

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, imnaqqa bil-kodiċi tal-prodott A1 u l-logo tal-kumpanija fuq is-saff l-abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

Terapija addizzjonali

Twynsta 40 mg/5 mg hu indikat għall-uzu fl-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 hi ta' pillola waħda kuljum.

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

L-għoti ta' amlodipine mal-grejpfrut jew meraq 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-tirazzjoni tad-doża individwali bil-komponenti (i.e. amlodipine u telmisartan) hi rakkomandata qabel ma wiehed jaqleb għall-kombinazzjoni tad-doża fissa. Meta jkun klinikament xieraq, bidla diretta minn terapija b'mediċina b'monoterapija għal kombinazzjoni fissa tista' tiġi kkunsidrata.

Pazjenti kkurati b' 10 mg ta' amlodipine li jesperjenzaw kwalunkwe reazzjonijiet avversi li jillimitaw id-doża b'hal edema, 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 qed jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati jistgħu minflok jirċievu pilloli Twynsta li fihom l-istess doži tal-komponenti f' pillola waħda kuljum.

Anzjani (> 65 sena)

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f' pazjenti anzjani. Hemm ftit informazzjoni disponibbli f' pazjenti anzjani ħafna.

Indeboliment tal-kliwi

Hemm esperjenza limitata disponibbli f' pazjenti b' indeboliment sever tal-kliwi li qeġdin fuq emodjalisi. Il-kawtela hi rakkomandata meta telmisartan/amlodipine jintużaw f' dawn il-pazjenti għax amlodipine u telmisartan mhumiex dijallizzabbli (ara wkoll sezzjoni 4.4).

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fil-pożoloġija għal pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliwi minn ħafif sa moderat.

Indeboliment tal-fwied

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

F' pazjenti b' indeboliment tal-fwied minn ħafif sa moderat, 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 s'issa. M'hemmx l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Twynsta jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Hu rakkomandat li tiegħu Twynsta flimkien 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. stenosi aortika ta' grad għoli)
- Insuffiċjenza emodinamikament instabbli tal-qalb wara infart mijokardijaku akut

L-użu fl-istess hin ta' telmisartan/amlodipine flimkien ma' prodotti li fihom aliskiren huwa kontraindikata f' pazjenti b' dijabete mellitus jew b' indeboliment tal-kliwi ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (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. Hlief jekk it-tkomplija tat-terapija bl-antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II tkun ikkunsidrata li hi essenzjali, il-pazjenti li jkun qad jippjanaw li joħorġu tqal, għandha tinbidlilhom it-terapija għal waħda b'kuri alternattivi

b' medicini kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, il-kura b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandha titwaqqaf 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, jista' jkun mistenni li jkollhom tneħħija mnaqqsa. Flimkien ma' dan, bħal fil-każ tal-antagonisti kollha tal-calcium, il-half-life ta' amlodipine tittawwal f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied u rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ ma kinux determinati s'issa. Għaldaqstant, telmisartan/amlodipine għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Pressjoni għolja renovaskulari

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

Indeboliment tal-kliewi u trapjant tal-kliewi

Meta telmisartan/amlodipine jintużaw f'pazjenti li għandhom indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, monitoraġġ perjodiku tal-livelli tal-potassium u tal-livelli tal-kreatinina fis-serum hu rakkomandat. M'hemmx esperjenza dwar l-għoti ta' telmisartan/amlodipine f'pazjenti bi trapjant riċenti tal-kliewi. Telmisartan u Amlodipine mhumiex dijализzabbli.

Ipovolemija intravaskulari

Pressjoni baxxa sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista' sseħħ 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-kundizzjonijiet għandhom jiġu kkoreġuti qabel l-għoti ta' telmisartan. Jekk isseħħ pressjoni baxxa b'telmisartan/amlodipine, il-pazjent għandu jitpoġġa mimdud fuq dahru, u jekk ikun meħtieġ, jingħata infużjoni ġol-vini ta' likwidu mielaħ. Il-kura tista' titkompla għaladarba l-pressjoni tad-demmm tkun stabbilizzata.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Hemm evidenza li l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalemija u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza renali 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 hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt superviżjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ mill-qrib u frekwenti tal-funzjoni tal-kliewi, elettroliti u l-pressjoni tad-demmm.

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

Kundizzjonijiet oħrajn bl-istimulazzjoni tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone

F'pazjenti fejn it-ton vaskulari u l-funzjoni tal-kliewi jiddependu b'mod predominanti fuq l-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (eż. pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva severa tal-qalb jew li għandhom mard diġà eżistenti tal-kliewi, li jinkludi stenosi tal-arterja tal-kliewi), il-kura bi prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw din is-sistema kienet assoċjata ma' pressjoni baxxa akuta, iperażotemija, oligurja, jew, b'mod rari, ma' insuffiċjenza tal-kliewi akuta (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.

Stenosi tal-valv mitrali u aortiku, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bħal fil-każ ta' mediċini oħrajn li jwessgħu l-arterji/vini, għandha tingħata attenzjoni speċjali lil pazjenti li jbatu minn stenosi mitrali jew aortika, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Angina pectoris instabbli, infart mijokardijaku akut

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

Insuffiċjenza tal-qalb

Fi studju fit-tul, ikkontrollat bi placebo (PRAISE-2) dwar amlodipine f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' etjoloġija mhux iskemika NYHA III u IV, amlodipine kien assoċjat ma' żieda fir-rapporti ta' edema pulmonari minkejja li ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fl-inkidenza ta' aggravament ta' insuffiċjenza tal-qalb meta mqabbel ma' placebo (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti dijabetiċi kkurati bl-insulina jew mediċini kontra d-dijabete

F'dawn il-pazjenti tista' sseħħ l-ipoglicemija taħt kura 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.

Iperkalemija

L-użu ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone jista' jikkawża l-iperkalemija. L-iperkalemija tista' tkun fatali fl-anzjani, f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi, f'pazjenti dijabetiċi, f'pazjenti li jkunu kkurati 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/riskju għandu jkun evalwat.

