-PK tista' tkun aktar evidenti fl-anzjani. Għalhekk jistgħu jkunu meħtieġa monitoraġġ kliniku u aġġustament fid-doża.

Indutturi ta' CYP3A4

Malli jingħata flimkien ma' indutturi magħrufa ta' CYP3A4, il-konċentrazzjoni ta' amlodipine fil-plażma tista' tvarja. Għalhekk, il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata u għandha titqies ir-regolazzjoni tad-doża kemm waqt kif ukoll wara l-medikazzjoni konkomitanti b'mod partikolari b'indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, hypericum perforatum).

Dantrolene (infużjoni)

Fl-animali, kienu osservati fibrillazzjoni ventrikulari letali u kollass kardjovaskulari f'assoċjazzjoni ma' iperkalimja wara l-għoti ta' verapamil u dantrolene ġol-vini. Minħabba r-riskju ta' iperkalimja,

huwa rakkomandat li l-ġhoti flimkien ta' imblokkaturi tal-kanali tal-calcium bħal amlodipine jiġi evitat f'pazjenti suxxettibbli għal ipertermija malinna u fl-immaniġġjar ta' ipertermija malinna.

Grejpfrut u meraq tal-grejpfrut

L-ġhoti ta' Twynsta ma' grejpfrut jew meraq tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat għax il-bijodisponibilità tista' tiżdied f'xi pazjenti u twassal għal żieda fl-effetti li jbaxxu l-pressjoni tad-dem.

L-użu fl-istess hin li għandu jiġi kkunsidrat

Tacrolimus

Hemm riskju ta' żieda fil-livelli ta' tacrolimus fid-dem meta jingħata flimkien ma' amlodipine, iżda l-mekkanizmu farmakokinetiku ta' din l-interazzjoni mhuwiex mifhum għalkollox. Sabiex tiġi evitata t-tossicità ta' tacrolimus, l-ġhoti ta' amlodipine f'pazjent ittrattati b'tacrolimus jeħtieġ monitoraġġ tal-livelli ta' tacrolimus fid-dem u aġġustament fid-doża ta' tacrolimus meta jkun xieraq.

Cyclosporine

Ma twettqu l-ebda studji ta' interazzjoni tal-medicina b'cyclosporine u amlodipine f'voluntiera f'saħħithom jew f'popolazzjonijiet oħrajn, bl-eċċezzjoni ta' pazjenti bi trapjant tal-kliewi, fejn gew osservati żidiet varjabbli fil-koncentrazzjoni minima (medja ta' 0% - 40%) ta' cyclosporine. Għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ tal-livelli ta' cyclosporine f'pazjenti bi trapjant tal-kliewi li jkunu fuq amlodipine, u t-tnaqqis fid-doża ta' cyclosporine għandu jsir skont il-bżonn.

Inibituri tal-Mira Mekkanika ta' Rapamycin (mTOR, Mechanistic Target of Rapamycin)

Inibituri ta' mTOR bħal sirolimus, temsirolimus, u everolimus huma substrati ta' CYP3A. Amlodipine huwa inibitur dgħajef ta' CYP3A. Bl-użu flimkien ta' inibituri ta' mTOR, amlodipine jista' jżid l-esponiment għall-inibituri ta' mTOR.

Simvastatin

L-ġhoti ta' doži multipli ta' 10 mg ta' amlodipine flimkien ma' simvastatin 80 mg irriżulta f'żieda fl-esponiment għal simvastatin ta' sa 77 % meta mqabbel ma' simvastatin waħdu. Għalhekk, id-doża ta' simvastatin għandha tiġi limitata għal 20 mg kuljum f'pazjenti fuq amlodipine.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' telmisartan/amlodipine f'nisa tqal. Ma sarux studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fl-annimali b'telmisartan/amlodipine.

Telmisartan

L-użu ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II mhuwiex rakkomandat matul l-ewwel trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II huwa kontraindikata matul it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Studji b'telmisartan fuq l-annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju ta' teratoġenicità wara esponiment għal inibituri ta' ACE matul l-ewwel trimestru tat-tqala ma kinitx konklużiva; madankollu, żieda żgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li m'hemm l-ebda *data* epidemjoloġika kkontrollata dwar ir-riskju b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, riskji simili jistgħu jeżistu għal din il-klassi ta' prodotti medicinali. Sakemm it-tkomplija tat-terapija b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II ma tkunx ikkunsidrata bħala essenzjali, il-pazjenti li jkunu qed jippjanaw li johorġu tqal, għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu waqt it-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanjustikata, it-treatment b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandu jitwaqqaf immedjatament, u jekk ikun xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

Hu magħruf li esponiment għal terapija b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II matul it-tieni u t-tielet trimestri, jikkaguna fetotossicità fil-bniedem (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, defiċjenza ta' fluidu amnijotiku, ittardjar fl-ossifikazzjoni tal-kranju) u tossicità fit-trabi tat-twelid (insuffiċjenza tal-kliewi, pressjoni baxxa, iperkalimja) (ara sezzjoni 5.3).

Jekk ikun seħħ esponiment għal antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II mit-tieni trimestru tat-tqala l' qudiem, huwa rakkomandat li jsir test ultrasoniku tal-funzjoni tal-kliewi u tal-kranju.

Trabi li ommijiethom ikunu ħadu antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, għandhom ikunu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Amlodipine

Is-sigurtà ta' amlodipine fit-tqala umana għadha ma gietx determinata s'issa.

Fi studji fuq l-annimali, kien osservat effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b'doži għoljin (ara sezzjoni 5.3).

Treddiġh

Amlodipine jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Il-proporzjon tad-doża materna li t-tarbija rċieviet giet stmata fil-firxa interkwartili ta' 3-7%, b'massimu ta' 15%. L-effett ta' amlodipine fuq it-trabi mhuwiex magħruf.

Peress li m'hemmx informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' telmisartan waqt it-treddiġh, telmisartan/amlodipine mhux rakkomandat u huma preferibbli trattamenti alternattivi li għandhom profili tas-sigurtà stabbiliti aħjar waqt it-treddiġh, speċjalment meta tkun qed tiġi mredda' tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli minn studji kliniċi kkontrollati bil-kombinazzjoni ta' doża fissa jew bil-komponenti individwali.

Ma sarux studji separati dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva bil-kombinazzjoni ta' telmisartan u amlodipine.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, ma ġew osservati l-ebda effetti ta' telmisartan fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa.

F'xi pazjenti ttrattati b'imblokkaturi tal-kanali tal-calcium, ġew irrappurtati bidliet bijokimiċi riversibbli fir-ras tal-ispermatozoa. M'hemmx *data* klinika suffiċjenti dwar l-effett potenzjali ta' amlodipine fuq il-fertilità. Fi studju wieħed fuq il-firien, instabu effetti avversi fuq il-fertilità tal-irġiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Twynsta għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir li jista' jkollhom reazzjonijiet avversi bħal sinkope, ngħas, sturdament jew mejt waqt it-ttrattament (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, għandha tiġi rakkomandata kawtela meta ssuq jew tuża magni. Jekk il-pazjenti jkollhom dawn reazzjonijiet avversi, huma għandhom jevitaw xogħol potenzjalment perikoluż bħal sewqan jew l-użu ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni jinkludu sturdament u edima periferali. Sinkope serju jista' jseħħ b'mod rari (inqas minn każ 1 minn kull 1,000 pazjent).

Reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati fil-passat b'wiehed mill-komponenti individwali (telmisartan jew amlodipine) jistgħu jkunu reazzjonijiet avversi potenzjali bi Twynsta wkoll, anki jekk ma ġewx oservati fil-provi kliniċi jew matul il-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà u t-tollerabilità ta' Twynsta ġew evalwati f'ħames studji kliniċi kkontrollati fuq aktar minn 3,500 pazjent, li aktar minn 2,500 minnhom irċiew telmisartan flimkien ma' amlodipine.

Ir-reazzjonijiet avversi ġew ikklassifikati taht intestaturi ta' frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji.

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Twynsta	Telmisartan	Amlodipine
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>			
Mhux komuni		infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju li tinkludi faringite u sinožite, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina li tinkludi ċistite	
Rari	ċistite	sepsis li tinkludi riżultat fatali ¹	
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>			
Mhux komuni		anemija	
Rari		tromboċitopenija, eosinofilja	
Rari ħafna			lewkoċitopenija, tromboċitopenija
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>			
Rari		sensittività eċċessiva, reazzjoni anafilattika	
Rari ħafna			sensittività eċċessiva
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>			
Mhux komuni		iperkalimja	
Rari		ipoglicemija (f'pazjenti dijabetiċi)	
Rari ħafna			iperglicemija

<i>Disturbi psikjatriċi</i>			
Mhux komuni			bidla fil-burdata
Rari	depressjoni, ansjetà, nuqqas ta' rquad		konfużjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>			
Komuni	sturdament		
Mhux komuni	ngħas, emigranja, uġigh ta' ras, parasteżija		
Rari	sinkope, newropatija periferali, ipoasteżija, indeboliment fis-sens tat- toġhma, roġhda		
Rari ħafna			sindrome ekstrapiramidali, ipertonja
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>			
Komuni			disturb fil-vista (inkluż vista doppja)
Mhux komuni			indeboliment fil-vista
Rari		disturb fil-vista	
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>			
Mhux komuni	mejt		żanżin fil-widnejn
<i>Disturbi fil-qalb</i>			
Mhux komuni	bradikardija, palpitazzjonijiet		
Rari		takikardija	
Rari ħafna			infart mijokardjaku, aritmija, takikardija ventrikulari, fibrillazzjoni atrijali
<i>Disturbi vaskulari</i>			
Mhux komuni	pressjoni baxxa, pressjoni baxxa ortostatika, fwawar		
Rari ħafna			vaskulite

<i>Disturbi respiratorji, toraċċi u medjastinali</i>			
Mhux komuni	soghla	qtuġh ta' nifs	qtuġh ta' nifs, rinite
Rari ħafna	mard tal-interstizju tal-pulmun ³		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			
Komuni			tibdil fl-ippurgar (inklużi dijarea u stitikezza)
Mhux komuni	uġiġh addominali, dijarea, dardir	gass	
Rari	rimettar, ipertrofija ġingivali, dispepsja, ħalq xott	skonfort fl-istonku	
Rari ħafna			pankreatite, gastrite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>			
Rari		funzjoni anormali tal-fwied, disturb fil-fwied ²	
Rari ħafna			epatite, suffejra, żidiet fl-enzimi tal-fwied (il-biċċa l-kbira tagħhom konsistenti ma' kolestasi)

<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>			
Mhux komuni	ħakk	għaraq eċċessiv	alopeċja, purpura, tibdil fil-kulur tal-ġilda, għaraq eċċessiv
Rari	ekżema, eritema, raxx	anġjoedima (b'riżultat fatali), reazzjoni avversa fil-ġilda kkawżata mill-mediċina, reazzjoni avversa tossika fil-ġilda, urtikarja	
Rari ħafna			anġjoedima, eritema multiforme, urtikarja, dermatite bil-qxur, sindrome ta' Stevens-Johnson, sensitività għad-dawl
Mhux magħrufa			nekrolisi tossika tal-epidermide
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>			
Komuni			nefha fl-għaksa
Mhux komuni	artralġja, spażmi fil-muskoli (bugħawwieġ fir-riglejn), mijalġja		
Rari	uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estremitàjiet (uġiġħ fir-riglejn)	Uġiġħ fit-tendini (sintomi qishom tendinite)	
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>			
Mhux komuni		indeboliment tal-kliewi li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi	disturb meta tagħmel l-awrina, awrina frekwenti matul il-jum
Rari	awrina frekwenti matul il-lejl		
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			
Mhux komuni	disfunzjoni erettile		ginekomaſtja

<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</i>			
Komuni	edima periferali		
Mhux komuni	astenja, uġiġħ fis-sider, għeja kbira, edima		uġiġħ
Rari	telqa tal-ġisem mingħajr sinjali jew sintomi ta' mard	marda tixbah lill-influenza	
<i>Investigazzjonijiet</i>			
Mhux komuni	żieda fl-enzimi tal-fwied	żieda tal-kreatinina fid-demm	żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż
Rari	żieda tal-uric acid fid-demm	żieda tal-creatine phosphokinase fid-demm, tnaqqis fl-emoglobina	

¹: l-avveniment jista' jkun sejba b'kombinazzjoni jew huwa marbut ma' mekkanizmu li bħalissa mhux magħruf

²: il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' funzjoni anormali tal-fwied/disturb tal-fwied minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'telmisartan, seħħew f'pazjenti Ġappuniżi. Hemm aktar ċans li pazjenti Ġappuniżi jkollhom dawn ir-reazzjonijiet avversi.

³: każijiet ta' mard tal-interstizzju tal-pulmun (l-aktar pnemonja tal-interstizzju u pnemonja eosinofilika) ġew irrappurtati mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'telmisartan

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'[Appendiċi V*](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Sinjali u sintomi ta' doża eċċessiva huma mistennija li jikkorrispondu ma' effetti farmakoloġiċi esaġerati. L-aktar manifestazzjonijiet prominenti ta' doża eċċessiva ta' telmisartan huma mistennija li jkunu pressjoni tad-demm baxxa u takikardija; bradikardija, sturdament, żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum, u insuffiċjenza akuta tal-kliwi kienu rappurtati wkoll.

Doża eċċessiva b'amlodipine tista' twassal għal vażodilatazzjoni periferali eċċessiva u possibbilment takikardija bħala rispons għal pressjoni baxxa. Kienet irrappurtata pressjoni baxxa sistemika notevoli u probabbilment fit-tul, sa u li tinkludi xokk b'riżultat fatali.

Trattament

Il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u t-trattament għandu jkun sintomatiku u ta' appoġġ. L-immaniġġjar jiddependi fuq il-hin minn meta d-doża tkun ittiehdet, u fuq is-severità tas-sintomi.

Miżuri ssuġġeriti jinkludu l-induzzjoni ta' rimettar u/jew il-ħasil ġastriku. Faħam attivat jista' jkun utli fit-trattament ta' doża eċċessiva kemm ta' telmisartan kif ukoll ta' amlodipine.

L-elettroliti u l-kreatinina fis-serum għandhom ikunu mmonitorjati b'mod frekwenti. Jekk isseħħ pressjoni baxxa, il-pazjent għandu jinżamm mimdud fuq dahru bir-riglejn u d-dirġajn mghollija 'l fuq, u jinghata sostituti tal-melħ u tal-volum malajr. Għandu jinbeda trattament ta' appoġġ.

Calcium gluconate ġol-vini jista' jkun utli biex ireġġa' lura l-effetti ta' imblokk tal-kanali tal-calcium. Hasil gastriku jista' jkun utli f'xi każijiet. F'voluntiera f'saħħithom l-użu tal-faħam sa saġhtejn wara l-ġhoti ta' amlodipine 10 mg ġie muri li jnaqqas ir-rata ta' assorbiment ta' amlodipine. Telmisartan u Amlodipine ma jitneħħewx permezz tal-emodijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaġixxu fuq is-sistema renin-angiotensin, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARBs, *angiotensin II receptor blockers*) u imblokkaturi tal-kanali tal-calcium, kodiċi ATC: C09DB04.