Il-fatturi ewlenin tar-riskju għall-iperkalemija li għandhom ikunu kkunsidrati huma:

- Dijabete mellitus, indeboliment tal-kliewi, età (> 70 sena)
- Kumbinazzjoni ma' prodott mediċinali wiehed jew aktar li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone u/jew is-supplimenti tal-potassium. Prodotti mediċinali jew klassijiet terapewtiċi ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw iperkalemija huma sostituti tal-melħ li fihom potassium, diuretiki li jisperjaw potassium, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, mediċini mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs, li jinkludu inibituri COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressivi (cyclosporin jew tacrolimus) u trimethoprim.
- Avvenimenti interkurrenti, b'mod partikulari d-deidrizzjoni, dikumpensazzjoni akuta kardijaka, aċidożi metabolika, funzjoni tal-kliewi li tmur għall-aġħar, kundizzjoni tal-kliewi li tmur għall-aġħar għal għarrieda (eż. mard infettiv), lisi ċellulari (eż. iskemija akuta fir-riglejn jew fid-dirgħajn, rabdomijolisi, trawma estensiva).

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

Sorbitol

Din il-mediċina fiha 168.64 mg ta' sorbitol f'kull pillola.

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' jirriżulta f'infart mijokardijaku jew f'puplesija.

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

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

Interazzjonijiet komuni ta' din il-kumbinazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Biex jiġi kkunsidrat meta jsir l-użu fl-istess hin

Prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja

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

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

Ibbażat fuq il-proprietajiet farmakoloġiċi ta' għandhom, jista' jkun mistenni li l-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jzidu l-effetti ipotensivi tal-mediċini kollha kontra l-pressjoni għolja, li jinkludu dan il-prodott mediċinali, eż. baclofen, amifostine, newroleptiċi jew antidipressanti. Flimkien ma' dan, pressjoni tad-demm 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 jisperjaw potassium jew supplimenti tal-potassium

Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II bħal telmisartan, inaqqsu t-telf tal-potassium kkaġunat minn Dijuretici li jisperjaw potassium, eż. spirinolactone, eplerenone, triamterene, jew amiloride, supplimenti tal-potassium, jew sostituti tal-melħ li fihom il-potassium jistgħu jwasslu għal zieda 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 t-tossicità kienu rrapportati waqt l-għoti fl-istess hin ta' lithium ma' inibituri ta' enzimi li jibdlu angiotensin, u ma' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, li jinkludu telmisartan. Jekk l-użu ta' din il-kumbinazzjoni jkun meħtieġ, monitoraġġ b'kawtela tal-livelli tal-lithium fis-serum hu rakkomandat.

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

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

L-użu fl-istess hin li jeħtieġ l-attenzjoni

Prodotti mediċinali mhux steroidi kontra l-infjammazzjoni

NSAIDs (i.e. acetylsalicylic acid f' korsijiet tad-dożaġġ kontra l-infjammazzjoni, inibituri 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 il-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 riversibbli. Għalhekk, din il-kumbinazzjoni ta' mediċini għandha tinghata b'kawtela, speċjalment lil persuni anzjani. Il-pazjenti għandhom jiġu idratati b'mod adegwat u

għandha tingħata konsiderazzjoni lill-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi wara l-bidu ta' terapija fl-istess ħin 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 ħin jrid jiġi meqjus

Digoxin

Meta telmisartan kien mogħti flimkien ma' digoxin, ġew osservati żidiet medji fl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (49 %) u fil-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi (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 l-attenzjoni

Inibituri ta' CYP3A4

Bl-użu fl-istess ħin mal-inibitur ta' CYP3A4 erythromycin f'pazjenti żgħażaġh u diltiazem f'pazjenti anzjani rispettivament, il-konċentrazzjoni ta' amlodipine fil-plażma żdiedet bi 22 % u 50 % rispettivament. Madankollu, ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba mhijiex ċerta. Ma jistax jiġi eskluż li inibituri qawwija ta' CYP3A4 (i.e. ketoconazole, itraconazole, ritonavir) jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' amlodipine fil-plażma fi grad ikbar minn dak ta' diltiazem. Amlodipine għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4. Madankollu, l-ebda avvenimenti avversi attribwibbli għal din l-interazzjoni ma kienu rrapportati.

Inducers ta' CYP3A4

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

Grejppfrut u meraq tal-grejppfrut

L-għoti fl-istess ħin ta' 240 ml ta' meraq tal-grejppfrut ma' doża orali waħda ta' 10 mg ta' amlodipine lil 20 voluntiera b'saħħithom ma wriex effett sinifikanti fuq il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' amlodipine. L-użu fl-istess ħin ta' amlodipine u grejppfrut jew meraq tal-grejppfrut xorta waħda mhuwiex rakkomandat fil-pazjenti, għax il-bijodisponibilità ta' amlodipine tista' tiżdied f'xi wħud u tista' tirriżulta f'żieda ta' effetti ipotensivi.

L-użu fl-istess ħin li għandu jiġi kkunsidrat

Tacrolimus

Hemm riskju ta' żieda fil-livelli ta' tacrolimus fid-demem meta jingħata flimkien ma' amlodipine, iżda l-mekkanizmu farmakokinetiku ta' din l-interazzjoni mhuwiex mifhum għal kollox. Sabiex tiġi evitata t-tossiċità ta' tacrolimus, l-għoti ta' amlodipine f'pazjent ikkurat b'tacrolimus jeħtieġ monitoraġġ tal-livelli ta' tacrolimus fid-demem 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 b'saħħithom jew f'popolazzjonijiet oħrajn, bl-eċċezzjoni ta' pazjenti bi trapjant tal-kliewi, fejn ġew osservati żidiet varjabbli fil-konċentrazzjoni minima (medja ta' 0% - 40%) ta' cyclosporine. Għandha tingħata konsiderazzjoni għall-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.

Simvastatin

L-ġhoti flimkien ta' doži multipli ta' amlodipine 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.

Oħrajn

Amlodipine ingħata b'mod sigur flimkien ma' digoxin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, prodotti mediċinali kontra l-aċidu (aluminium hydroxide gel, magnesium hydroxide, simeticone), cimetidine, antibijotiċi u prodotti mediċinali ipoglikemiċi orali. Meta amlodipine u sildenafil intużaw flimkien, kull sustanza holqot b'mod indipendenti l-effett tagħha li jbaxxi l-pressjoni tad-demem.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' telmisartan/amlodipine f'nisa tqal. Ma sarux studji dwar tossiċità riproduttiva fl-annimali b'telmisartan/amlodipine.

Telmisartan

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

Studji b'telmisartan fuq l-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju ta' teratoġenicità wara espożizzjoni 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 dejta epidemjoloġika kkontrollata dwar ir-riskju b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, riskji simili jistgħu jeżistu għal din il-klassi ta' prodotti mediċinali. Hlief jekk it-tkomplija tat-terapija bl-antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II tkun ikkunsidrata li hi essenzjali, il-pazjenti li jkunu qed jippjanaw li joħorġu tqal, għandha tinbidlilhom it-terapija għal waħda b'kuri alternattivi b'mediċini kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, il-kura b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandha titwaqqaf immedjatament, u, jekk ikun xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

Hu magħruf li espożizzjoni għat-terapija b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II matul it-tieni u t-tielet trimestri, tikkaguna fetotossiċità umana (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, oligohydramnios, ittardjar fl-ossifikazzjoni tal-kranju) u tossiċità fit-trabi tat-twelid (insuffiċjenza tal-kliewi, pressjoni baxxa, iperkalemija) (ara sezzjoni 5.3).

Jekk tkun sehhet espożizzjoni għal antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II mit-tieni trimestru tat-tqala, hu rakkomandat li jsir test ultrasoniku tal-funzjoni tal-kliewi u tal-kranju.

Tfal żgħar li ommijethom ikunu hađu antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, għandhom ikunu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Amlodipine

Dejta fuq numru limitat ta' tqaliet esposti ma tindikax li amlodipine jew antagonisti oħrajn ta' riċetturi tal-calcium għandhom effett li jagħmel hsara lis-saħħa tal-fetu. Madankollu, jista' jkun hemm riskju ta' ħlas imtawwal.

Treddiġh

Amlodipine jiġi eliminat fil-halib uman. Il-proporzjon tad-doża materna li t-tarbija rċieviet għet stmata f'firxa interkwartili ta' 3 - 7%, b'massimu ta' 15%. L-effett ta' amlodipine fuq it-trabi mhux magħruf.

Minhabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' telmisartan waqt it-treddiġh, telmisartan/amlodipine mhumiex rakkomandati u kuri alternattivi li għandhom profili aħjar tas-sigurtà stabbiliti waqt it-treddiġh huma preferibbli, speċjalment meta omm tkun tredda' tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta disponibbli minn studji kliniċi kkontrollati bil-kombinazzjoni ta' doża fissa jew bil-komponenti individwali.

Ma sarux studji separati dwar it-tossicità 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.

Bl-istess mod, ma ġew irrappurtati l-ebda effetti fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa għal amlodipine (ara sezzjoni 5.3).

Tibdil bijokimiku reversibbli fir-ras tal-ispermatozoa li jista' jindebolixxi l-fekondazzjoni kien osservat għal imblokkaturi tal-kanal tal-calcium fi studji ta' qabel l-użu kliniku u *in vitro*. L-ebda rilevanza klinika ma għet stabbilita.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni jinkludu sturdament u edema periferali. Sinkope serju jista' jseħh b'mod rari (f'inqas minn każ 1 f'kull 1,000 pazjent).

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà u tollerabilità ta' Twynsta ġew evalwati f'ħames studji kliniċi kkontrollati fuq iktar minn 3,500 pazjent, li iktar minn 2,500 minnhom irċievew telmisartan flimkien ma' amlodipine.

Ir-reazzjonijiet avversi ġew ikklassifikati skont kategoriji 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, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Sistema tal-Klassifika Organi tal-Organi	Twynsta	Telmisartan	Amlodipine
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>			
Mhux komuni		infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju li tinkludi faringite u sinusite, 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, eosinofilija	
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		iperkalemija	
Rari		ipoglicemija (f'pazjenti dijabetiċi)	
Rari ħafna			iperglicemija
<i>Disturbi psikjatriċi</i>			
Mhux komuni			tibil fil-burdata
Rari	depressjoni, ansjetà, nuqqas ta' rqađ		konfużjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>			
Komuni	sturdament		

Mhux komuni	ngħas, migranja, uġiġh ta' ras, parestesija		
Rari	sinkope, newropatija periferali, ipoaestesija, indeboliment fis-sens tat- toġhma, roġhda		
Rari ħafna			sindrome extrapiramidali
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>			
Mhux komuni			indeboliment tal-vista
Rari		disturbi tal-vista	
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>			
Mhux komuni	sturdament		żanżin fil-widnejn
<i>Disturbi fil-qalb</i>			
Mhux komuni	bradikardija, palpitazzjonijiet		
Rari		Ventrikulari	
Rari ħafna			infart mijokardjali, aritmija, takikardija ventrikulari, fibrillazzjoni atrijali
<i>Disturbi vaskulari</i>			
Mhux komuni	pressjoni baxxa ortostatika pressjoni baxxa, fwawar		
Rari ħafna			vaskulite
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>			
Mhux komuni	sogħla	dispnea	qtuġh ta' nifs, rinite
Rari ħafna	mard interstizjali tal- pulmun ³		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			
Mhux komuni	uġiġh addominali, dijarea, dardir	gass	tibdil fil-mod ta' kif is- soltu tipporga

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	iperidrosi	alopecija, purpura, tibdil fil-kulur tal- ġilda, iperidrosi
Rari	ekżema, eritema, raxx	anġjoedema (b'riżultat fatali), eruzzjoni minħabba l- medicina, eruzzjoni tossika tal- ġilda, urtikarja	
Rari ħafna			anġjoedema, erithma multiforme, urtikarja, dermatite bil-qxur, sindrome ta' Stevens- Johnson, sensittività għad-dawl
Mhux magħrufa			nekrolisi tossika tal- epidermide
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>			
Mhux komuni	artralġja, spażmi tal-muskoli (bugħawwieġ fir-riglejn, mijalġja		
Rari	uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estrematajiet (uġiġħ fir-riglejn)	Uġiġħ fit-tendini (sintomi qishom tendinite)	

<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria</i>			
Mhux komuni		indeboliment tal-kliewi li jinkludi kollass akut tal-kliewi	disturb meta taghmel l-awrina, pollakijurija
Rari	notturja		
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			
Mhux komuni	anormalità erettili		ginekomastija
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</i>			
Komuni	edema periferali		
Mhux komuni	astenja, uġiġħ fis-sider, gheja kbira, edema		uġiġħ
Rari	telqa	mard qisu influwenza	
<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 hu marbuta ma' mekkaniżmu li bħalissa mhux magħruf

²: il-maġġoranza ta' każijiet ta' disturb 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 interstizjali tal-pulmun (l-aktar pneumonja interstizjali u pneumonja eosinofilika) ġew irrappurtati mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'telmisartan

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu irrappurtati 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-iktar manifestazzjonijiet prominenti ta' doża eċċessiva ta' telmisartan huma mistennija li jkunu pressjoni tad-demm baxxa u takikardja; bradikardja, sturdament, rimettar, żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum, u insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienu wkoll irrappurtati.