Twynsta jikkombina żewġ komposti kontra l-pressjoni għolja b'mekkaniżmi kumplimentari biex jikkontrolla l-pressjoni tad-demmm f'pazjenti bi pressjoni għolja essenzjali: antagonist tar-riċetturi ta' angiotensin II, telmisartan, u imblokkatur dihydropyridinic tal-kanali tal-calcium, amlodipine. Din il-kombinazzjoni ta' dawn is-sustanzi għandha effett addizzjonali kontra l-pressjoni għolja, u tbaxxi l-pressjoni tad-demmm aktar milli kieku jingħata xi komponent wieħed minnhom biss. Twynsta mogħti darba kuljum jipproduċi tnaqqis effettiv u konsistenti fil-pressjoni tad-demmm fil-medda tad-doża terapewtika ta' 24 siegħa.

Telmisartan

Telmisartan huwa antagonist tar-riċetturi ta' angiotensin II (tip AT₁) attiv oralment u speċifiku. Telmisartan jieħu post angiotensin II b'affinità għolja ħafna mis-sit fejn jeħel fis-sottotip tar-riċettur AT₁, li huwa responsabbli għall-azzjonijiet magħrufa ta' angiotensin II. Telmisartan ma juri l-ebda attività agonista parzjali fir-riċettur AT₁. Telmisartan jeħel b'mod selettiv mar-riċettur AT₁. It-twaħħil idum fit-tul. Telmisartan ma jurix affinità għal riċetturi oħrajn, li jinkludu AT₂ u riċetturi AT oħrajn inqas ikkaratterizzati. Il-rwol funzjonali ta' dawn ir-riċetturi mhux magħruf, u lanqas m'huwa magħruf l-effett tal-istimulazzjoni żejda possibbli tagħhom minn angiotensin II, li l-livelli tiegħu jiżiedu permezz ta' telmisartan. Il-livelli ta' aldosterone fil-plażma jitnaqqsu minn telmisartan. Telmisartan la jinibixxi r-renin fil-plażma umana u lanqas jimblokka l-kanali tal-joni. Telmisartan ma jinibixxix l-enzima li tibdel angiotensin (kininase II), l-enzima li tiddegrada wkoll bradykinin. Għalhekk mhux mistenni li jsaħħaħ ir-reazzjonijiet avversi medjati minn bradykinin.

Fil-bnedmin, doża ta' 80 mg ta' telmisartan kważi tinibixxi kompletament iż-żieda fil-pressjoni tad-demmm ikkawżata minn angiotensin II. Dan l-effett inibitorju jinżamm matul 24 siegħa u jista' jibqa' jitkejjel sa 48 siegħa.

Wara l-ewwel doża ta' telmisartan, l-attività kontra l-pressjoni għolja ssir evidenti gradwalment fi żmien 3 sigħat. It-tnaqqis massimu fil-pressjoni tad-demmm ġeneralment jinkiseb minn 4 sa 8 ġimġhat wara l-bidu tat-trattament, u jibqa' sostnut matul terapija fit-tul.

L-effett kontra l-pressjoni tad-demmm jippersisti b'mod kostanti matul l-24 siegħa ta' wara d-dożagġ, u jinkludi l-aħħar 4 sigħat qabel id-doża li jkun imiss, kif muri mill-kejl tal-pressjoni tad-demmm ambulatorja. Dan hu kkonfermat mill-proporzjonijiet tal-livelli l-aktar baxxi mqabbla mal-ogħla livelli, li kienu aktar minn 80 % b'mod konsistenti, osservati wara doži ta' 40 u 80 mg ta' telmisartan fi provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo. Hemm tendenza apparenti ta' relazzjoni bejn id-doża u l-ħin sal-irkupru tal-pressjoni sistolika tad-demmm fil-linja bażi. F'dan ir-rigward, id-*data* dwar il-pressjoni dijastolika tad-demmm hija inkonsistenti.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, telmisartan inaqqas kemm il-pressjoni sistolika kif ukoll dik dijastolika, mingħajr ma jaffettwa r-rata tal-polz. Il-kontribuzzjoni tal-effett dijuretiku u natriuretiku tal-prodott mediċinali għall-attività tiegħu li jnaqqas il-pressjoni, għad trid tiġi definita. L-effikaċja kontra l-pressjoni għolja ta' telmisartan hija komparabbli ma' dik ta' sustanzi li jirrapprezentaw klassijiet

ohrajn ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja (dan intwera fi provi kliniċi li qabblu telmisartan ma' amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide, u lisinopril).

Meta t-trattament b'telmisartan jitwaqqaf hesrem, il-pressjoni tad-demmm gradwalment terġa' lura għall-valuri ta' qabel ma beda t-trattament, fuq perjodu ta' diversi granet, mingħajr ħjiel ta' zieda fil-pressjoni kkawżata minn tnaqqis/twaqqif tal-mediċina.

L-inċidenza ta' soġħla xotta kienet b'mod sinifikanti aktar baxxa f'pazjenti ttrattati b'telmisartan milli f'dawk li nġhataw inibituri tal-enzimi li jibdlu angiotensin, fi provi kliniċi li qabblu iż-żewġ trattamenti kontra l-pressjoni għolja b'mod dirett.

Żewġ provi kbar ikkontrollati li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) u VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) eżaminaw l-użu tal-kombinazzjoni ta' inibitur ta' ACE ma' imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II.

ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew mard ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkompjanjati minn evidenza ta' ħsara f'organi maġġuri. VA NEPHRON-D kien studju f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u nefropatija dijabetika.

Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta' benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati tal-kliewi u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li ġie osservat riskju akbar ta' iperkalimja, ħsara akuta fil-kliewi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbel ma' monoterapija. Minhabba l-propjetajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II ohrajn.

Għalhekk, inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess ħin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju taż-żieda ta' aliskiren ma' terapija standard ta' inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u mard kroniku tal-kliewi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju intemm kmieni minhabba zieda fir-riskju ta' riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija t-tnejn kienu numerikament aktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalimja, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliewi) ġew irrappurtati b'mod aktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo.

Amlodipine

Amlodipine huwa inibitur tal-influss tal-joni tal-calcium tal-grupp dihydropyridine (imblokkatur bil-mod tal-kanal jew antagonist tal-joni tal-calcium) u jinibixxi l-influss transmembraniku tal-joni tal-calcium għol-muskoli kardijaċi u dawk vaskulari lixxi. Il-mekkanizmu tal-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine huwa minhabba l-effett rilassanti dirett fuq il-muskolu vaskulari lixx, li jwassal għal tnaqqis fir-reżistenza vaskulari periferali u fil-pessjoni tad-demmm. *Data* sperimentali tindika li amlodipine jeħel kemm mas-siti tat-twaħħil ta' dihydropyridine kif ukoll ma' dawk mhux ta' dihydropyridine. Amlodipine huwa relattivament selettiv għar-riċipjent, b'effett akbar fuq ċelluli tal-muskoli vaskulari lixxi milli fuq ċelluli tal-muskoli kardijaċi.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, dożaġġ ta' darba kuljum jipprovdi tnaqqis klinikament sinifikanti tal-pessjoni tad-demmm kemm fil-pożizzjoni mimduda kif ukoll bilwieqfa matul l-intervall ta' 24 siegħa. Minhabba l-bidu bil-mod tal-azzjoni, pressjoni baxxa akuta mhijiex karatteristika tal-għoti ta' amlodipine.

F'pazjenti bi pressjoni għolja b'funzjoni normali tal-kliewi, dozi terapewtiċi ta' amlodipine wasslu għal tnaqqis fir-reżistenza vaskulari tal-kliewi u zieda fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari u fluss effettiv tal-plażma fil-kliewi, mingħajr tibdil fil-porzjon ta' filtrazzjoni jew proteina eċċessiva fil-awrina.

Amlodipine ma kienx assoċjat ma' kwalunkwe effetti metabolici avversi jew tibdil fil-lipidi fil-plażma, u huwa adattat għall-użu f'pazjenti b'ażżma, dijabete, u gotta.

L-użu f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb

Studji emodinamiċi u provi kliniċi kkontrollati bbażati fuq l-eżerċizzju f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA Klassi II-IV, urew li amlodipine ma wassalx għal deterjorament kliniku kif imkejjejl permezz ta' tolleranza għall-eżerċizzju, porzjon ta' tfigh 'il barra mill-ventriklju tax-xellug u sintomatologija klinika.

Studju kkontrollat bil-plaċebo (PRAISE) li kien maħsub biex jevalwa pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA Klassi III-IV li kienu qed jirċievu digoxin, dijuretiki u inibituri ta' ACE, wera li amlodipine ma wassalx għal żieda fir-riskju ta' mortalità jew mortalità u morbożità kkombinati ma' insuffiċjenza tal-qalb.

Fi studju ta' segwitu, fit-tul, ikkontrollat bil-plaċebo (PRAISE-2) ta' amlodipine f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA III u IV, mingħajr sintomi kliniċi jew sejbiet oġġettivi li jissuġġerixxu mard iskemiku eżistenti, li kienu fuq dożi stabbli ta' inibituri ta' ACE, digitalis, u dijuretiki, amlodipine ma kellu l-ebda effett fuq il-mortalità kardjovaskulari totali. F'din l-istess popolazzjoni amlodipine kien assoċjat ma' żieda fir-rapporti ta' edima pulmonari.

Telmisartan/Amlodipine

Fi studju li dam 8 ġimgħat, multiċentriku, li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, bi grupp parallel ta' fatturi, li sar fuq 1461 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa sa severa (medja tal-pressjoni dijastolika tad-demmm meta pazjent ikun bilqiegħda ta' ≥ 95 u ≤ 119 mmHg), it-trattament b'kull doża kkombinata ta' Twynsta wassal għal tnaqqis akbar b'mod sinifikanti fil-pressjoni dijastolika u sistolika tad-demmm u rati oġhla ta' kontroll meta mqabbel mal-komponenti rispettivi tal-medicini mogħtija waħedhom.

Twynsta wera tnaqqis marbut mad-doża fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm fil-medda tad-doża terapewtika ta' $-21.8/-16.5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22.1/-18.2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24.7/-20.2$ mmHg (40 mg/10 mg) u $-26.4/-20.1$ mmHg (80 mg/10 mg). It-tnaqqis fil-pressjoni dijastolika tad-demmm ta' < 90 mmHg inkiseb f'71.6 %, 74.8 %, 82.1 %, 85.3 % tal-pazjenti rispettivament. Il-valuri huma aġġustati għal-linja bażi u l-pajjiż.

Il-maġġoranza tal-effett kontra l-pressjoni għolja ntlahaq fi żmien ġimgħatejn wara l-bidu tat-terapija. F'sottogrupp ta' 1050 pazjent bi pressjoni għolja minn moderata sa severa (DBP ≥ 100 mmHg) 32.7-51.8 % irrispondew b'mod suffiċjenti għal telmisartan jew amlodipine mogħtija waħedhom. It-tibdil medju osservat fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm b'terapija kombinata li fiha amlodipine 5 mg ($-22.2/-17.2$ mmHg b'40 mg/5 mg; $-22.5/-19.1$ mmHg b'80 mg/5 mg) kien komparabbli ma', jew akbar minn dak li kien osservat b'amlodipine 10 mg ($-21.0/-17.6$ mmHg) u assoċjat ma' rati aktar baxxi b'mod sinifikanti ta' edima (1.4 % b'40 mg/5 mg; 0.5 % b'80 mg/5 mg; 17.6 % b'amlodipine 10 mg).

Monitoraġġ ambulatorju tal-pressjoni tad-demmm (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) awtomatiku li twettaq f'sottogrupp ta' 562 pazjent, ikkonferma r-riżultati osservati fil-klinika fit-tnaqqis tal-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demmm b'mod konsistenti matul il-perjodu kollu ta' dożaġġ ta' 24 siegħa.

Fi studju multiċentriku addizzjonali, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, bi grupp parallel, total ta' 1097 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa sa severa, li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq amlodipine 5 mg, irċievew Twynsta (40 mg/5 mg jew 80 mg/5 mg) jew amlodipine waħdu (5 mg jew 10 mg). Wara 8 ġimgħat ta' trattament, kull kombinazzjoni kienet superjuri b'mod statistikament sinifikanti għaž-żewġ dożi ta' amlodipine mogħti waħdu fit-tnaqqis tal-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demmm ($-13.6/-9.4$ mmHg, $-15.0/-10.6$ mmHg b'40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg kontra $-6.2/-5.7$ mmHg, $-11.1/-8.0$ mmHg b'amlodipine 5 mg u 10 mg u nkisbu rati oġhla ta' kontroll tal-pressjoni dijastolika tad-demmm meta mqabbla mal-medicini rispettivi mogħtija waħedhom (56.7 %, 63.8 % b'40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg kontra 42 %, 56.7 % b'amlodipine 5 mg u 10 mg). Ir-rati ta' edima kienu aktar baxxi b'mod sinifikanti

b'40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg meta mqabbla ma' amlodipine 10 mg (4.4 % kontra 24.9 %, rispettivament).

Fi studju ieħor, multicentriku, li fih il-parteciġanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, bi grupp parallel, total ta' 947 pazjent bi pressjoni għolja minn ħafifa sa severa, li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq amlodipine 10 mg, irċivew Twynsta (40 mg/10 mg jew 80 mg/10 mg) jew amlodipine waħdu (10 mg). Wara 8 ġimgħat ta' trattament, kull wieħed mit-trattamenti bil-kombinazzjoni ta' mediċini kien superjuri b'mod statistikament sinifikanti għal terapija b'amlodipine waħdu fit-tnaqqis tal-pressjoni diastolika u sistolika tad-demm (-11.1/-9.2 mmHg, -11.3/-9.3 mmHg b'40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg kontra -7.4/-6.5 mmHg b'amlodipine 10 mg) u nkisbu rati oġhla ta' normalizzazzjoni tal-pressjoni diastolika tad-demm meta mqabbla ma' terapija b'sustanza waħda (63.7 %, 66.5 % b'40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg kontra 51.1 % b'amlodipine 10 mg).

F'zewġ studji li jikkorrispondu, open-label, b'segwiti fit-tul li saru fuq medda addizzjonali ta' 6 xhur, l-effett ta' Twynsta nżamm matul il-perjodu tal-prova. Flimkien ma' dan, intwera li xi pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat bi Twynsta 40 mg/10 mg, kellhom tnaqqis addizzjonali fil-pressjoni tad-demm permezz ta' titrazzjoni 'l fuq għal Twynsta 80 mg/10 mg.

L-inciċenza totali ta' reazzjonijiet avversi bi Twynsta fil-programm ta' provi kliniċi kienet baxxa bi 12.7 % biss tal-pazjenti fuq it-trattament li kellhom reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu edima periferali u sturdament, ara wkoll sezzjoni 4.8. Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati kienu jaqblu ma' dawk antiċipati mill-profilu tas-sigurtà tal-komponenti telmisartan u amlodipine. Ma kienu osservati l-ebda reazzjonijiet avversi ġodda jew aktar severi. Avvenimenti marbuta ma' edima (edima periferali, edima ġeneralizzata, u edima) kienu aktar baxxi b'mod konsistenti f'pazjenti li rċivew Twynsta meta mqabbla ma' pazjenti li rċivew amlodipine 10 mg. Fil-prova b'disinn ta' fatturi, ir-rati ta' edima kienu ta' 1.3 % bi Twynsta 40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg, 8.8 % bi Twynsta 40 mg/10 mg u 80 mg/10 mg u 18.4 % b'Amlodipine 10 mg. F'pazjenti mhux ikkontrollati li kienu fuq amlodipine 5 mg, ir-rati ta' edima kienu ta' 4.4 % għal 40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg u 24.9 % għal amlodipine 10 mg.