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

Kura

Il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' appoġġ. L-immaniġġjar jiddependi fuq il-hin minn meta d-doża tkun ittiegħdet, u fuq is-severità tas-sintomi. Miżuri ssuġġeriti jinkludu li tinbeda emesi u/jew il-ħasil ġastriku. Faħam attiv (activated charcoal) jista' jkun utli fil-kura ta' doża eċċessiva kemm ta' telmisartan kif ukoll ta' amlodipine. Il-livelli tal-elettroliti u tal-krejinina fis-serum għandhom ikunu mmonitorjati ta' spiss. Jekk isseħħ pressjoni baxxa, il-pazjent għandu jinżamm mimdud fuq dahru bir-riġlejn u d-dirgħajn imtella' 'l fuq, u jingħata malajr sostituti tal-melħ u tal-volum. Għandha tinbeda kura ta' appoġġ. Calcium gluconate ġol-vini jista' jkun utli biex iregġa' lura l-effetti tal-imblokk tal-kanal tal-calcium. Telmisartan u Amlodipine ma jitneħħewx permezz tal-emodijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jaġixxu fuq is-sistema renin-angiotensin, antagonist ta' angiotensin II u imblokkaturi tal-kanal tal-calcium; Kodiċi ATC: C09DB04.

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

Telmisartan

Telmisartan hu attiv oralment u antagonist speċifiku ta' riċettur ta' angiotensin II (tip AT₁). Telmisartan jieħu post angiotensin II b'affinità għolja ħafna mis-sit fejn jehel fis-sottotip tar-riċettur AT₁, li hu responsabbli għall-azzjonijiet magħrufa ta' angiotensin II. Telmisartan ma juri l-ebda attività agonista parzjali fir-riċettur AT₁. Telmisartan jehel b'mod selettiv mar-riċettur AT₁. It-twahħil idum ħafna. 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, kif lanqas hu magħruf l-effett tal-istimulazzjoni żejda possibbli tagħhom minn angiotensin II, li l-livelli tiegħu jiddiedu permezz ta' telmisartan. Il-livelli ta' aldosterone fil-plażma jitnaqqsu minn telmisartan. Telmisartan ma jinibixxix ir-renin fil-plażma umana jew 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 jsaħħah ir-reazzjonijiet avversi medjati minn bradykinin.

Fil-bnedmin, doża ta' 80 mg ta' telmisartan kważi tinibixxi kompletament iż-żieda fil-pressjoni tad-demm ikkawżata minn angiotensin II. Dan l-effett inibitorju jinżamm għal 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-demm ġeneralment jinkiseb minn 4 sa ġimghat wara l-bidu tal-kura, u jibqa' sostnut matul terapija fit-tul.

L-effett kontra l-pressjoni tad-demm jipersisti b'mod kostanti għal 24 siegħa wara li jingħata d-dożaġġ, u jinkludi l-aħħar 4 sigħat qabel id-doża li jkun imiss, kif muri mill-kejl tal-pressjoni tad-demm ambulatorja. Dan hu kkonfermat mill-proporzjonijiet bejn il-livelli l-aktar baxxi mqabbla mal-oġġla livelli, li kienu aktar minn 80 % b'mod konsistenti, osservati wara li ngħataw doži ta' 40 u 80 mg ta' telmisartan fi provi kliniċi b'telmisartan ikkontrollati bi placebo. Hemm tendenza apparenti għal relazzjoni bejn doża u l-hin tal-irkupru ta' pressjoni sistolika tad-demm fil-linja bażi. F'dan ir-rigward, id-dejta dwar pressjoni dijastolika tad-demm hi inkonsistenti.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, telmisartan inaqas kemm il-pressjoni sistolika kif ukoll dik dijastolika, minghajr ma jaffettwa r-rata tal-polz. Il-kontribuzzjoni tal-effett dijuretiku u natriuretiku tal-prodott mediċinali għall-attività ipotensiva tagħha, għad trid tiġi definita. L-effikaċja anti-ipertensiva ta' telmisartan hi komparabbli ma' dik ta' mediċini li jirrapprezentaw kategoriji oħrajn ta' mediċini kontra l-pressjoni għolja (dan intwera fi provi kliniċi li qabblu telmisartan ma' amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide, u lisinopril).

Meta l-kura b'telmisartan titwaqqaf hesrem, il-pressjoni tad-demem terġa' lura għal kif kienet qabel ma bdiet il-kura, fuq perjodu ta' diversi ġranet, minghajr ma' jkun hemm hjiel ta' pressjoni għolja rebound.

L-inċidenza ta' soġħla xotta kienet iktar baxxa b'mod sinifikanti f'pazjenti kkurati b'telmisartan milli f'dawk li ngħataw inibituri tal-enzimi li jibdlu angiotensin, fi provi kliniċi li qabblu direttament iż-żewġ kuri kontra l-pressjoni għolja.

Żewġ provi kbar ikkontrollati li fihom il-parteciċipanti 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' imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II.

ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew mard ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus ta' tip 2 akkompanjata minn evidenza ta' ħsara fl-organi aħharin.

VA NEPHRON-D kien studju f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' 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 għet osservata żieda fir-riskju ta' iperkalemija, ħsara akuta riversibbli fil-kliewi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbla mal-monoterapija. Minhabba l-propjetajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II oħrajn.

Għalhekk, inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin 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 ta' tip 2 u mard kroniku tal-kliewi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju intemm kmieni minhabba żieda fir-riskju ta' riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija kienu t-tnejn numerikament iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-plaċebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalemija, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliewi) ġew irrappurtati b'mod iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-plaċebo.

Amlodipine

Amlodipine hu 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 transmembrane tal-joni tal-calcium għol-muskolu lixx kardijaku u vaskulari. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine hu minhabba l-effett rilassanti dirett fuq il-muskolu lixx vaskulari, li jwassal għal tnaqqis fir-reżistenza vaskulari periferali u fil-pressjoni tad-demem. Dejta sperimentali tindika li amlodipine jeħel kemm mas-siti ta' dihydropyridine kif ukoll ta' non-dihydropyridine. Amlodipine hu relattivament selettiv għal vini/arterji, b'effett akbar fuq ċelluli vaskulari tal-muskoli lixxi milli fuq iċ-ċelluli tal-muskoli kardijaċi.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, dożagġ ta' darba kuljum jipprovdi tnaqqis klinikament sinifikanti tal-pressjoni tad-demem 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-ġhoti ta' amlodipine.

F'pazjenti bi pressjoni għolja b'funzjoni normali tal-kliwi, dozi terapewtiċi ta' amlodipine rriżultaw fi tnaqqis fir-reżistenza vaskulari tal-kliwi u zieda fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari u fluss effettiv tal-plażma fil-kliwi, mingħajr tibdil fil-porzjon ta' filtrazzjoni jew proteinuria.

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

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

Studji emodinamiċi u provi klinici 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 ventrikulari tax-xellug u sintomatologija klinika.

Studju kkontrollat bi placebo (PRAISE) li kien maħsub biex jevalwa pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA Klassi III-IV li kienu qed jirċievu digoxin, diuretici u inibituri ta' ACE, wera li amlodipine ma wassalx għal zieda fi riskju ta' mortalità jew mortalità u morbożità kombinati ma' insuffiċjenza tal-qalb.

Fi studju follow-up, fit-tul, ikkontrollat bi placebo (PRAISE-2) ta' amlodipine f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA III u IV, mingħajr sintomi klinici jew sejbiet oġġettivi li jissuġġerixxu mard iskemiku diġà eżistenti, li kienu fuq dozi stabbli ta' inibituri ta' ACE, digitalis, u diuretici, amlodipine ma kellu l-ebda effett fuq il-mortalità kardjovaskulari totali. F'din l-istess popolazzjoni amlodipine kien assoċjat ma' zieda fir-rapporti ta' edema pulmonari minkejja li ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fl-inċidenza ta' aggravament ta' insuffiċjenza tal-qalb meta mqabbel ma' placebo.

Telmisartan/Amlodipine

Fi studju li dam 8 ġimgħat, multiċentriku, li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-placebo, tat-tip grupp parallel factorial, li sar fuq 1461 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa sa severa (medja tal-pressjoni tad-demmm dijastolika meta pazjent ikun bilqiegħda ta' ≥ 95 u ≤ 119 mmHg), il-kura b'kull doża ta' kumbinazzjoni ta' Twynsta rriżultat fi tnaqqis akbar b'mod sinifikanti tal-pressjoni tad-demmm dijastolika u sistolika u rati oġġla ta' kontroll meta mqabbla mal-komponenti rispettivi tal-medicini mogħtija waħidhom.

Twynsta wera tnaqqis marbut mad-doża fil-pressjoni tad-demmm sistolika/dijastolika 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 tad-demmm dijastolika 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 ġimgħtejn wara l-bidu tat-terapija. F'sottosett ta' 1050 pazjent bi pressjoni għolja minn moderata sa severa (DBP ≥ 100 mmHg) 32.7 – 51.8 % irrispondew suffiċjentement għal telmisartan jew amlodipine mogħtija waħidhom. It-tibdil medju osservat fil-pressjoni tad-demmm sistolika/dijastolika 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) kienu komparabbli ma', jew akbar minn dak li kien osservat b'amlodipine 10 mg (-21.0/-17.6 mmHg) u assoċjat ma' rati iktar baxxi b'mod sinifikanti ta' edema (1.4 % b'40 mg/5 mg; 0.5 % b'80 mg/5 mg; 17.6 % b'amlodipine 10 mg).

Monitoraġġ awtomatiku ambulatorju ta' pressjoni tad-demmm (ABPM) li twettaq f'sottosett ta' 562 pazjent, ikkonferma r-riżultati li kienu osservati fil-klinika fi tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm sistolika u dijastolika b'mod konsistenti fuq perjodu kollu tad-dożaġġ ta' 24 siegħa.

Fi studju multiċentriku addizzjonali, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, 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' kura, kull kumbinazzjoni kienet superjuri b'mod statistikament sinifikanti għaż-żewġ dożi ta' amlodipine mogħti waħdu fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demem sistolika u dijastolika (-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 ta' pressjoni tad-demem dijastolika meta mqabbla ma' mediċini rispettivi mogħtija waħidhom (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' edema kienu iktar 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 multiċentriku, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, grupp parallel, total ta' 947 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa 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' kura, kull waħda mill-kuri bil-kumbinazzjoni ta' mediċini kienet superjuri b'mod statistikament sinifikanti għal terapija b'amlodipine waħdu fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demem dijastolika u sistolika (-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 tad-demem dijastolika meta mqabbla ma' meta ngħata waħdu (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, fit-tul, open-label, u follow-up li saru fuq medda addizzjonali ta' 6 xhur, l-effett ta' Twynsta nżamm fuq il-perjodu tal-prova. Flimkien ma' dan, intwera li xi pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod mhux adegwat bi Twynsta 40 mg/10 mg, kellu tnaqqis addizzjonali tal-pressjoni tad-demem permezz ta' titrazzjoni 'l fuq għal Twynsta 80 mg/10 mg.

L-incidenta totali ta' reazzjonijiet avversi bi Twynsta fil-programm ta' provi kliniċi kienet baxx bi 12.7 % biss tal-pazjenti fuq il-kura li kellhom reazzjonijiet avversi. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni kienu edema periferali u sturdament, ara wkoll sezzjoni 4.8. Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati kienu jaqblu ma' dawk antiċipati mill-profilu tas-sigurtà tal-komponenti telmisartan u amlodipine. L-ebda reazzjonijiet avversi godda jew iktar severi ma kienu osservati. Avvenimenti marbuta ma' edema (edema periferali, edema ġeneralizzata, u edema) kienu iktar baxxi b'mod konsistenti f'pazjenti li rċivew Twynsta meta mqabbla ma' pazjenti li rċivew amlodipine 10 mg. Fil-prova factorial design, ir-rati ta' edema kienu 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' edema kienu ta' 4.4 % għal 40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg u 24.9 % għal amlodipine 10 mg.

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

Twynsta ma kienx studjat fl-ebda popolazzjoni ta' pazjenti hlief dawk bi pressjoni għolja. Telmisartan kien studjat fi studju kbir tat-tip outcome li sar fuq 25,620 pazjent b'riskju għoli kardjovaskulari (ONTARGET). Amlodipine kien studjat f'pazjenti b'angina kronika stabbli, angina vażospastika u mard tal-arterja koronarja ddokumentat b'mod angiografiku.

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-kumbinazzjoni ta' doża

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 hu mgħaġġel, għalkemm l-ammont assorbit ivarja. Il-medja tal-bijodisponibilità assoluta għal telmisartan hi ta' madwar 50 %. Meta telmisartan jittiehed mal-ikel, it-tnaqqis taż-żona taht il-kurva tal-konċentrazzjoni tal-plażma-żmien ($AUC_{0-\infty}$) ta' telmisartan ivarja minn madwar 6 % (doża ta' 40 mg) sa madwar 19 % (doża ta' 160 mg). Sa 3 sigħat wara l-għoti, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma huma simili, kemm jekk telmisartan jittiehed fl-istat sajjem jew mal-ikel.