L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' Twynsta kien simili irrispettivament mill-età u s-sess tal-persuna, u kien simili f'pazjenti bi u mingħajr dijabete.

Twynsta ma kienx studjat fl-ebda popolazzjoni ta' pazjenti ħlief dawk bi pressjoni għolja. Telmisartan kien studjat fi studju kbir dwar ir-riżultat li sar fuq 25,620 pazjent b'riskju kardjovaskulari għoli (ONTARGET). Amlodipine kien studjat f'pazjenti b'angina kronika stabbli, angina vażospastika u marda tal-arterja koronarja ddokumentata b'mod anġjografiku.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bi Twynsta f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika bi pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika tal-kombinazzjoni ta' doża fissa

Ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' Twynsta huma ekwivalenti għall-bijodisponibilità ta' telmisartan u amlodipine meta jingħataw bħala pilloli individwali.

Assorbiment

L-assorbiment ta' telmisartan huwa mgħaġġel, għalkemm l-ammont assorbit ivarja. Il-medja tal-bijodisponibilità assoluta għal telmisartan hija ta' madwar 50 %. Meta telmisartan jittiehed mal-ikel, it-tnaqqis fl-erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-plażma maż-żmien ($AUC_{0-\infty}$, *area under the plasma concentration-time curve*) ta' telmisartan ivarja minn madwar 6 % (doża ta' 40 mg) sa madwar 19 % (doża ta' 160 mg). Sa 3 sigħat wara l-għoti, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma huma simili, kemm jekk telmisartan jittiehed fi stat sajjem kif ukoll mal-ikel.

Wara l-ghoti mill-halq ta' dozi terapewtiċi, amlodipine jiġi assorbit tajjeb b'livelli massimi fid-demmi bejn 6-12-il siegħa wara d-doża. Il-bijodisponibilità assoluta kienet stmata li hija bejn 64 u 80 %. Il-bijodisponibilità ta' amlodipine ma tiġix affettwata mit-tehid tal-ikel.

Distribuzzjoni

Telmisartan fil-biċċa l-kbira tiegħu jehel mal-proteini fil-plażma (>99.5 %), primarjament mal-albumina u alpha-1 acid glycoprotein. Il-volum apparenti medju ta' distribuzzjoni fi stat fiss (V_{dss} , *steady state volume of distribution*) huwa ta' madwar 500 l.

Il-volum ta' distribuzzjoni ta' amlodipine huwa ta' madwar 21 l/kg. Studji *in vitro* wrew li madwar 97.5 % ta' amlodipine li jkun jiċċirkola jehel mal-proteini fil-plażma f'pazjenti bi pressjoni għolja.

Bijotrasformazzjoni

Telmisartan huwa metabolizzat permezz ta' konjugazzjoni għal glucuronide tal-kompost prinċipali. L-ebda attività farmakoloġika ma ntweriet għall-konjugat.

Amlodipine jiġi metabolizzat b'mod estensiv (madwar 90 %) mill-fwied għal metaboliti inattivi.

Eliminazzjoni

Telmisartan huwa kkaratterizzat minn farmakokinetika b'dekompożizzjoni bi-esponenzjali, b'half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' >20 siegħa. L-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max} , *maximum plasma concentration*) u, fi grad anqas, l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma mal-ħin (AUC, *area under the curve*), tiżdied b'mod sproporzjonali mad-doża. M'hemmx evidenza ta' akkumulazzjoni klinikament rilevanti ta' telmisartan meta dan jittiehed fid-doża rakkomandata. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma kienu ogħla fin-nisa milli fl-irġiel, mingħajr ma kien hemm influwenza rilevanti fuq l-effikaċja.

Wara għoti orali (u ġol-vini), telmisartan jiġi mneħhi kważi b'mod esklużiv mal-ippurġar, primarjament bħala kompost mhux mibdul. It-tneħħija kumulattiva fl-awrina hija ta' <1 % tad-doża. It-tneħħija totali mill-plażma (Cl_{tot} , *total clearance*) hija għolja (madwar 1,000 ml/min) meta mqabbla mal-fluss tad-demmi tal-fwied (madwar 1,500 ml/min).

It-tneħħija ta' amlodipine mill-plażma hija bifażika, b'half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' madwar 30 sa 50 siegħa, li hija konsistenti ma' dożaġġ ta' darba kuljum. Il-livelli fil-plażma fi stat fiss jintlaħqu wara għoti kontinwu għal 7–8 ijiem. Għaxra fil-mija ta' amlodipine oriġinali u 60 % tal-metaboliti ta' amlodipine jitneħħew fl-awrina.

Linearità/nuqqas ta' linearità

It-tnaqqis żgħir fl-AUC għal telmisartan mhux mistenni li jikkawża tnaqqis fl-effikaċja terapewtika. M'hemm l-ebda relazzjoni lineari bejn id-doži u l-livelli fil-plażma. Is- C_{max} u, fi grad anqas l-AUC, jiżdiedu b'mod sproporzjonali b'doži ta' aktar minn 40 mg.

Amlodipine juri farmakokinetika lineari.

Popolazzjoni pedjatrika (età ta' inqas minn 18-il sena)

M'hemmx *data* farmakokinetika disponibbli fil-popolazzjoni pedjatrika.

Sess

Differenzi fil-konċentrazzjonijiet ta' telmisartan fil-plażma kienu osservati, bis- C_{max} u l-AUC li kienu madwar 3 darbiet u darbtejn ogħla, rispettivament, fin-nisa meta mqabbla mal-irġiel.

Anzjani

Il-farmakokinetika ta' telmisartan ma tvarjax f'pazjenti żgħażaġh u f'pazjenti anzjani.

Iż-żmien biex jintlaħqu l-konċentrazzjonijiet massimi ta' amlodipine fil-plażma huwa simili fl-anzjani u f'persuni aktar żgħażgħ. F'pazjenti anzjani, hemm tendenza li t-tneħħija ta' amlodipine tonqos, u dan iwassal għal żieda fl-AUC u fil-half-life tal-eliminazzjoni.

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn moderat sa sever, kien osservat irduppar tal-konċentrazzjonijiet ta' telmisartan fil-plażma. Madankollu, konċentrazzjonijiet fil-plażma aktar baxxi kienu ossevati f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi li kienu qegħdin fuq id-dijalisi. Telmisartan jehel hafna mal-proteini fil-plażma f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi, u ma jkunx jista' jitneħħa permezz tad-dijalisi. Il-half-life tal-eliminazzjoni ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Il-farmakokinetika ta' amlodipine mhijiex influwenzata b'mod sinifikanti minn indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Studji dwar il-farmakokinetika f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied urew żieda fil-bijodisponibilità assoluta ta' telmisartan sa kważi 100 %. Il-half-life tal-eliminazzjoni ta' telmisartan ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied għandhom tnaqqis fit-tneħħija ta' amlodipine b'riżultat ta' żieda fl-AUC ta' madwar 40–60 %.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Billi l-profilu tat-tossiċità mhux klinika ta' telmisartan u amlodipine mhumiex simili, mhux mistenni aggravar tat-tossiċità għal din il-kombinazzjoni. Dan ġie kkonfermat fi studju dwar it-tossikoloġija sottokronika fil-firien (ta' 13-il ġimgħa), li fih kienu ttestjati livelli ta' doża ta' 3.2/0.8, 10/2.5 u 40/10 mg/kg ta' telmisartan u amlodipine.

Data ta' qabel l-użu kliniku disponibbli għall-komponenti ta' din il-kombinazzjoni ta' doża fissa huma rrapportati hawn taħt.

Telmisartan

Fi studji dwar is-sigurtà ta' qabel l-użu kliniku, id-doži li pproduċew esponiment li kien komparabbli għal dak fil-medda terapewtika klinika, ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli tad-demmi ħomor (eritrociti, emoglobina, ematokrit), tibdil fl-emodinamika tal-kliewi (żieda fin-nitrogen tal-urea fid-demmi u l-kreatinina), kif ukoll żieda fil-potassium fis-serum f'annimali bi pressjoni tad-demmi normali. Fil-klieb, kienu osservati twessigh tat-tubi ż-żgħar tal-kliewi u atrofiġja. Kienet innotata wkoll ħsara fil-muġuża gastrika (tghawwir, ulċeri jew infjammazzjoni) fil-firien u fil-klieb. Dawn l-effetti mhux mixtieqa, medjati b'mod farmakoloġiku, magħrufa minn studji ta' qabel l-użu kliniku, kemm b'inibituri tal-enzimi li jibdlu l-angiotensin kif ukoll b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, kienu evitati b'teħid ta' suppliment orali ta' soluzzjoni ta' melħ. Fiż-żewġ speċi, kienet osservata żieda fl-attività ta' renin fil-plażma u ipertrofiġja/iperplasija taċ-ċelluli juxtaglomerulari tal-kliewi. Dawn il-bidliet, li huma wkoll effett tal-klassi ta' inibituri ta' enzimi li jibdlu angiotensin u antagonisti oħrajn tar-riċetturi ta' angiotensin II, ma jidherx li għandhom sinifikat kliniku.

Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ċara ta' effett teratoġeniku, madankollu fil-livelli ta' doži tossiċi ta' telmisartan, ġie osservat effett fuq l-iżvilupp wara t-twelid tal-frieħ, b'hal piż tal-ġisem aktar baxx u dewmien biex jinfetħu l-għajnejn.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' mutaġenicità u ta' attività klastoġenika rilevanti fi studji *in vitro*, u l-ebda evidenza ta' karċinoġenicità fil-firien u fil-ġrieden.

Amlodipine

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Studji dwar ir-riproduzzjoni fil-firien u fil-ġrieden urew ittardjar fid-data tal-ħlas, ħlas aktar fit-tul u tnaqqis fis-sopravivenza tal-frieħ b'doži bejn wieħed u ieħor 50 darba akbar mid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin abbaži ta' mg/kg.

Indeboliment tal-fertilità

Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ittrattati mill-halq b'amlodipine maleate (irġiel għal 64 jum u nisa għal 14-il jum qabel it-tghammir) b'dożi sa 10 mg ta' amlodipine/kg/jum (madwar 8 darbjet* id-doża massima rakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg/jum abbażi ta' mg/m²).

Fi studju ieħor fil-firien li fih firien irġiel kienu ttrattati b'amlodipine besilate għal 30 ġurnata b'doża komparabbli mad-doża tal-bniedem abbażi ta' mg/kg, instabu tnaqqis fl-ormon li jistimula l-follikulu u fit-testosterone fil-plażma kif ukoll tnaqqis fid-densità tal-isperma u fin-numru ta' spermatidi maturi u ta' ċelluli Sertoli.

Karċinoġenesi, mutaġenesi

Il-firien u l-ġrieden ittrattati b'amlodipine fid-dieta għal sentejn, f'koncentrazzjonijiet ikkalkulati biex jipprovdu livelli ta' doża ta' kuljum ta' 0.5, 1.25, u 2.5 mg/kg/jum ma wrew l-ebda evidenza ta' karċinoġeniċità. L-ogħla doża (għall-ġrieden, simili għal, u għall-firien darbtejn* id-doża klinika massima rakkomandata ta' 10 mg abbażi ta' mg/m²) kienet viċin id-doża massima ttollerata għall-ġrieden iżda mhux għall-firien.

Studji dwar il-mutaġeniċità ma wrew l-ebda effetti relatati mal-medicina la fil-livelli tal-ġene u lanqas fil-livelli tal-kromożomi.

*Abbażi ta' piż tal-pazjent ta' 50 kg

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Colloidal anhydrous silica
Brilliant blue FCF (E133)
Ferric oxide iswed (E172)
Ferric oxide isfar (E172)
Magnesium stearate
Maize starch
Meglumine
Microcrystalline cellulose
Povidone K25
Pregelatinised starch (ippreparat minn maize starch)
Sodium hydroxide
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Nehhi l-pilloli mill-folja immedjatment qabel ma teħodhom biss.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-aluminju/aluminju (PA/Al/PVC/Al) f'kaxxa tal-kartun li jkun fiha 14, 28, 56, 98 pillola jew folji perforati tal-aluminju/aluminju b'doża waħda (PA/Al/PVC/Al) f'kaxxa tal-kartun li jkun fiha 30 x 1, 90 x 1 pillola u pakketti multipli li jkun fihom 360 (4 pakketti ta' 90 x 1) pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 07 ta' Ottubru 2010
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Awwissu 2015

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ.

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mhux applikabbli.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN – 40 mg/5 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 40 mg/5 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 40 mg ta' telmisartan u 5 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola
30 x 1 pillola
56 pillola
90 x 1 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Twynsta 40 mg/5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TA' BARRA FUQ IL-PAKKETTI MULTIPLI TA' 360 (4 PAKKETTI TA' 90 X 1 PILLOLA) MIĠBURA F'DAQQA – LI JINKLUDU L-KAXXA L-BLU – 40 mg/5 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 40 mg/5 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 40 mg ta' telmisartan u 5 mg ta' amlodipine (bhala amlodipine besilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 360 (4 pakketti ta' 90 x 1) pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/648/007 (360 (4 pakketti ta' 90 x 1) pillola)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Twynsta 40 mg/5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KAXXA INTERMEDJA TAL-KARTUN TAL-PAKKETTI MULTIPLI TA' 360
(4 PAKKETTI TA' 90 x 1 PILLOLA) – MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU – 40 mg/5 mg**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 40 mg/5 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 40 mg ta' telmisartan u 5 mg ta' amlodipine (bhala amlodipine besilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola
Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/648/007 (360 (4 pakketti ta' 90 x 1) pillola)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Twynsta 40 mg/5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja ta' 7 pilloli – 40 mg/5 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 40 mg/5 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja b'doża waħda ta' 10 pilloli – 40 mg/5 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 40 mg/5 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN – 40 mg/10 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 40 mg/10 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 40 mg ta' telmisartan u 10 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola
30 x 1 pillola
56 pillola
90 x 1 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Twynsta 40 mg/10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TA' BARRA FUQ IL-PAKKETTI MULTIPLI TA' 360 (4 PAKKETTI TA' 90 X 1 PILLOLA) MIĠBURA F'DAQQA – LI JINKLUDU L-KAXXA L-BLU – 40 mg/10 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 40 mg/10 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 40 mg ta' telmisartan u 10 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 360 (4 pakketti ta' 90 x 1) pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/648/014 (360 (4 pakketti ta' 90 x 1) pillola)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Twynsta 40 mg/10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KAXXA INTERMEDJA TAL-KARTUN TAL-PAKKETTI MULTIPLI TA' 360
(4 PAKKETTI TA' 90 x 1 PILLOLA) – MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU – 40 mg/10 mg**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 40 mg/10 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 40 mg ta' telmisartan u 10 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola
Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/648/014 (360 (4 pakketti ta' 90 x 1) pillola)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Twynsta 40 mg/10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja ta' 7 pilloli – 40 mg/10 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 40 mg/10 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja b'doża waħda ta' 10 pilloli – 40 mg/10 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 40 mg/10 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN – 80 mg/5 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 80 mg/5 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 5 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola
30 x 1 pillola
56 pillola
90 x 1 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Twynsta 80 mg/5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TA' BARRA FUQ IL-PAKKETTI MULTIPLI TA' 360 (4 PAKKETTI TA' 90 X 1 PILLOLA) MIĠBURA F'DAQQA – LI JINKLUDU L-KAXXA L-BLU – 80 mg/5 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 80 mg/5 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 5 mg ta' amlodipine (bhala amlodipine besilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 360 (4 pakketti ta' 90 x 1) pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakketti ta' 90 x 1) pillola)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Twynsta 80 mg/5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KAXXA INTERMEDJA TAL-KARTUN TAL-PAKKETTI MULTIPLI TA' 360
(4 PAKKETTI TA' 90 x 1 PILLOLA) – MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU – 80 mg/5 mg**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 80 mg/5 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 5 mg ta' amlodipine (bhala amlodipine besilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola
Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakketti ta' 90 x 1) pillola)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Twynsta 80 mg/5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja ta' 7 pilloli – 80 mg/5 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 80 mg/5 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja b'doża waħda ta' 10 pilloli – 80 mg/5 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 80 mg/5 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN – 80 mg/10 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 80 mg/10 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 10 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola
30 x 1 pillola
56 pillola
90 x 1 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Twynsta 80 mg/10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TA' BARRA FUQ IL-PAKKETTI MULTIPLI TA' 360 (4 PAKKETTI TA' 90 X 1 PILLOLA) MIĠBURA F'DAQQA – LI JINKLUDU L-KAXXA L-BLU – 80 mg/10 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 80 mg/10 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 10 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 360 (4 pakketti ta' 90 x 1) pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakketti ta' 90 x 1) pillola)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Twynsta 80 mg/10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KAXXA INTERMEDJA TAL-KARTUN TAL-PAKKETTI MULTIPLI TA' 360
(4 PAKKETTI TA' 90 x 1 PILLOLA) – MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU – 80 mg/10 mg**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 80 mg/10 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 10 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola
Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakketti ta' 90 x 1) pillola)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Twynsta 80 mg/10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja ta' 7 pilloli – 80 mg/10 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 80 mg/10 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja b'doża waħda ta' 10 pilloli – 80 mg/10 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Twynsta 80 mg/10 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent
Twynsta 40 mg/5 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Twynsta u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Twynsta
3. Kif għandek tieħu Twynsta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Twynsta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Twynsta u għalxiex jintuża