Wara l-għoti mill-ħalq ta' doži terapewtiċi, amlodipine jiġi assorbit tajjeb b'livelli massimi fid-demmi ta' bejn 6-12-il siegħa wara d-doża. Il-bijodisponibilità assoluta kienet stmata li hi 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 tad-distribuzzjoni fl-istat fiss (V_{dss}) hu ta' madwar 500 l.

Il-volum tad-distribuzzjoni ta' amlodipine hu 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 hu 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 hu kkaratterizzat minn farmakokinetika b'decay bi-esponenzjali, b'half-life tat-tneħħija terminali ta' >20 siegħa. L-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) u, fi grad anqas, iż-żona taht il-kurva ta' konċentrazzjoni fil-plażma-ħin (AUC), tiżdied b'mod sproporzjonat mad-doża. M'hemmx evidenza ta' akkumulazzjoni ta' telmisartan li hi klinikament rilevanti 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 l-għoti orali (u minn ġo vina), telmisartan jiġi kważi eliminat kollu mal-ippurġar, primarjament b'ħala kompost mhux mibdul. It-tneħħija kumulattiva permezz tal-awrina hi ta' < 1 % tad-doża. It-tneħħija totali mill-plażma (Cl_{tot}) hi 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 hi bifazika, b'half-life tat-tneħħija terminali ta' madwar 30 sa 50 siegħa, li hi konsistenti ma' dożaġġ ta' darba kuljum. Il-livelli fil-plażma fl-istat 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'hemmx l-ebda relazzjoni lineari bejn id-doži u l-livelli fil-plażma. Is- C_{max} u, fi grad anqas l-AUC, jiżdiedu b'mod sproporzjonat f'doži ta' aktar minn 40 mg.

Amlodipine juri farmakokinetika lineari.

Popolazzjoni pedjatrika (persuni li għandhom inqas minn 18-il sena)

M'hemmx dejta farmakokinetika disponibbli fil-popolazzjoni pedjatrika.

Sess

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

Anzjani

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

Il-hin biex jintlaħqu l-koncentrazzjonijiet massimi ta' amlodipine fil-plażma hu simili fl-anzjani u f'persuni aktar żgħażaġh. F'pazjenti anzjani, hemm tendenza li t-tneħħija ta' amlodipine tonqos, u dan jirriżulta f'żieda fl-AUC u fil-half-life tat-tneħħija.

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn moderat sa sever, l-irduppar tal-koncentrazzjonijiet ta' telmisartan fil-plażma kien osservat. Madankollu, koncentrazzjonijiet fil-plażma aktar baxxi kienu ossevati f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi li kienu qegħdin fuq id-dijalisi. Telmisartan jehel ħafna mal-proteini fil-plażma f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi, u ma jkunx jista' jitneħħa permezz tad-dijalisi. Il-half-life tat-tneħħija 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 bi kważi 100 %. Il-half-life tat-tneħħija ta' telmisartan ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied għandhom tnaqqis fit-tneħħija ta' amlodipine b'riżultat li ż-żieda fl-AUC tkun ta' madwar 40–60 %.

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

Billi l-profilu ta' tossiċità mhux klinika ta' telmisartan u amlodipine mhumiex overlapping, l-ebda aggravament ta' tossiċità ma kien mistenni għal din il-kombinazzjoni ta' mediċini. Dan ġie kkonfermat fi studju dwar it-tossikoloġija sottokronika fil-firien, li dam 13-il ġimgħa, li fih livelli ta' doża ta' 3.2/0.8, 10/2.5 u 40/10 mg/kg ta' telmisartan u amlodipine kienu ttestjati.

Dejta disponibbli ta' qabel l-użu kliniku 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 espożizzjoni li kienet komparabbli għal dik fil-medda terapewtika klinika, ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli tad-demem ħomor (eritrociti, emoglobina, ematokrit), u tibdil fl-emodinamika tal-kliewi (żieda fin-nitrogen tal-urea fid-demem u l-krejinina), kif ukoll żieda fil-potassium fis-serum f'annimali normotensivi. Fil-klieb, it-twessigh tubulari tal-kliewi u l-atrofija kienu osservati. Hsara fil-mukuża gastrika (tghawwir, ulċeri jew infjammazzjoni) kienu wkoll osservati fil-firien u fil-klieb. Dawn l-effetti mhux mixtieqa, medjati b'mod farmakoloġiku, magħrufa minn studji dwar is-sigurtà 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 mielaħ orali. Fiż-żewġ speċi, kienet osservata żieda fl-attività ta' renin fil-plażma u ipertrofija/iperplasija taċ-ċelluli juxtglomerular. Dawn il-bidliet, anke effett ta' klassi ta' inibituri ta' enzimi li jibdlu angiotensin u antagonisti oħrajn tar-riċetturi ta' angiotensin II, ma jidhirx 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 baxx tal-ġisem u dewmien biex jinfethu 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

Informazzjoni li mhix klinika, magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, ma' turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fi studji dwar it-tossicità riproduttiva fil-firien, dewmien fil-ħlas, ħlas diffiċli u indeboliment fetali u sopravivenza tal-frieh kienu osservati meta ngħataw dozi għoljin. Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ikkurati mill-ħalq b'amlodipine maleate (irġiel għal 64 jum u nisa għal 14-il jum qabel it-tgħammir) f'dozi ta' sa 10 mg ta' amlodipine/kg/kuljum (madwar 10 darbiet tad-doża massima rakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg/kuljum fuq bażi ta' mg/m²).

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibiltajiet

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 originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Neħhi l-pilloli mill-folja biss immedjatment qabel ma teħodhom.

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 bl-unità tad-doża (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
D-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: 7 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, imnaqqa bil-kodiċi tal-prodott A2 u l-logo tal-kumpanija fuq is-saff l-abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' pressjoni tad-demmi għolja essenzjali f'persuni adulti:

Terapija addizzjonali

Twynsta 40 mg/10 mg hu indikat għall-uzu fl-adulti li l-pressjoni tad-demmi 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 dożi tal-komponenti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

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

Terapija addizzjonali

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

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

Pazjenti kkurati b'10 mg ta' amlodipine li jesperjenzaw kwalunkwe reazzjonijiet avversi li jillimitaw id-doża b'hal edema, 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 qed jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati jistgħu minflok jirċievu pilloli Twynsta li fihom l-istess doži tal-komponenti f'pillola waħda kuljum.