Il-pilloli Twynsta fihom żewġ sustanzi attivi msejha telmisartan u amlodipine. Dawn iż-żewġ sustanzi jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni tad-demmm għolja tiegħek:

- Telmisartan jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejhu "antagonisti tar-ricetturi ta' angiotensin II". Angiotensin II hija sustanza magħmula fil-ġisem li tikkawża li l-kanali tad-demmm jidjieu, u b'hekk tizdied il-pressjoni tad-demmm. Telmisartan jaħdem billi jimblokka l-effett ta' angiotensin II.
- Amlodipine jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejhu "imblokkaturi tal-kanali tal-calcium". Amlodipine ma jhallix il-calcium jidhol ġol-ħajt ta' kanali tad-demmm, u dan iwaqqaf il-kanali tad-demmm milli jidjieu.

Dan ifisser li dawn iż-żewġ sustanzi attivi jaħdmu flimkien biex jgħinu jwaqqfu lill-kanali tad-demmm tad-demmm tiegħek milli jidjieu. B'risultat ta' dan, il-kanali tad-demmm jinfethu u l-pressjoni tad-demmm titbaxxa.

Twynsta jintuża biex jittratta pressjoni tad-demmm għolja

- f'pazjenti adulti li l-pressjoni tad-demmm tagħhom ma tkunx ikkontrollata biżżejjed b'amlodipine waħdu.
- f'pazjenti adulti li diġà jkunu qed jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati u li jixtiequ li minflokhom jieħdu l-istess dozi f'pillola waħda għall-konvenjenza

Jekk il-pressjoni tad-demmm għolja ma tkunx ittrattata, tista' tagħmel ħsara lill-vini jew lill-arterji f'diversi organi, u dan ipogħi lill-pazjenti f'riskju ta' avvenimenti serji bħal attakk tal-qalb, insufficjenza tal-qalb jew tal-kliewi, puplesija, jew li wieħed jagħma. Ġeneralment ma jkunx hemm sintomi ta' pressjoni tad-demmm għolja qabel ma ssir il-ħsara. Għalhekk huwa importanti li tkejjel il-pressjoni tad-demmm b'mod regolari biex tivverifika li qiegħda fil-medda normali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Twynsta

Tihux Twynsta

- jekk inti allergiku għal telmisartan jew amlodipine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku għal medicini oħra tat-tip dihydropyridine (tip wiehed ta' imblokkatur tal-kanali tal-calcium).
- jekk inti għandek aktar minn 3 xhur tqala. (Ikun aħjar ukoll li tevita Twynsta kmieni fit-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-Tqala.)
- jekk għandek problemi severi tal-fwied jew ostruzzjoni biljari (problemi fit-tnixxija tal-bila mill-fwied jew mill-marrara).
- jekk għandek tidjiq tal-valv aortiku tal-qalb (stenozi aortika) jew xokk kardjoġeniku (kondizzjoni fejn qalbek ma tkunx tista' tformi biżżejjed demm lill-gisem).
- jekk tbatu minn insufficjenza tal-qalb wara attakk tal-qalb.
- jekk għandek dijabete jew funzjoni tal-kliewi indebolita u qed tiġi ttrattat b'medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demm li fiha aliskiren.

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu Twynsta.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Twynsta jekk qed tbatu jew jekk fil-passat batejt minn kwalunkwe waħda mill-kondizzjonijiet jew mard li ġejjin:

- Mard tal-kliewi jew trapjant tal-kliewi.
- Tidjiq tal-kanali tad-demm lejn kilwa waħda jew lejn iż-żewġ kliewi (stenozi tal-arterji tal-kliewi).
- Mard tal-fwied.
- Problemi tal-qalb.
- Livelli għoljin ta' aldosterone (li jwasslu għal żamma ta' ilma u melh fil-gisem flimkien ma' zbilanċ ta' diversi minerali fid-demm).
- Pressjoni tad-demm baxxa, li x'aktarx isseħħ jekk tkun deidratat (telf eċċessiv ta' ilma mill-gisem) jew jekk ikollok nuqqas ta' melh minħabba terapija dijuretika ('pilloli tal-awrina'), dieta b'livelli baxxi ta' melh, dijarea, jew rimettar.
- Livelli għolja ta' potassium fid-demm tiegħek.
- Dijabete.
- Tidjiq tal-aorta (stenozi aortika).
- Ugiġh fis-sider assoċjat mal-qalb, li jseħħ ukoll meta tkun qed tistrieħ (l-ebda attività fiżika) jew meta tagħmel sforz minimu (anġina pectoris instabbli).
- Attakk tal-qalb matul l-aħħar erba' ġimgħat.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Twynsta:

- jekk qed tieħu kwalunkwe waħda mill-medicini li ġejjin li jintużaw biex jittrattaw pressjoni għolja tad-demm:
 - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
 - aliskiren.It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari. Ara wkoll "Tihux Twynsta".
- jekk inti anzjan(a) u d-doża tiegħek jeħtieġ li tiżdied.

F'każ li jkollok bżonn ta' operazzjoni jew loppju, għandek tgħid lit-tabib tiegħek li qed tieħu Twynsta.

Tfal u adolexxenti

Twynsta mhuwiex rakkomandat fit-tfal u fl-adolexxenti sal-età ta' 18-il sena.

Mediċini oħra u Twynsta

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jibdel id-doża ta' dawn il-mediċini l-oħrajn, jew jiehu prekawzjonijiet oħrajn. F'xi każijiet, jista' jkollok tieqaf tiehu waħda mill-mediċini. Dan japplika b'mod speċjali għall-mediċini elenkati hawn taħt:

- Mediċini li fihom il-lithium għat-trattament ta' xi tipi ta' depressjoni.
- Mediċini li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium fid-demm bħal sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, dijuretiċi li ma jneħħux il-potassium mill-gisem (ċerti 'pilloli tal-awrina').
- Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II.
- Inibituri ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestaturi "Tihux Twynsta" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").
- NSAIDs (mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi, eż. acetylsalicylic acid jew ibuprofen), eparina, immunosoppressivi (eż. cyclosporin jew tacrolimus), u l-antibijotiku trimethoprim.
- Rifampicin, erythromycin, clarithromycin (antibijotiċi).
- St. John's wort.
- Dantrolene (infużjoni għal anormalitajiet severi fit-temperatura tal-gisem).
- Mediċini li jintużaw biex ibiddu l-mod kif taħdem is-sistema immuni tiegħek (eż. sirolimus, temsirolimus u everolimus).
- Mediċini li jintużaw għall-HIV/AIDS (eż. ritonavir) jew għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali (eż. ketoconazole).
- Diltiazem (mediċina kardijaka).
- Simvastatin għat-trattament ta' livelli għoljin ta' kolesterol.
- Digoxin.

Bħal b'mediċini oħrajn li jbaħxu l-pressjoni tad-dem, l-effett ta' Twynsta jista' jitnaqqas meta tiehu NSAIDs (mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi, eż. acetylsalicylic acid jew ibuprofen) jew kortikosteroidi.

Twynsta jista' jżid l-effett li jbaħxi l-pressjoni tad-dem ta' mediċini oħra li jintużaw għat-trattament ta' pressjoni tad-dem għolja jew ta' mediċini li għandhom potenzjal li jbaħxu l-pressjoni tad-dem (eż. baclofen, amifostine, mediċini newrolettici jew antidepressanti).

Twynsta ma' ikel u xorb

Pressjoni tad-dem baxxa tista' tiġi aggravata permezz tal-alkoħol. Tista' tinnota dan bħala sturdament meta tqum bilwieqfa.

Il-meraq tal-grejpfrut u l-grejpfrut m'għandhomx jittiehdu meta tiehu Twynsta. Dan huwa minħabba li l-grejpfrut u l-meraq tal-grejpfrut jistgħu jwasslu għal żieda fil-livelli tas-sustanza attiva amlodipine fid-dem f'xi pazjenti, u jistgħu jżidu l-effett ta' Twynsta li jbaħxi l-pressjoni tad-dem.

Tqala u treddigh

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tiehu Twynsta qabel ma tohroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tiehu mediċina oħra minflok Twynsta. Twynsta mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed meta jkollok tqala ta' aktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Amlodipine intwera li jgħaddi fil-halib tas-sider f'ammonti żgħar.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Twynsta mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed ireddgħu, u t-tabib tiegħek jista' jagħżel trattament ieħor għalik jekk tixtieq tredda', speċjalment jekk it-tarbija tiegħek tkun tat-twelid, jew jekk tkun twieldet qabel iż-żmien.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi nies jista' jkollohom effetti sekondarji bħal hass hażin, ngħas, sturdament jew sensazzjoni li kollox qed idur bihom (mejt) meta jkunu qed jiġu ttrattati għal pressjoni tad-demmm għolja. Jekk ikollok dawn l-effetti sekondarji, m'għandekx issuq jew thaddem magni.

Twynsta fih sorbitol

Din il-medicina fiha 168.64 mg ta' sorbitol f'kull pillola.

Twynsta fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Twynsta

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda darba kuljum. Ipprova hu l-pillola fl-istess hin kuljum. Nehhi l-pillola Twynsta tiegħek mill-folja biss eżatt qabel ma teħodha.

Tista' tieħu Twynsta mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-pilloli għandhom jinbelgħu ma' ftit ilma jew ma' xi xarba oħra mhix alkoholika.

Jekk il-fwied tiegħek ma jkunx qed jaħdem kif suppost, id-doża tas-soltu m'għandhiex taqbeż pillola waħda ta' 40 mg/5 mg jew pillola waħda ta' 40 mg/10 mg kuljum.

Jekk tieħu Twynsta aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu pilloli żejda, ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar tiegħek, jew lill-eqreb dipartiment tal-emergenza ta' sptar immedjatament. Jista' jkollok pressjoni tad-demmm baxxa u rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb. Rata ta' taħbit tal-qalb bil-mod, sturdament, tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi li tinkludi insuffiċjenza tal-kliewi, pressjoni tad-demmm baxxa notevoli u fit-tul li tinkludi xokk u mewt kienu rrapportati wkoll.

Jekk tinsa tieħu Twynsta

Jekk tinsa tieħu doża, hu d-doża normalni tiegħek fil-jum ta' wara. **Tihux** doża doppja biex tpatti għal doži individwali li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Twynsta

Hu importanti li tieħu Twynsta kuljum sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek mod ieħor. Jekk thoss li l-effett ta' Twynsta huwa qawwi hafna jew dgħajjed wisq, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji jistghu jkun serji u jeh tiegu attenzjoni medika immedjata

Għandek tara lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

Sepsis (ta' spiss imsejha "avvelenament tad-demmm", hija infezzjoni severa tal-ġisem kollu b' deni qawwi u sensazzjoni wiehed huwa marid hafna), nefha mgħaġġla tal-ġilda u tal-mukuza (angjoedima); dawn l-effetti sekondarji huma rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000) iżda huma serji hafna u l-pazjenti għandhom jieqfu jieħdu l-medicina u jaraw lit-tabib tagħhom immedjatament. Jekk dawn l-effetti ma jġugx ittrattati, jistghu jkun fatali. Żieda fl-inċidenza ta' sepsis giet osservata b'telmisartan biss, madankollu ma tistax tiġi eskluza għal Twynsta.

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Sturdament, nefha fl-għekiesi (edima).

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Ngħas, emigranja, uġiġh ta' ras, tneimm jew tmewwit tal-idejn jew tas-saqajn, sensazzjoni li kollox qed idur bik (mejt), rata baxxa ta' taħbit tal-qalb, palpitazzjonijiet (tkun konxju tat-taħbit tal-qalb tiegħek), pressjoni tad-demmm baxxa, tistordi meta tqum bilwieqfa (pressjoni baxxa ortostatika), fwawar, sogħla, uġiġh fl-istonku (uġiġh ta' żaqq), dijarea, thossok imdardar (nawsja), ħakk, uġiġh fil-ġogi, buġhawwieġ fil-muskoli, uġiġh fil-muskoli, ma jkunx jista' jkollok erezzjoni, dgħufija, uġiġh fis-sider, gheja, nefha (edima), zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied.

Effetti sekondarji rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

Infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina, thossok imdejjaq (depressjoni), thossok ansjuż, ma tkunx tista' torqod, ħass ħażin, ħsara fin-nervituri tal-idejn jew tas-saqajn, tnaqqis fis-sens tal-mess, anormalitajiet fit-togħma, roġħda, rimettar, tkabbir tal-ħanek, skonfort fiż-żaqq, ħalq xott, ekżema (disturb fil-ġilda), ħmura tal-ġilda, raxx, uġiġh fid-dahar, uġiġh fir-riġlejn, tkun triq tagħmel l-awrina matul l-lejl, ma thossokx tajjeb (telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard), zieda fil-livelli ta' uric acid fid-demmm.

Effett sekondarju rari hafna (jistghu jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000)

Ċikatriċi progressiva tat-tessut tal-pulmun (mard tal-interstizju tal-pulmun [il-bičča l-kbira pnemonja tal-interstizju u pnemonja b' eosinofili eċċessivi]).

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu osservati bil-komponenti telmisartan jew amlodipine u jistghu jseħħu wkoll bi Twynsta:

Telmisartan

F'pazjenti li kienu qed jieħdu telmisartan waħdu, kienu rrapportati l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin:

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina, infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (eż. uġiġh fil-grizmejn, sinuses infjammati, riħ komuni), defiċjenza ta' ċelluli tad-demmm ħomor (anemija), livelli għolja ta' potassium fid-demmm, qtugħ ta' nifs, nefha fiż-żaqq, zieda fl-għaraq, ħsara fil-kliewi li tinkludi li l-kliewi ma jkunux jkunux jistghu jaħdmu li sseħħ għal għarrieda, zieda fil-livelli tal-krejinina.

Effetti sekondarji rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

Żieda f'ċerti ċelluli bojod tad-demmm (eosinofilja), għadd baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija), reazzjoni allergika (eż. raxx, ħakk, diffikultà biex tieħu n-nifs, tharħir, nefha tal-wiċċ jew pressjoni tad-demmm baxxa), livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm (f'pazjenti dijabetiċi), indeboliment fil-vista, rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb, stonku mqalleb, funzjoni anormali tal-fwied, horriqija (urtikarja), raxx ikkawżat mill-medicina, infjammazzjoni tat-tendini, marda tixbah lill-influenza (pereżempju uġiġh fil-muskoli, sensazzjoni ġenerali li ma thossokx tajjeb), tnaqqis fl-emoglobina (proteina tad-demmm), zieda fil-livelli tal-creatinine phosphokinase fid-demmm.

Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' funzjoni anormali tal-fwied u disturb tal-fwied minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'telmisartan, sehhew f'pazjenti Ġappuniżi. Hemm aktar ċans li pazjenti Ġappuniżi jkollhom dan l-effett sekondarju.

Amlodipine

F'pazjenti li kienu qed jieħdu amlodipine waħdu, kienu rrapportati l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Bidla fl-ippurgar, dijarea, stitikezza, disturbi fil-vista, vista doppja, nefha fl-ghaksa.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Tibdil fil-burdata, indeboliment fil-vista, tisfir fil-widnejn, qtugħ ta' nifs, għatis/immieher inixxi, telf ta' xagħar, tbenġil u ħruġ ta' demm mhux tas-soltu (ħsara fiċ-ċelluli tad-demm ħomor), tibdil fil-kulur tal-ġilda, żieda fl-gharaq, diffikultà biex tagħmel l-awrina, żieda fil-ħtieġa li tagħmel l-awrina speċjalment bil-lejl, tkabbir tas-sider fl-irġiel, uġiġħ, żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż.

Effetti sekondarji rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

Konfużjoni.

Effetti sekondarji rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000)

Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm bojod (lewkopenija), għadd baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija), reazzjoni allergika (eż. raxx, ħakk, diffikultà biex tieħu n-nifs, tharħir, nefha tal-wiċċ jew pressjoni tad-demm baxxa), zokkor eċċessiv fid-demm, kontrazzjonijiet jew movimenti bl-iskossi li ma jistgħux jiġu kkontrollati, attakk ta' qalb, taħbit irregolari tal-qalb, infjammazzjoni tal-kanali tad-demm, frixa infjammata, infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku (gastrite), infjammazzjoni tal-fwied, sfurija tal-ġilda (suffejra), żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied flimkien ma' suffejra, nefha mgħaġġla tal-ġilda u tal-mukuża (anġjoedima), reazzjonijiet severi tal-ġilda, horriqija (urtikarja), reazzjonijiet allergiċi severi b'eruzzjonijiet ta' nfafet tal-ġilda u tal-membrani mukużi (dermatite bil-qxur, Sindrome ta' Stevens-Johnson), żieda fis-sensittività tal-ġilda għax-xemx, żieda fit-tensjoni tal-muskoli.

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)

Reazzjonijiet allergiċi severi b'eruzzjonijiet ta' nfafet tal-ġilda u tal-membrani mukużi (nekrolisi tossika tal-epidermide).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Twynsta

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u l-folja wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-medicina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Neħhi l-pillola Twynsta tiegħek mill-folja biss eżatt qabel ma teħodha.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Twynsta

- Is-sustanzi attivi huma telmisartan u amlodipine.
Kull pillola fiha 40 mg ta' telmisartan u 5 mg ta' amlodipine (bhala amlodipine besilate).
- Is-sustanzi l-oħra huma colloidal anhydrous silica, brilliant blue FCF (E133), ferric oxide iswed (E172), ferric oxide iswed (E172), magnesium stearate, maize starch, meglumine, microcrystalline cellulose, povidone K25, pregelatinised starch ippreparat minn maize starch, sodium hydroxide (ara sezzjoni 2), sorbitol (E420) (ara sezzjoni 2).

Kif jidher Twynsta u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Twynsta 40 mg/5 mg huma blu u bojod, b'forma ovali, b'żewġ saffi, b'tul ta' madwar 14-il mm, imnaqqxa bil-kodiċi tal-prodott A1 u l-logo tal-kumpanija fuq is-saff l-abjad.

Twynsta huwa disponibbli f'kaxxa li tintewa li fiha 14, 28, 56, 98 pillola f'folji tal-aluminju/aluminju jew li fiha 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) pillola f'folji perforati tal-aluminju/aluminju b'dożi uniċi.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent
Twynsta 40 mg/10 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Twynsta u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Twynsta
3. Kif għandek tieħu Twynsta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Twynsta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Twynsta u għalxiex jintuża

Il-pilloli Twynsta fihom żewġ sustanzi attivi msejha telmisartan u amlodipine. Dawn iż-żewġ sustanzi jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni tad-demem għolja tiegħek:

- Telmisartan jagħmel parti minn grupp ta' mediċini li jissejhu "antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II". Angiotensin II hija sustanza magħmula fil-ġisem li tikkawża li l-kanali tad-demem jidjieu, u b'hekk tiżdied il-pressjoni tad-demem. Telmisartan jaħdem billi jimblokka l-effett ta' angiotensin II.
- Amlodipine jagħmel parti minn grupp ta' mediċini li jissejhu "imblokkaturi tal-kanali tal-calcium". Amlodipine ma jhallix il-calcium jidhol ġol-ħajt ta' kanali tad-demem, u dan iwaqqaf il-kanali tad-demem milli jidjieu.

Dan ifisser li dawn iż-żewġ sustanzi attivi jaħdmu flimkien biex jgħinu jwaqqfu lill-kanali tad-demem tad-demem tiegħek milli jidjieu. B'riżultat ta' dan, il-kanali tad-demem jinfethu u l-pressjoni tad-demem titbaxxa.

Twynsta jintuża biex jittratta pressjoni tad-demem għolja

- f'pazjenti adulti li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata biżżejjed b'amlodipine waħdu.
- f'pazjenti adulti li diġà jkunu qed jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati u li jixtiequ li minflokhom jieħdu l-istess dozi f'pillola waħda għall-konvenjenza

Jekk il-pressjoni tad-demem għolja ma tkunx ittrattata, tista' tagħmel ħsara lill-vini jew lill-arterji f'diversi organi, u dan ipogħi lill-pazjenti f'riskju ta' avvenimenti serji bħal attakk tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb jew tal-kliwi, puplesija, jew li wieħed jagħma. Ġeneralment ma jkunx hemm sintomi ta' pressjoni tad-demem għolja qabel ma ssir il-ħsara. Għalhekk huwa importanti li tkejjel il-pressjoni tad-demem b'mod regolari biex tivverifika li qiegħda fil-medda normali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Twynsta

Tihux Twynsta

- jekk inti allergiku għal telmisartan jew amlodipine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku għal medicini oħra tat-tip dihydropyridine (tip wiehed ta' imblokkatur tal-kanali tal-calcium).
- jekk inti għandek aktar minn 3 xhur tqala. (Ikun aħjar ukoll li tevita Twynsta kmieni fit-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-Tqala.)
- jekk għandek problemi severi tal-fwied jew ostruzzjoni biljari (problemi fit-tnixxija tal-bila mill-fwied jew mill-marrara).
- jekk għandek tidjiq tal-valv aortiku tal-qalb (stenozi aortika) jew xokk kardjoġeniku (kondizzjoni fejn qalbek ma tkunx tista' tformi biżżejjed demm lill-gisem).
- jekk tbatu minn insufficjenza tal-qalb wara attack tal-qalb.
- jekk għandek dijabete jew funzjoni tal-kliewi indebolita u qed tiġi ttrattat b'medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demm li fiha aliskiren.

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu Twynsta.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Twynsta jekk qed tbatu jew jekk fil-passat batejt minn kwalunkwe waħda mill-kondizzjonijiet jew mard li ġejjin:

- Mard tal-kliewi jew trapjant tal-kliewi.
- Tidjiq tal-kanali tad-demm lejn kilwa waħda jew lejn iż-żewġ kliewi (stenozi tal-arterji tal-kliewi).
- Mard tal-fwied.
- Problemi tal-qalb.
- Livelli għoljin ta' aldosterone (li jwasslu għal żamma ta' ilma u melh fil-gisem flimkien ma' zbilanċ ta' diversi minerali fid-demm).
- Pressjoni tad-demm baxxa, li x'aktarx isseħħ jekk tkun deidratat (telf eċċessiv ta' ilma mill-gisem) jew jekk ikollok nuqqas ta' melh minħabba terapija diuretika ('pilloli tal-awrina'), dieta b'livelli baxxi ta' melh, dijarea, jew rimettar.
- Livelli għolja ta' potassium fid-demm tiegħek.
- Dijabete.
- Tidjiq tal-aorta (stenozi aortika).
- Ugiġh fis-sider assoċjat mal-qalb, li jseħħ ukoll meta tkun qed tistrieħ (l-ebda attività fiżika) jew meta tagħmel sforz minimu (anġina pectoris instabbli).
- Attack tal-qalb matul l-aħħar erba' ġimgħat.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Twynsta:

- jekk qed tieħu kwalunkwe waħda mill-medicini li ġejjin li jintużaw biex jittrattaw pressjoni għolja tad-demm:
 - inibitor ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
 - aliskiren.It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari. Ara wkoll "Tihux Twynsta".
- jekk inti anzjan(a) u d-doża tiegħek jeħtieġ li tiżdied.

F'każ li jkollok bżonn ta' operazzjoni jew loppju, għandek tgħid lit-tabib tiegħek li qed tieħu Twynsta.

Tfal u adolexxenti

Twynsta mhuwiex rakkomandat fit-tfal u fl-adolexxenti sal-età ta' 18-il sena.

Mediċini oħra u Twynsta

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jibdel id-doża ta' dawn il-mediċini l-oħrajn, jew jieħu prekawzjonijiet oħrajn. F'xi każijiet, jista' jkollok tieqaf tieħu waħda mill-mediċini. Dan japplika b'mod speċjali għall-mediċini elenkati hawn taħt:

- Mediċini li fihom il-lithium għat-trattament ta' xi tipi ta' depressjoni.
- Mediċini li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium fid-demm bħal sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, dijuretiċi li ma jneħħux il-potassium mill-ġisem (ċerti 'pilloli tal-awrina').
- Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II.
- Inibituri ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestaturi "Tieħu Twynsta" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").
- NSAIDs (mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi, eż. acetylsalicylic acid jew ibuprofen), eparina, immunosoppressivi (eż. cyclosporin jew tacrolimus), u l-antibijotiku trimethoprim.
- Rifampicin, erythromycin, clarithromycin (antibijotiċi).
- St. John's wort.
- Dantrolene (infużjoni għal anormalitajiet severi fit-temperatura tal-ġisem).
- Mediċini li jintużaw biex ibiddu l-mod kif taħdem is-sistema immuni tiegħek (eż. sirolimus, temsirolimus u everolimus).
- Mediċini li jintużaw għall-HIV/AIDS (eż. ritonavir) jew għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali (eż. ketoconazole).
- Diltiazem (mediċina kardijaka).
- Simvastatin għat-trattament ta' livelli għoljin ta' kolesterol.
- Digoxin.

Bħal b'mediċini oħrajn li jbaħxu l-pressjoni tad-demm, l-effett ta' Twynsta jista' jitnaqqas meta tieħu NSAIDs (mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi, eż. acetylsalicylic acid jew ibuprofen) jew kortikosteroidi.

Twynsta jista' jżid l-effett li jbaħxi l-pressjoni tad-demm ta' mediċini oħra li jintużaw għat-trattament ta' pressjoni tad-demm għolja jew ta' mediċini li għandhom potenzjal li jbaħxu l-pressjoni tad-demm (eż. baclofen, amifostine, mediċini newrolettici jew antidepressanti).

Twynsta ma' ikel u xorb

Pressjoni tad-demm baxxa tista' tiġi aggravata permezz tal-alkoħol. Tista' tinnota dan bħala sturdament meta tqum bilwieqfa.

Il-meraq tal-grejpfrut u l-grejpfrut m'għandhomx jittieħdu meta tieħu Twynsta. Dan huwa minħabba li l-grejpfrut u l-meraq tal-grejpfrut jistgħu jwasslu għal żieda fil-livelli tas-sustanza attiva amlodipine fid-demm f'xi pazjenti, u jistgħu jżidu l-effett ta' Twynsta li jbaħxi l-pressjoni tad-demm.

Tqala u treddigh

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tieħu Twynsta qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tieħu mediċina oħra minflok Twynsta. Twynsta mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittieħed meta jkollok tqala ta' aktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Amlodipine intwera li jgħaddi fil-halib tas-sider f'ammonti żgħar.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Twynsta mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed iredgħu, u t-tabib tiegħek jista' jagħżel trattament ieħor għalik jekk tixtieq tredda', speċjalment jekk it-tarbija tiegħek tkun tat-twelid, jew jekk tkun twieldet qabel iż-żmien.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi nies jista' jkollohom effetti sekondarji bħal hass hażin, ngħas, sturdament jew sensazzjoni li kollox qed idur bihom (mejt) meta jkunu qed jiġu ttrattati għal pressjoni tad-demmm għolja. Jekk ikollok dawn l-effetti sekondarji, m'għandekx issuq jew thaddem magni.

Twynsta fih sorbitol

Din il-medicina fiha 168.64 mg ta' sorbitol f'kull pillola.

Twynsta fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Twynsta

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda darba kuljum. Ipprova ħu l-pillola fl-istess ħin kuljum. Nehħi l-pillola Twynsta tiegħek mill-folja biss eżatt qabel ma teħodha.

Tista' tieħu Twynsta mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-pilloli għandhom jinbelgħu ma' ftit ilma jew ma' xi xarba oħra mhix alkoholika.

Jekk il-fwied tiegħek ma jkunx qed jaħdem kif suppost, id-doża tas-soltu m'għandhiex taqbeż pillola waħda ta' 40 mg/5 mg jew pillola waħda ta' 40 mg/10 mg kuljum.

Jekk tieħu Twynsta aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu pilloli żejda, ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar tiegħek, jew lill-eqreb dipartiment tal-emergenza ta' sptar immedjatament. Jista' jkollok pressjoni tad-demmm baxxa u rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb. Rata ta' taħbit tal-qalb bil-mod, sturdament, tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi li tinkludi insuffiċjenza tal-kliewi, pressjoni tad-demmm baxxa notevoli u fit-tul li tinkludi xokk u mewt kienu rrapportati wkoll.