Anzjani (> 65 sena)

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti anzjani. Hemm ftit informazzjoni disponibbli f'pazjenti anzjani ħafna.

Indeboliment tal-kliewi

Hemm esperjenza limitata disponibbli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi li qeġħdin fuq emodjalisi. Il-kawtela hi rakkomandata meta telmisartan/amlodipine jintużaw f'dawn il-pazjenti għax amlodipine u telmisartan mhumiex dijalizzabbli (ara wkoll sezzjoni 4.4).

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

Indeboliment tal-fwied

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

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn ħafif sa moderat, 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 s'issa. M'hemmx l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Twynsta jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Hu rakkomandat li tiegħu Twynsta flimkien 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. stenosi aortika ta' grad għoli)
- Insuffiċjenza emodinamikament instabbli tal-qalb wara infart mijokardijaku akut

L-użu fl-istess hin ta' telmisartan/amlodipine flimkien ma' prodotti li fihom aliskiren huwa kontraindikata f'pazjenti b'diabette mellitus jew b'indeboliment tal-kliewi ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tqala

Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jinbdeu waqt it-tqala. Hlief jekk it-tkomplija tat-terapija bl-antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II tkun ikkunsidrata li hi essenzjali, il-pazjenti li jkun qad jippjanaw li joħorġu tqal, għandha tinbidlilhom it-terapija għal waħda b'kuri alternattivi

b'mediċini kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, il-kura b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandha titwaqqaf 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, jista' jkun mistenni li jkollhom tneħħija mnaqqsa. Flimkien ma' dan, bħal fil-każ tal-antagonisti kollha tal-calcium, il-half-life ta' amlodipine tittawwal f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied u rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ ma kinux determinati s'issa. Għaldaqstant, telmisartan/amlodipine għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Pressjoni għolja renovaskulari

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

Indeboliment tal-kliewi u trapjant tal-kliewi

Meta telmisartan/amlodipine jintużaw f'pazjenti li għandhom indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, monitoraġġ perjodiku tal-livelli tal-potassium u tal-livelli tal-kreatininina fis-serum hu rakkomandat. M'hemmx esperjenza dwar l-għoti ta' telmisartan/amlodipine f'pazjenti bi trapjant riċenti tal-kliewi. Telmisartan u Amlodipine mhumiex dijallizzabbli.

Ipovolemija intravaskulari

Pressjoni baxxa sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista' sseħħ 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-kundizzjonijiet għandhom jiġu kkoreġuti qabel l-għoti ta' telmisartan. Jekk isseħħ pressjoni baxxa b'telmisartan/amlodipine, il-pazjent għandu jitpoġġa mimdud fuq dahru, u jekk ikun meħtieġ, jingħata infużjoni ġol-vini ta' likwidu mielaħ. Il-kura tista' titkompla għaladarba l-pressjoni tad-demmm tkun stabbilizzata.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

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, iperkalemija u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza renali 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 hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt superviżjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ mill-qrib u frekwenti tal-funzjoni tal-kliewi, 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 diabetika.

Kundizzjonijiet oħrajn bl-istimulazzjoni tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone

F'pazjenti fejn it-ton vaskulari u l-funzjoni tal-kliewi jiddependu b'mod predominanti fuq l-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (eż. pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva severa tal-qalb jew li għandhom mard diġà eżistenti tal-kliewi, li jinkludi stenosi tal-arterja tal-kliewi), il-kura bi prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw din is-sistema kienet assoċjata ma' pressjoni baxxa akuta, iperażotemija, oligurja, jew, b'mod rari, ma' insuffiċjenza tal-kliewi akuta (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.

Stenosi tal-valv mitrali u aortiku, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bħal fil-każ ta' mediċini oħrajn li jwessgħu l-arterji/vini, għandha tingħata attenzjoni speċjali lil pazjenti li jbatu minn stenosi mitrali jew aortika, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Angina pectoris instabbli, infart mijokardijaku akut

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

Insuffiċjenza tal-qalb

Fi studju fit-tul, ikkontrollat bi placebo (PRAISE-2) dwar amlodipine f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' etjoloġija mhux iskemika NYHA III u IV, amlodipine kien assoċjat ma' żieda fir-rapporti ta' edema pulmonari minkejja li ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fl-inkidenza ta' aggravament ta' insuffiċjenza tal-qalb meta mqabbel ma' placebo (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti dijabetiċi kkurati bl-insulina jew mediċini kontra d-dijabete

F'dawn il-pazjenti tista' sseħħ l-ipoglicemija taħt kura 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.

Iperkalemija

L-użu ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone jista' jikkawża l-iperkalemija. L-iperkalemija tista' tkun fatali fl-anzjani, f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi, f'pazjenti dijabetiċi, f'pazjenti li jkunu kkurati 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/riskju għandu jkun evalwat.

Il-fatturi ewlenin tar-riskju għall-iperkalemija li għandhom ikunu kkunsidrati huma:

- Dijabete mellitus, indeboliment tal-kliewi, età (> 70 sena)
- Kumbinazzjoni ma' prodott mediċinali wiehed jew aktar li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone u/jew is-supplimenti tal-potassium. Prodotti mediċinali jew klassijiet terapewtiċi ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw iperkalemija huma sostituti tal-melħ li fihom potassium, diuretiki li jisperjaw potassium, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, mediċini mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs, li jinkludu inibituri COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressivi (cyclosporin jew tacrolimus) u trimethoprim.
- Avvenimenti interkurrenti, b'mod partikulari d-deidrazzjoni, dikumpensazzjoni akuta kardijaka, aċidożi metabolika, funzjoni tal-kliewi li tmur għall-aġġar, kundizzjoni tal-kliewi li tmur għall-aġġar għal għarrieda (eż. mard infettiv), lisi ċellulari (eż. iskemija akuta fir-riglejn jew fid-dirgħajn, rabdomijolisi, trawma estensiva).

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

Sorbitol

Din il-mediċina fiha 168.64 mg ta' sorbitol f'kull pillola.

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' jirriżulta f'infart mijokardijaku jew f'puplesija.