Jekk tinsa tieħu Twynsta

Jekk tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar u mbaġħad kompli bħas-soltu. Jekk ma tiħux il-pillola tiegħek f'jum wieħed, ħu d-doża normali tiegħek fil-jum ta' wara. **Tiħux** doża doppja biex tpatti għal doži individwali li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Twynsta

Hu importanti li tieħu Twynsta kuljum sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek mod ieħor. Jekk thoss li l-effett ta' Twynsta huwa qawwi ħafna jew dgħajjef wisq, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji jistghu jkun serji u jeh tiegu attenzjoni medika immedjata

Għandek tara lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

Sepsis (ta' spiss imsejha "avvelenament tad-demmm", hija infezzjoni severa tal-ġisem kollu b' deni qawwi u sensazzjoni wieħed huwa marid hafna), nefha mgħaġġla tal-ġilda u tal-mukuza (angjoedima); dawn l-effetti sekondarji huma rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000) iżda huma serji hafna u l-pazjenti għandhom jieqfu jiehdu l-medicina u jaraw lit-tabib tagħhom immedjatament. Jekk dawn l-effetti ma jigux ittrattati, jistghu jkun fatali. Żieda fl-inċidenza ta' sepsis giet osservata b'telmisartan biss, madankollu ma tistax tiġi eskluza għal Twynsta.

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Sturdament, nefha fl-għekiesi (edima).

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Ngħas, emigranja, uġiġħ ta' ras, tnevmim jew tmewwit tal-idejn jew tas-saqajn, sensazzjoni li kollox qed idur bik (mejt), rata baxxa ta' taħbit tal-qalb, palpitazzjonijiet (tkun konxju tat-taħbit tal-qalb tiegħek), pressjoni tad-demmm baxxa, tistordi meta tqum bilwieqfa (pressjoni baxxa ortostatika), fwawar, sogħla, uġiġħ fl-istonku (uġiġħ ta' żaqq), dijarea, thossok imdardar (nawsja), ħakk, uġiġħ fil-ġogi, bugħawwieġ fil-muskoli, uġiġħ fil-muskoli, ma jkunx jista' jkollok erezzjoni, dgħufija, uġiġħ fis-sider, gheja, nefha (edima), zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied.

Effetti sekondarji rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

Infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina, thossok imdejjaq (depressjoni), thossok ansjuż, ma tkunx tista' torqod, ħass ħażin, ħsara fin-nervituri tal-idejn jew tas-saqajn, tnaqqis fis-sens tal-mess, anormalitajiet fit-togħma, roġħda, rimettar, tkabbir tal-ħanek, skonfort fiż-żaqq, ħalq xott, ekżema (disturb fil-ġilda), ħmura tal-ġilda, raxx, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fir-riġlejn, tkun triq tagħmel l-awrina matul l-lejl, ma thossokx tajjeb (telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard), zieda fil-livelli ta' uric acid fid-demmm.

Effett sekondarju rari hafna (jistghu jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000)

Ċikatriċi progressiva tat-tessut tal-pulmun (mard tal-interstizju tal-pulmun [il-bičča l-kbira pnemonja tal-interstizju u pnemonja b' eosinofili eċċessivi]).

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu osservati bil-komponenti telmisartan jew amlodipine u jistghu jsehħu wkoll bi Twynsta:

Telmisartan

F'pazjenti li kienu qed jieħdu telmisartan waħdu, kienu rrapportati l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin:

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina, infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (eż. uġiġħ fil-grizmejn, sinuses infjammati, riħ komuni), defiċjenza ta' ċelluli tad-demmm ħomor (anemija), livelli għolja ta' potassium fid-demmm, qtugħ ta' nifs, nefha fiż-żaqq, zieda fl-għaraq, ħsara fil-kliewi li tinkludi li l-kliewi ma jkunux jkunux jistghu jaħdmu li ssehħ għal għarrieda, zieda fil-livelli tal-krejinina.

Effetti sekondarji rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

Żieda f'ċerti ċelluli bojod tad-demmm (eosinofilja), għadd baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija), reazzjoni allergika (eż. raxx, ħakk, diffikultà biex tieħu n-nifs, tharħir, nefha tal-wiċċ jew pressjoni tad-demmm baxxa), livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm (f'pazjenti dijabetiċi), indeboliment fil-vista, rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb, stonku mqalleb, funzjoni anormali tal-fwied, horriqija (urtikarja), raxx ikkawżat mill-medicina, infjammazzjoni tat-tendini, marda tixbah lill-influenza (pereżempju uġiġħ fil-muskoli, sensazzjoni ġenerali li ma thossokx tajjeb), tnaqqis fl-emoglobina (proteina tad-demmm), zieda fil-livelli tal-creatinine phosphokinase fid-demmm.

Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' funzjoni anormali tal-fwied u disturb tal-fwied minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'telmisartan, sehhew f'pazjenti Ġappuniżi. Hemm aktar ċans li pazjenti Ġappuniżi jkollhom dan l-effett sekondarju.

Amlodipine

F'pazjenti li kienu qed jieħdu amlodipine waħdu, kienu rrapportati l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Bidla fl-ippurgar, dijarea, stitikezza, disturbi fil-vista, vista doppja, nefha fl-ġhaksa.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Tibdil fil-burdata, indeboliment fil-vista, tisfir fil-widnejn, qtugħ ta' nifs, għatis/immieher inixxi, telf ta' xagħar, tbenġil u ħruġ ta' demm mhux tas-soltu (ħsara fiċ-ċelluli tad-demm ħomor), tibdil fil-kulur tal-ġilda, żieda fl-ġharaq, diffikultà biex tagħmel l-awrina, żieda fil-ħtieġa li tagħmel l-awrina speċjalment bil-lejl, tkabbir tas-sider fl-irġiel, uġiġħ, żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż.

Effetti sekondarji rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

Konfużjoni.

Effetti sekondarji rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000)

Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm bojod (lewkopenija), għadd baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija), reazzjoni allergika (eż. raxx, ħakk, diffikultà biex tieħu n-nifs, tharħir, nefha tal-wiċċ jew pressjoni tad-demm baxxa), zokkor eċċessiv fid-demm, kontrazzjonijiet jew movimenti bl-iskossi li ma jistgħux jiġu kkontrollati, attakk ta' qalb, taħbit irregolari tal-qalb, infjammazzjoni tal-kanali tad-demm, frixa infjammata, infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku (gastrite), infjammazzjoni tal-fwied, sfurija tal-ġilda (suffejra), żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied flimkien ma' suffejra, nefha mgħaġġla tal-ġilda u tal-mukuża (anġjoedima), reazzjonijiet severi tal-ġilda, horriqija (urtikarja), reazzjonijiet allergiċi severi b'eruzzjonijiet ta' nfafet tal-ġilda u tal-membrani mukużi (dermatite bil-qxur, Sindrome ta' Stevens-Johnson), żieda fis-sensittività tal-ġilda għax-xemx, żieda fit-tensjoni tal-muskoli.

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)

Reazzjonijiet allergiċi severi b'eruzzjonijiet ta' nfafet tal-ġilda u tal-membrani mukużi (nekrolisi tossika tal-epidermide).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Twynsta

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u l-folja wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-medicina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Neħhi l-pillola Twynsta tiegħek mill-folja biss eżatt qabel ma teħodha.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fiha Twynsta

- Is-sustanzi attivi huma telmisartan u amlodipine.
Kull pillola fiha 40 mg ta' telmisartan u 10 mg ta' amlodipine (bhala amlodipine besilate).
- Is-sustanzi l-oħra huma colloidal anhydrous silica, brilliant blue FCF (E133), ferric oxide iswed (E172), ferric oxide iswed (E172), magnesium stearate, maize starch, meglumine, microcrystalline cellulose, povidone K25, pregelatinised starch ippreparat minn maize starch, sodium hydroxide (ara sezzjoni 2), sorbitol (E420) (ara sezzjoni 2).

Kif jidher Twynsta u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Twynsta 40 mg/10 mg huma blu u bojod, b'forma ovali, b'żewġ saffi, b'tul ta' madwar 14-il mm, imnaqqxa bil-kodiċi tal-prodott A2 u l-logo tal-kumpanija fuq is-saff l-abjad.

Twynsta huwa disponibbli f'kaxxa li tintewa li fiha 14, 28, 56, 98 pillola f'folji tal-aluminju/aluminju jew li fiha 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) pillola f'folji perforati tal-aluminju/aluminju b'dożi uniċi.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent
Twynsta 80 mg/5 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Twynsta u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Twynsta
3. Kif għandek tieħu Twynsta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Twynsta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Twynsta u għalxiex jintuża

Il-pilloli Twynsta fihom żewġ sustanzi attivi msejha telmisartan u amlodipine. Dawn iż-żewġ sustanzi jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni tad-demmm għolja tiegħek:

- Telmisartan jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejhu "antagonisti tar-ricetturi ta' angiotensin II". Angiotensin II hija sustanza magħmula fil-ġisem li tikkawża li l-kanali tad-demmm jidjieu, u b'hekk tizdied il-pressjoni tad-demmm. Telmisartan jaħdem billi jimblokka l-effett ta' angiotensin II.
- Amlodipine jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejhu "imblokkaturi tal-kanali tal-calcium". Amlodipine ma jhallix il-calcium jidhol ġol-ħajt ta' kanali tad-demmm, u dan iwaqqaf il-kanali tad-demmm milli jidjieu.

Dan ifisser li dawn iż-żewġ sustanzi attivi jaħdmu flimkien biex jgħinu jwaqqfu lill-kanali tad-demmm tad-demmm tiegħek milli jidjieu. B'risultat ta' dan, il-kanali tad-demmm jinfethu u l-pressjoni tad-demmm titbaxxa.

Twynsta jintuża biex jittratta pressjoni tad-demmm għolja

- f'pazjenti adulti li l-pressjoni tad-demmm tagħhom ma tkunx ikkontrollata biżżejjed b'amlodipine waħdu.
- f'pazjenti adulti li diġà jkunu qed jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati u li jixtiequ li minflokhom jieħdu l-istess dozi f'pillola waħda għall-konvenjenza

Jekk il-pressjoni tad-demmm għolja ma tkunx ittrattata, tista' tagħmel ħsara lill-vini jew lill-arterji f'diversi organi, u dan ipogħi lill-pazjenti f'riskju ta' avvenimenti serji bħal attakk tal-qalb, insufficjenza tal-qalb jew tal-kliwi, puplesija, jew li wieħed jagħma. Ġeneralment ma jkunx hemm sintomi ta' pressjoni tad-demmm għolja qabel ma ssir il-ħsara. Għalhekk huwa importanti li tkejjel il-pressjoni tad-demmm b'mod regolari biex tivverifika li qiegħda fil-medda normali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Twynsta

Tihux Twynsta

- jekk inti allergiku għal telmisartan jew amlodipine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku għal medicini oħra tat-tip dihydropyridine (tip wiehed ta' imblokkatur tal-kanali tal-calcium).
- jekk inti għandek aktar minn 3 xhur tqala. (Ikun aħjar ukoll li tevita Twynsta kmieni fit-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-Tqala.)
- jekk għandek problemi severi tal-fwied jew ostruzzjoni biljari (problemi fit-tnixxija tal-bila mill-fwied jew mill-marrara).
- jekk għandek tidjiq tal-valv aortiku tal-qalb (stenozi aortika) jew xokk kardjoġeniku (kondizzjoni fejn qalbek ma tkunx tista' tformi biżżejjed demm lill-gisem).
- jekk tbatu minn insufficjenza tal-qalb wara attack tal-qalb.
- jekk għandek dijabete jew funzjoni tal-kliewi indebolita u qed tiġi ttrattat b'medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demm li fiha aliskiren.

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu Twynsta.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Twynsta jekk qed tbatu jew jekk fil-passat batejt minn kwalunkwe waħda mill-kondizzjonijiet jew mard li ġejjin:

- Mard tal-kliewi jew trapjant tal-kliewi.
- Tidjiq tal-kanali tad-demm lejn kilwa waħda jew lejn iż-żewġ kliewi (stenozi tal-arterji tal-kliewi).
- Mard tal-fwied.
- Problemi tal-qalb.
- Livelli għoljin ta' aldosterone (li jwasslu għal żamma ta' ilma u melh fil-gisem flimkien ma' zbilanċ ta' diversi minerali fid-demm).
- Pressjoni tad-demm baxxa, li x'aktarx isseħħ jekk tkun deidratat (telf eċċessiv ta' ilma mill-gisem) jew jekk ikollok nuqqas ta' melh minħabba terapija diuretika ('pilloli tal-awrina'), dieta b'livelli baxxi ta' melh, dijarea, jew rimettar.
- Livelli għolja ta' potassium fid-demm tiegħek.
- Dijabete.
- Tidjiq tal-aorta (stenozi aortika).
- Ugiġħ fis-sider assoċjat mal-qalb, li jseħħ ukoll meta tkun qed tistrieħ (l-ebda attività fiżika) jew meta tagħmel sforz minimu (anġina pectoris instabbli).
- Attack tal-qalb matul l-aħħar erba' ġimgħat.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Twynsta:

- jekk qed tieħu kwalunkwe waħda mill-medicini li ġejjin li jintużaw biex jittrattaw pressjoni għolja tad-demm:
 - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
 - aliskiren.It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari. Ara wkoll "Tihux Twynsta".
- jekk inti anzjan(a) u d-doża tiegħek jeħtieġ li tiżdied.

F'każ li jkollok bżonn ta' operazzjoni jew loppju, għandek tgħid lit-tabib tiegħek li qed tieħu Twynsta.

Tfal u adolexxenti

Twynsta mhuwiex rakkomandat fit-tfal u fl-adolexxenti sal-età ta' 18-il sena.

Mediċini oħra u Twynsta

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jibdel id-doża ta' dawn il-mediċini l-oħrajn, jew jieħu prekawzjonijiet oħrajn. F'xi każijiet, jista' jkollok tieqaf tieħu waħda mill-mediċini. Dan japplika b'mod speċjali għall-mediċini elenkati hawn taħt:

- Mediċini li fihom il-lithium għat-trattament ta' xi tipi ta' depressjoni.
- Mediċini li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium fid-demm bħal sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, dijuretiċi li ma jneħħux il-potassium mill-ġisem (ċerti 'pilloli tal-awrina').
- Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II.
- Inibituri ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestaturi "Tieħu Twynsta" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").
- NSAIDs (mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi, eż. acetylsalicylic acid jew ibuprofen), eparina, immunosoppressivi (eż. cyclosporin jew tacrolimus), u l-antibijotiku trimethoprim.
- Rifampicin, erythromycin, clarithromycin (antibijotiċi).
- St. John's wort.
- Dantrolene (infużjoni għal anormalitajiet severi fit-temperatura tal-ġisem).
- Mediċini li jintużaw biex ibiddu l-mod kif taħdem is-sistema immuni tiegħek (eż. sirolimus, temsirolimus u everolimus).
- Mediċini li jintużaw għall-HIV/AIDS (eż. ritonavir) jew għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali (eż. ketoconazole).
- Diltiazem (mediċina kardijaka).
- Simvastatin għat-trattament ta' livelli għoljin ta' kolesterol.
- Digoxin.

Bħal b'mediċini oħrajn li jbaħxu l-pressjoni tad-demm, l-effett ta' Twynsta jista' jitnaqqas meta tieħu NSAIDs (mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi, eż. acetylsalicylic acid jew ibuprofen) jew kortikosteroidi.

Twynsta jista' jżid l-effett li jbaħxi l-pressjoni tad-demm ta' mediċini oħra li jintużaw għat-trattament ta' pressjoni tad-demm għolja jew ta' mediċini li għandhom potenzjal li jbaħxu l-pressjoni tad-demm (eż. baclofen, amifostine, mediċini newrolettici jew antidepressanti).

Twynsta ma' ikel u xorb

Pressjoni tad-demm baxxa tista' tiġi aggravata permezz tal-alkoħol. Tista' tinnota dan bħala sturdament meta tqum bilwieqfa.

Il-meraq tal-grejpfrut u l-grejpfrut m'għandhomx jittieħdu meta tieħu Twynsta. Dan huwa minħabba li l-grejpfrut u l-meraq tal-grejpfrut jistgħu jwasslu għal żieda fil-livelli tas-sustanza attiva amlodipine fid-demm f'xi pazjenti, u jistgħu jżidu l-effett ta' Twynsta li jbaħxi l-pressjoni tad-demm.

Tqala u treddigh

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tieħu Twynsta qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tieħu mediċina oħra minflok Twynsta. Twynsta mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittieħed meta jkollok tqala ta' aktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Amlodipine intwera li jgħaddi fil-ħalib tas-sider f'ammonti żgħar.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Twynsta mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed ireddgħu, u t-tabib tiegħek jista' jagħżel trattament ieħor għalik jekk tixtieq tredda', speċjalment jekk it-tarbija tiegħek tkun tat-twelid, jew jekk tkun twieldet qabel iż-żmien.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi nies jista' jkollohom effetti sekondarji bħal hażin, ngħas, sturdament jew sensazzjoni li kollox qed idur bihom (mejt) meta jkunu qed jiġu ttrattati għal pressjoni tad-demmi għolja. Jekk ikollok dawn l-effetti sekondarji, m'għandekx issuq jew thaddem magni.

Twynsta fih sorbitol

Din il-mediċina fiha 337.28 mg ta' sorbitol f'kull pillola.

Sorbitol huwa sors ta' fructose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi tip ta' zokkor, jew jekk ġejt iddijanostikat b'intolleranza ereditarja għall-fructose (HFI, *hereditary fructose intolerance*), disturb ġenetiku rari fejn persuna ma tistax tkisser il-fructose, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti tieħu jew tingħata din il-mediċina.

Twynsta fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Twynsta

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda darba kuljum. Ipprova hu l-pillola fl-istess hin kuljum. Nehħi l-pillola Twynsta tiegħek mill-folja biss eżatt qabel ma tehodha.

Tista' tieħu Twynsta mal-ikel jew fuq stonku vojti. Il-pilloli għandhom jinbelgħu ma' ftit ilma jew ma' xi xarba oħra mhix alkoħolika.

Jekk il-fwied tiegħek ma jkunx qed jaħdem kif suppost, id-doża tas-soltu m'għandhiex taqbeż pillola waħda ta' 40 mg/5 mg jew pillola waħda ta' 40 mg/10 mg kuljum.

Jekk tieħu Twynsta aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu pilloli żejda, ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar tiegħek, jew lill-eqreb dipartiment tal-emergenza ta' sptar immedjatament. Jista' jkollok pressjoni tad-demmi baxxa u rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb. Rata ta' taħbit tal-qalb bil-mod, sturdament, tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi li tinkludi insuffiċjenza tal-kliewi, pressjoni tad-demmi baxxa notevoli u fit-tul li tinkludi xokk u mewt kienu rrapportati wkoll.

Jekk tinsa tieħu Twynsta

Jekk tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar u mbagħad kompli bħas-soltu. Jekk ma tiħux il-pillola tiegħek f'jum wiehed, hu d-doża normali tiegħek fil-jum ta' wara. **Tiħux** doża doppja biex tpatti għal doži individwali li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Twynsta

Hu importanti li tieħu Twynsta kuljum sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek mod ieħor. Jekk thoss li l-effett ta' Twynsta huwa qawwi ħafna jew dgħajjef wisq, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekundarji jistgħu jkunu serji u jehtieġu attenzjoni medika immedjata

Għandek tara lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi li ġejjin:

Sepsis (ta' spiss imsejha "avvelenament tad-demmm", hija infezzjoni severa tal-ġisem kollu b'deni qawwi u sensazzjoni wieħed huwa marid hafna), nefha mgħaġġla tal-ġilda u tal-mukuża (angjoedima); dawn l-effetti sekundarji huma rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000) iżda huma serji hafna u l-pazjenti għandhom jieqfu jieħdu l-mediċina u jaraw lit-tabib tagħhom immedjatament. Jekk dawn l-effetti ma jiġux ittrattati, jistgħu jkunu fatali. Żieda fl-incidenza ta' sepsis giet osservata b'telmisartan biss, madankollu ma tistax tiġi eskluża għal Twynsta.

Effetti sekundarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Sturdament, nefha fl-għekiesi (edima).

Effetti sekundarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Ngħas, emigranja, uġiġħ ta' ras, tnemmim jew tmewwit tal-idejn jew tas-saqajn, sensazzjoni li kollox qed idur bik (mejt), rata baxxa ta' taħbit tal-qalb, palpitazzjonijiet (tkun konxju tat-taħbit tal-qalb tiegħek), pressjoni tad-demmm baxxa, tistordi meta tqum bilwieqfa (pressjoni baxxa ortostatika), fwawar, sogħla, uġiġħ fl-istonku (uġiġħ ta' żaqq), dijarea, thossok imdardar (nawsja), ħakk, uġiġħ fil-ġogi, buġhawwieġ fil-muskoli, uġiġħ fil-muskoli, ma jkunx jista' jkollok erezzjoni, dgħufija, uġiġħ fis-sider, għeja, nefha (edima), zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied.

Effetti sekundarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

Infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina, thossok imdejjaq (depressjoni), thossok ansjuż, ma tkunx tista' torqod, hass ħazin, ħsara fin-nervituri tal-idejn jew tas-saqajn, tnaqqis fis-sens tal-mess, anormalitajiet fit-togħma, rogħda, rimettar, tkabbir tal-ħanek, skonfort fiż-żaqq, ħalq xott, ekżema (disturb fil-ġilda), ħmura tal-ġilda, raxx, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fir-riglejn, tkun triq tagħmel l-awrina matul l-lejl, ma thossokx tajjeb (telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard), zieda fil-livelli ta' uric acid fid-demmm.

Effett sekundarju rari hafna (jistgħu jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000)

Ċikatriċi progressiva tat-tessut tal-pulmun (mard tal-interstizju tal-pulmun [il-biċċa l-kbira pnewmonja tal-interstizju u pnewmonja b'eosinofili eċċessivi]).

L-effetti sekundarji li ġejjin kienu osservati bil-komponenti telmisartan jew amlodipine u jistgħu jseħħu wkoll bi Twynsta:

Telmisartan

F'pazjenti li kienu qed jieħdu telmisartan waħdu, kienu rrapportati l-effetti sekundarji addizzjonali li ġejjin:

Effetti sekundarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina, infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (eż. uġiġħ fil-grizmejn, sinuses infjammati, rih komuni), defiċjenza ta' ċelluli tad-demmm homor (anemija), livelli għolja ta' potassium fid-demmm, qtuġħ ta' nifs, nefha fiż-żaqq, zieda fl-għaraq, ħsara fil-kliewi li tinkludi li l-kliewi ma jkunux jkunux jistgħu jaħdmu li sseħħ għal għarrieda, zieda fil-livelli tal-krejatina.

Effetti sekundarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

Żieda f'ċerti ċelluli bojod tad-demmm (eosinofilja), għadd baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija), reazzjoni allergika (eż. raxx, ħakk, diffikultà biex tieħu n-nifs, tharħir, nefha tal-wiċċ jew pressjoni tad-demmm baxxa), livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm (f'pazjenti dijabetiċi), indeboliment fil-vista, rata

mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb, stonku mqalleb, funzjoni anormali tal-fwied, horriqija (urtikarja), raxx ikkawżat mill-mediċina, infjammazzjoni tat-tendini, marda tixbaħ lill-influwenza (pereżempju uġiġħ fil-muskoli, sensazzjoni ġenerali li ma tħossokx tajjeb), tnaqqis fl-emoglobina (proteina tad-demmm), żieda fil-livelli tal-creatinine phosphokinase fid-demmm.

Il-biċċa l-kbira tal-kazijiet ta' funzjoni anormali tal-fwied u disturb tal-fwied minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'telmisartan, seħħew f'pazjenti Ġappuniżi. Hemm aktar ċans li pazjenti Ġappuniżi jkollhom dan l-effett sekondarju.

Amlodipine

F'pazjenti li kienu qed jieħdu amlodipine waħdu, kienu rrapportati l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Bidla fl-ippurġar, dijarea, stitikezza, disturb fil-vista, vista doppja, nefha fl-ġħaksa.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Tibdil fil-burdata, indeboliment fil-vista, tisfir fil-widnejn, qtugħ ta' nifs, ġħatis/immieher inixxi, telf ta' xagħar, tbenġil u ħruġ ta' demm mhux tas-soltu (ħsara fiċ-ċelluli tad-demmm ħomor), tibdil fil-kulur tal-ġilda, żieda fl-ġħaraq, diffikultà biex tagħmel l-awrina, żieda fil-ħtieġa li tagħmel l-awrina speċjalment bil-lejl, tkabbir tas-sider fl-irġiel, uġiġħ, żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż.

Effetti sekondarji rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

Konfużjoni.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000)

Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demmm bojod (lewkopenija), ġħadd baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija), reazzjoni allergika (eż. raxx, ħakk, diffikultà biex tieħu n-nifs, tħarħir, nefha tal-wiċċ jew pressjoni tad-demmm baxxa), zokkor eċċessiv fid-demmm, kontrazzjonijiet jew movimenti bl-iskossi li ma jistgħux jiġu kkontrollati, attakk ta' qalb, taħbit irregolari tal-qalb, infjammazzjoni tal-kanali tad-demmm, frixa infjammata, infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku (gastrite), infjammazzjoni tal-fwied, sfurija tal-ġilda (suffejra), żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied flimkien ma' suffejra, nefha mgħaġġla tal-ġilda u tal-mukuża (anġioedima), reazzjonijiet severi tal-ġilda, horriqija (urtikarja), reazzjonijiet allergiċi severi b'eruzzjonijiet ta' nfafet tal-ġilda u tal-membrani mukuži (dermatite bil-qxur, Sindrome ta' Stevens-Johnson), żieda fis-sensittività tal-ġilda ġħax-xemx, żieda fit-tensjoni tal-muskoli.

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)

Reazzjonijiet allergiċi severi b'eruzzjonijiet ta' nfafet tal-ġilda u tal-membrani mukuži (nekrolisi tossika tal-epidermide).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mħuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Twynsta

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u l-folja wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

Dan il-medicina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Neħhi l-pillola Twynsta tiegħek mill-folja biss eżatt qabel ma teħodha.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Twynsta

- Is-sustanzi attivi huma telmisartan u amlodipine.
Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 5 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besilate).
- Is-sustanzi l-oħra huma colloidal anhydrous silica, brilliant blue FCF (E133), ferric oxide iswed (E172), ferric oxide iswed (E172), magnesium stearate, maize starch, meglumine, microcrystalline cellulose, povidone K25, pregelatinised starch ippreparat minn maize starch, sodium hydroxide (ara sezzjoni 2), sorbitol (E420) (ara sezzjoni 2).

Kif jidher Twynsta u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Twynsta 80 mg/5 mg huma blu u bojod, b'forma ovali, b'żewġ saffi, b'tul ta' madwar 16-il mm, imnaqqa bil-kodiċi tal-prodott A3 u l-logo tal-kumpanija fuq is-saff l-abjad.

Twynsta huwa disponibbli f'kaxxa li tintewa li fiha 14, 28, 56, 98 pillola f'folji tal-aluminju/aluminju jew li fiha 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) pillola f'folji perforati tal-aluminju/aluminju b'dozi uniċi.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent
Twynsta 80 mg/10 mg pilloli
telmisartan/amlodipine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Twynsta u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Twynsta
3. Kif għandek tieħu Twynsta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Twynsta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Twynsta u għalxiex jintuża

Il-pilloli Twynsta fihom żewġ sustanzi attivi msejha telmisartan u amlodipine. Dawn iż-żewġ sustanzi jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni tad-demem għolja tiegħek:

- Telmisartan jagħmel parti minn grupp ta' mediċini li jissejhu "antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II". Angiotensin II hija sustanza magħmula fil-ġisem li tikkawża li l-kanali tad-demem jidjieu, u b'hekk tiżdied il-pressjoni tad-demem. Telmisartan jaħdem billi jimblokka l-effett ta' angiotensin II.
- Amlodipine jagħmel parti minn grupp ta' mediċini li jissejhu "imblokkaturi tal-kanali tal-calcium". Amlodipine ma jhallix il-calcium jidhol ġol-ħajt ta' kanali tad-demem, u dan iwaqqaf il-kanali tad-demem milli jidjieu.

Dan ifisser li dawn iż-żewġ sustanzi attivi jaħdmu flimkien biex jgħinu jwaqqfu lill-kanali tad-demem tad-demem tiegħek milli jidjieu. B'riżultat ta' dan, il-kanali tad-demem jinfethu u l-pressjoni tad-demem titbaxxa.

Twynsta jintuża biex jittratta pressjoni tad-demem għolja

- f'pazjenti adulti li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata biżżejjed b'amlodipine waħdu.
- f'pazjenti adulti li diġà jkunu qed jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati u li jixtiequ li minflokhom jieħdu l-istess dozi f'pillola waħda għall-konvenjenza

Jekk il-pressjoni tad-demem għolja ma tkunx ittrattata, tista' tagħmel ħsara lill-vini jew lill-arterji f'diversi organi, u dan ipogħi lill-pazjenti f'riskju ta' avvenimenti serji bħal attakk tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb jew tal-kliewi, puplesija, jew li wieħed jagħma. Ġeneralment ma jkunx hemm sintomi ta' pressjoni tad-demem għolja qabel ma ssir il-ħsara. Għalhekk huwa importanti li tkejjel il-pressjoni tad-demem b'mod regolari biex tivverifika li qiegħda fil-medda normali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Twynsta

Tihux Twynsta

- jekk inti allergiku għal telmisartan jew amlodipine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

- jekk inti allergiku għal mediċini oħra tat-tip dihydropyridine (tip wiehed ta' imblokkatur tal-kanali tal-calcium).
- jekk inti għandek aktar minn 3 xhur tqala. (Ikun aħjar ukoll li tevita Twynsta kmieni fit-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-Tqala.)
- jekk għandek problemi severi tal-fwied jew ostruzzjoni biljari (problemi fit-tnixxija tal-bila mill-fwied jew mill-marrara).
- jekk għandek tidjiq tal-valv aortiku tal-qalb (stenozi aortika) jew xokk kardjoġeniku (kondizzjoni fejn qalbek ma tkunx tista' tfori biżżejjed demm lill-ġisem).
- jekk tbat minn insufficjenza tal-qalb wara attakk tal-qalb.
- jekk għandek dijabete jew funzjoni tal-kliewi indebolita u qed tiġi ttrattat b'mediċina li tbaxxi l-pressjoni tad-demm li fiha aliskiren.

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu Twynsta.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Twynsta jekk qed tbat jew jekk fil-passat batejt minn kwalunkwe waħda mill-kondizzjonijiet jew mard li ġejjin:

- Mard tal-kliewi jew trapjant tal-kliewi.
- Tidjiq tal-kanali tad-demm lejn kilwa waħda jew lejn iż-żewġ kliewi (stenozi tal-arterji tal-kliewi).
- Mard tal-fwied.
- Problemi tal-qalb.
- Livelli għoljin ta' aldosterone (li jwasslu għal żamma ta' ilma u melħ fil-ġisem flimkien ma' zbilanċ ta' diversi minerali fid-demm).
- Pressjoni tad-demm baxxa, li x'aktarx isseħħ jekk tkun deidratat (telf eċċessiv ta' ilma mill-ġisem) jew jekk ikollok nuqqas ta' melħ minħabba terapija dijuretika ('pilloli tal-awrina'), dieta b'livelli baxxi ta' melħ, dijarea, jew rimettar.
- Livelli għolja ta' potassium fid-demm tiegħek.
- Dijabete.
- Tidjiq tal-aorta (stenozi aortika).
- Uġiġh fis-sider assoċjat mal-qalb, li jseħħ ukoll meta tkun qed tistrieħ (l-ebda attività fiżika) jew meta tagħmel sforz minimu (angina pectoris instabbli).
- Attakk tal-qalb matul l-aħħar erba' ġimgħat.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Twynsta:

- jekk qed tieħu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin li jintużaw biex jitrattaw pressjoni għolja tad-demm:
 - inibitor ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
 - aliskiren.
 It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari. Ara wkoll "Tihux Twynsta".
- jekk inti anzjan(a) u d-doża tiegħek jehtieg li tiżdied.

F'każ li jkollok bżonn ta' operazzjoni jew loppju, għandek tgħid lit-tabib tiegħek li qed tieħu Twynsta.

Tfal u adolexxenti

Twynsta mhux rakkomandat fit-tfal u fl-adolexxenti sal-età ta' 18-il sena.

Mediċini oħra u Twynsta

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jibdel id-doża ta' dawn il-mediċini l-oħrajn, jew jieħu

prekawzjonijiet oħrajn. F'xi każijiet, jista' jkollok tieqaf tieħu waħda mill-mediċini. Dan japplika b'mod speċjali għall-mediċini elenkati hawn taħt:

- Mediċini li fihom il-lithium għat-trattament ta' xi tipi ta' depressjoni.
- Mediċini li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium fid-demm bħal sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, dijuretici li ma jneħħux il-potassium mill-gisem (ċerti 'pilloli tal-awrina').
- Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II.
- Inibituri ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestaturi "Tihux Twynsta" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").
- NSAIDs (mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi, eż. acetylsalicylic acid jew ibuprofen), eparina, immunosoppressivi (eż. cyclosporin jew tacrolimus), u l-antibijotiku trimethoprim.
- Rifampicin, erythromycin, clarithromycin (antibijotiċi).
- St. John's wort.
- Dantrolene (infużjoni għal anormalitajiet severi fit-temperatura tal-gisem).
- Mediċini li jintużaw biex ibiddlu l-mod kif taħdem is-sistema immuni tiegħek (eż. sirolimus, temsirolimus u everolimus).
- Mediċini li jintużaw għall-HIV/AIDS (eż. ritonavir) jew għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali (eż. ketoconazole).
- Diltiazem (mediċina kardijaka).
- Simvastatin għat-trattament ta' livelli għoljin ta' kolesterol.
- Digoxin.

Bħal b'mediċini oħrajn li jbaxxu l-pressjoni tad-demmm, l-effett ta' Twynsta jista' jitnaqqas meta tieħu NSAIDs (mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi, eż. acetylsalicylic acid jew ibuprofen) jew kortikosteroidi.

Twynsta jista' jżid l-effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demmm ta' mediċini oħra li jintużaw għat-trattament ta' pressjoni tad-demmm għolja jew ta' mediċini li għandhom potenzjal li jbaxxu l-pressjoni tad-demmm (eż. baclofen, amifostine, mediċini newrolettici jew antidepressanti).

Twynsta ma' ikel u xorb

Pressjoni tad-demmm baxxa tista' tiġi aggravata permezz tal-alkoħol. Tista' tinnota dan bħala sturdament meta tqum bilwieqfa.

Il-meraq tal-grejpfrut u l-grejpfrut m'għandhomx jittieħdu meta tieħu Twynsta. Dan huwa minħabba li l-grejpfrut u l-meraq tal-grejpfrut jistgħu jwasslu għal żieda fil-livelli tas-sustanza attiva amlodipine fid-demmm f'xi pazjenti, u jistgħu jżidu l-effett ta' Twynsta li jbaxxi l-pressjoni tad-demmm.

Tqala u treddigh

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tieħu Twynsta qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tieħu mediċina oħra minflok Twynsta. Twynsta mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittieħed meta jkollok tqala ta' aktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Amlodipine intwera li jgħaddi fil-halib tas-sider f'ammonti żgħar.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Twynsta mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed ireddghu, u t-tabib tiegħek jista' jagħzel trattament ieħor għalik jekk tixtieq tredda', speċjalment jekk it-tarbija tiegħek tkun tat-twelid, jew jekk tkun twieldet qabel iż-żmien.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi nies jista' jkollohom effetti sekondarji bħal hass ħazin, ngħas, sturdament jew sensazzjoni li kollox qed idur bihom (mejt) meta jkunu qed jiġu ttrattati għal pressjoni tad-demmi għolja. Jekk ikollok dawn l-effetti sekondarji, m'għandekx issuq jew thaddem magni.

Twynsta fih sorbitol

Din il-medicina fiha 337.28 mg ta' sorbitol f'kull pillola.

Sorbitol huwa sors ta' fructose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi tip ta' zokkor, jew jekk ġejt iddijanostikat b'intolleranza ereditarja għall-fructose (HFI, *hereditary fructose intolerance*), disturb ġenetiku rari fejn persuna ma tistax tkisser il-fructose, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti tiehu jew tingħata din il-medicina.

Twynsta fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Twynsta

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda darba kuljum. Ipprova hu l-pillola fl-istess hin kuljum. Nehhi l-pillola Twynsta tiegħek mill-folja biss eżatt qabel ma teħodha.

Tista' tiehu Twynsta mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-pilloli għandhom jinbelgħu ma' ftit ilma jew ma' xi xarba oħra mhix alkoholika.

Jekk il-fwied tiegħek ma jkunx qed jaħdem kif suppost, id-doża tas-soltu m'għandhiex taqbez pillola waħda ta' 40 mg/5 mg jew pillola waħda ta' 40 mg/10 mg kuljum.

Jekk tiehu Twynsta aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu pilloli żejda, ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar tiegħek, jew lill-eqreb dipartiment tal-emergenza ta' sptar immedjatament. Jista' jkollok pressjoni tad-demmi baxxa u rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb. Rata ta' taħbit tal-qalb bil-mod, sturdament, tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi li tinkludi insufficjenza tal-kliewi, pressjoni tad-demmi baxxa notevoli u fit-tul li tinkludi xokk u mewt kienu rrapportati wkoll.

Jekk tinsa tiehu Twynsta

Jekk tinsa tiehu doża, ħudha hekk kif tiftakar u mbagħad kompli bħas-soltu. Jekk ma tiħux il-pillola tiegħek f'jum wiehed, hu d-doża normali tiegħek fil-jum ta' wara. **Tiħux** doża doppja biex tpatti għal doži individwali li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Twynsta

Hu importanti li tiehu Twynsta kuljum sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek mod ieħor. Jekk thoss li l-effett ta' Twynsta huwa qawwi ħafna jew dgħajjed wisq, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji jistghu jkun serji u jeh tiegu attenzjoni medika immedjata

Għandek tara lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

Sepsis (ta' spiss imsejha "avvelenament tad-demmm", hija infezzjoni severa tal-ġisem kollu b' deni qawwi u sensazzjoni wieħed huwa marid hafna), nefha mgħaġġla tal-ġilda u tal-mukuza (angjoedima); dawn l-effetti sekondarji huma rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000) iżda huma serji hafna u l-pazjenti għandhom jieqfu jieħdu l-medicina u jaraw lit-tabib tagħhom immedjatament. Jekk dawn l-effetti ma jiġux ittrattati, jistghu jkun fatali. Żieda fl-inċidenza ta' sepsis giet osservata b'telmisartan biss, madankollu ma tistax tiġi eskluża għal Twynsta.

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Sturdament, nefha fl-għekiesi (edima).

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Ngħas, emigranja, uġiġħ ta' ras, tneimm jew tmewwit tal-idejn jew tas-saqajn, sensazzjoni li kollox qed idur bik (mejt), rata baxxa ta' taħbit tal-qalb, palpitazzjonijiet (tkun konxju tat-taħbit tal-qalb tiegħek), pressjoni tad-demmm baxxa, tistordi meta tqum bilwieqfa (pressjoni baxxa ortostatika), fwawar, sogħla, uġiġħ fl-istonku (uġiġħ ta' żaqq), dijarea, thossok imdardar (nawsja), ħakk, uġiġħ fil-ġogi, buġhawwieġ fil-muskoli, uġiġħ fil-muskoli, ma jkunx jista' jkollok erezzjoni, dgħufija, uġiġħ fis-sider, gheja, nefha (edima), zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied.

Effetti sekondarji rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

Infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina, thossok imdejjaq (depressjoni), thossok ansjuż, ma tkunx tista' torqod, ħass ħażin, ħsara fin-nervituri tal-idejn jew tas-saqajn, tnaqqis fis-sens tal-mess, anormalitajiet fit-togħma, roġħda, rimettar, tkabbir tal-ħanek, skonfort fiż-żaqq, ħalq xott, ekżema (disturb fil-ġilda), ħmura tal-ġilda, raxx, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fir-riġlejn, tkun triq tagħmel l-awrina matul l-lejl, ma thossokx tajjeb (telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard), zieda fil-livelli ta' uric acid fid-demmm.

Effett sekondarju rari hafna (jistghu jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000)

Ċikatriċi progressiva tat-tessut tal-pulmun (mard tal-interstizju tal-pulmun [il-bičča l-kbira pnemonja tal-interstizju u pnemonja b' eosinofili eċċessivi]).

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu osservati bil-komponenti telmisartan jew amlodipine u jistghu jseħħu wkoll bi Twynsta:

Telmisartan

F'pazjenti li kienu qed jieħdu telmisartan waħdu, kienu rrapportati l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin:

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina, infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (eż. uġiġħ fil-grizmejn, sinuses infjammati, riħ komuni), defiċjenza ta' ċelluli tad-demmm ħomor (anemija), livelli għolja ta' potassium fid-demmm, qtugħ ta' nifs, nefha fiż-żaqq, zieda fl-għaraq, ħsara fil-kliewi li tinkludi li l-kliewi ma jkunux jkunux jistghu jaħdmu li sseħħ għal għarrieda, zieda fil-livelli tal-krejinina.

Effetti sekondarji rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

Żieda f'ċerti ċelluli bojod tad-demmm (eosinofilja), għadd baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija), reazzjoni allergika (eż. raxx, ħakk, diffikultà biex tieħu n-nifs, tharħir, nefha tal-wiċċ jew pressjoni tad-demmm baxxa), livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm (f'pazjenti dijabetiċi), indeboliment fil-vista, rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb, stonku mqalleb, funzjoni anormali tal-fwied, horriqija (urtikarja), raxx ikkawżat mill-medicina, infjammazzjoni tat-tendini, marda tixbah lill-influenza (pereżempju uġiġħ fil-muskoli, sensazzjoni ġenerali li ma thossokx tajjeb), tnaqqis fl-emoglobina (proteina tad-demmm), zieda fil-livelli tal-creatinine phosphokinase fid-demmm.

Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' funzjoni anormali tal-fwied u disturb tal-fwied minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'telmisartan, sehhew f'pazjenti Ġappuniżi. Hemm aktar ċans li pazjenti Ġappuniżi jkollhom dan l-effett sekondarju.

Amlodipine

F'pazjenti li kienu qed jieħdu amlodipine waħdu, kienu rrapportati l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Bidla fl-ippurgar, dijarea, stitikezza, disturbi fil-vista, vista doppja, nefha fl-ghaksa.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Tibdil fil-burdata, indeboliment fil-vista, tisfir fil-widnejn, qtugħ ta' nifs, għatis/immieher inixxi, telf ta' xagħar, tbenġil u ħruġ ta' demm mhux tas-soltu (ħsara fiċ-ċelluli tad-demm ħomor), tibdil fil-kulur tal-ġilda, żieda fl-gharaq, diffikultà biex tagħmel l-awrina, żieda fil-ħtieġa li tagħmel l-awrina speċjalment bil-lejl, tkabbir tas-sider fl-irġiel, uġiġħ, żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż.

Effetti sekondarji rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

Konfużjoni.

Effetti sekondarji rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000)

Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm bojod (lewkopenija), għadd baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija), reazzjoni allergika (eż. raxx, ħakk, diffikultà biex tieħu n-nifs, tharħir, nefha tal-wiċċ jew pressjoni tad-demm baxxa), zokkor eċċessiv fid-demm, kontrazzjonijiet jew movimenti bl-iskossi li ma jistgħux jiġu kkontrollati, attakk ta' qalb, taħbit irregolari tal-qalb, infjammazzjoni tal-kanali tad-demm, frixa infjammata, infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku (gastrite), infjammazzjoni tal-fwied, sfurija tal-ġilda (suffejra), żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied flimkien ma' suffejra, nefha mgħaġġla tal-ġilda u tal-mukuża (anġjoedima), reazzjonijiet severi tal-ġilda, horriqija (urtikarja), reazzjonijiet allergiċi severi b'eruzzjonijiet ta' nfafet tal-ġilda u tal-membrani mukużi (dermatite bil-qxur, Sindrome ta' Stevens-Johnson), żieda fis-sensittività tal-ġilda għax-xemx, żieda fit-tensjoni tal-muskoli.

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)

Reazzjonijiet allergiċi severi b'eruzzjonijiet ta' nfafet tal-ġilda u tal-membrani mukużi (nekrolisi tossika tal-epidermide).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Twynsta

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u l-folja wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-medicina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Neħhi l-pillola Twynsta tiegħek mill-folja biss eżatt qabel ma teħodha.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fiha Twynsta

- Is-sustanzi attivi huma telmisartan u amlodipine.
Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 10 mg ta' amlodipine (bhala amlodipine besilate).
- Is-sustanzi l-oħra huma colloidal anhydrous silica, brilliant blue FCF (E133), ferric oxide iswed (E172), ferric oxide iswed (E172), magnesium stearate, maize starch, meglumine, microcrystalline cellulose, povidone K25, pregelatinised starch ippreparat minn maize starch, sodium hydroxide (ara sezzjoni 2), sorbitol (E420) (ara sezzjoni 2).

Kif jidher Twynsta u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Twynsta 80 mg/10 mg huma blu u bojod, b'forma ovali, b'żewġ saffi, b'tul ta' madwar 16-il mm, imnaqqxa bil-kodiċi tal-prodott A4 u l-logo tal-kumpanija fuq is-saff l-abjad.

Twynsta huwa disponibbli f'kaxxa li tintewa li fiha 14, 28, 56, 98 pillola f'folji tal-aluminju/aluminju jew li fiha 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) pillola f'folji perforati tal-aluminju/aluminju b'dożi uniċi.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.