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

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

Interazzjonijiet komuni ta' din il-kumbinazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Biex jiġi kkunsidrat meta jsir l-użu fl-istess hin

Prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja

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

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

Ibbażat fuq il-proprjetajiet farmakoloġiċi ta' għom, jista' jkun mistenni li l-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jzidu l-effetti ipotensivi tal-mediċini kollha kontra l-pressjoni għolja, li jinkludu dan il-prodott mediċinali, eż. baclofen, amifostine, newroleptiċi jew antidipressanti. Flimkien ma' dan, pressjoni tad-demm 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 jisperjaw potassium jew supplimenti tal-potassium

Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II bħal telmisartan, inaqqsu t-telf tal-potassium kkaġunat minn Dijuretici li jisperjaw potassium, eż. spirinolactone, eplerenone, triamterene, jew amiloride, supplimenti tal-potassium, jew sostituti tal-melħ li fihom il-potassium jistgħu jwasslu għal zieda 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 t-tossicità kienu rrapportati waqt l-għoti fl-istess hin ta' lithium ma' inibituri ta' enzimi li jibdlu angiotensin, u ma' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, li jinkludu telmisartan. Jekk l-użu ta' din il-kumbinazzjoni jkun meħtieġ, monitoraġġ b'kawtela tal-livelli tal-lithium fis-serum hu rakkomandat.

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

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

L-użu fl-istess hin li jeħtieġ l-attenzjoni

Prodotti mediċinali mhux steroidi kontra l-infjammazzjoni

NSAIDs (i.e. acetylsalicylic acid f' korsijiet tad-dożaġġ kontra l-infjammazzjoni, inibituri 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 il-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 riversibbli. Għalhekk, din il-kumbinazzjoni ta' mediċini għandha tinghata b'kawtela, speċjalment lil persuni anzjani. Il-pazjenti għandhom jiġu idratati b'mod adegwat u

għandha tingħata konsiderazzjoni lill-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi wara l-bidu ta' terapija fl-istess ħin 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 ħin jrid jiġi meqjus

Digoxin

Meta telmisartan kien mogħti flimkien ma' digoxin, ġew osservati żidiet medji fl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (49 %) u fil-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi (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 l-attenzjoni

Inibituri ta' CYP3A4

Bl-użu fl-istess ħin mal-inibitur ta' CYP3A4 erythromycin f'pazjenti żgħażaġh u diltiazem f'pazjenti anzjani rispettivament, il-konċentrazzjoni ta' amlodipine fil-plażma żdiedet bi 22 % u 50 % rispettivament. Madankollu, ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba mhijiex ċerta. Ma jistax jiġi eskluż li inibituri qawwija ta' CYP3A4 (i.e. ketoconazole, itraconazole, ritonavir) jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' amlodipine fil-plażma fi grad ikbar minn dak ta' diltiazem. Amlodipine għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4. Madankollu, l-ebda avvenimenti avversi attribwibbli għal din l-interazzjoni ma kienu rrapportati.

Inducers ta' CYP3A4

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

Grejppfrut u meraq tal-grejppfrut

L-għoti fl-istess ħin ta' 240 ml ta' meraq tal-grejppfrut ma' doża orali waħda ta' 10 mg ta' amlodipine lil 20 voluntiera b'saħħithom ma wriex effett sinifikanti fuq il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' amlodipine. L-użu fl-istess ħin ta' amlodipine u grejppfrut jew meraq tal-grejppfrut xorta waħda mhuwiex rakkomandat fil-pazjenti, għax il-bijodisponibilità ta' amlodipine tista' tiżdied f'xi whud u tista' tirriżulta f'żieda ta' effetti ipotensivi.

L-użu fl-istess ħin li għandu jiġi kkunsidrat

Tacrolimus

Hemm riskju ta' żieda fil-livelli ta' tacrolimus fid-demem meta jingħata flimkien ma' amlodipine, iżda l-mekkanizmu farmakokinetiku ta' din l-interazzjoni mhuwiex mifhum għal kollox. Sabiex tiġi evitata t-tossiċità ta' tacrolimus, l-għoti ta' amlodipine f'pazjent ikkurat b'tacrolimus jeħtieġ monitoraġġ tal-livelli ta' tacrolimus fid-demem 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 b'saħħithom jew f'popolazzjonijiet oħrajn, bl-eċċezzjoni ta' pazjenti bi trapjant tal-kliwi, fejn ġew osservati żidiet varjabbli fil-konċentrazzjoni minima (medja ta' 0% - 40%) ta' cyclosporine. Għandha tingħata konsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-livelli ta' cyclosporine f'pazjenti bi trapjant tal-kliwi li jkunu fuq amlodipine, u t-tnaqqis fid-doża ta' cyclosporine għandu jsir skont il-bżonn.

Simvastatin

L-ghoti flimkien ta' dozi multipli ta' amlodipine 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.

Oħrajn

Amlodipine ingħata b'mod sigur flimkien ma' digoxin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, prodotti mediċinali kontra l-aċidu (aluminium hydroxide gel, magnesium hydroxide, simeticone), cimetidine, antibijotiċi u prodotti mediċinali ipoglikemiċi orali. Meta amlodipine u sildenafil intużaw flimkien, kull sustanza holqot b'mod indipendenti l-effett tagħha li jbaxxi l-pessjoni tad-demmm.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' telmisartan/amlodipine f'nisa tqal. Ma sarux studji dwar tossiċità riproduttiva fl-animali 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 hu kontraindikata matul it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Studji b'telmisartan fuq l-animali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju ta' teratoġeniċità wara espożizzjoni 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 dejta epidemjoloġika kkontrollata dwar ir-riskju b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, riskji simili jistgħu jeżistu għal din il-klassi ta' prodotti mediċinali. Hlief jekk it-tkomplija tat-terapija bl-antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II tkun ikkunsidrata li hi essenzjali, il-pazjenti li jkun qad jippjanaw li joħroġu tqal, għandha tinbidlilhom it-terapija għal waħda b'kuri alternattivi b'mediċini kontra l-pessjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, il-kura b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandha titwaqqaf immedjatament, u, jekk ikun xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

Hu magħruf li espożizzjoni għat-terapija b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II matul it-tieni u t-tielet trimestri, tikkaguna fetotossiċità umana (tnaqis fil-funzjoni tal-kliwi, oligohydramnios, ittardjar fl-ossifikazzjoni tal-kranju) u tossiċità fit-trabi tat-twelid (insuffiċjenza tal-kliwi, pressjoni baxxa, iperkalemija) (ara sezzjoni 5.3).

Jekk tkun seħhet espożizzjoni għal antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II mit-tieni trimestru tat-tqala, hu rakkomandat li jsir test ultrasoniku tal-funzjoni tal-kliwi u tal-kranju.

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

Amlodipine

Dejta fuq numru limitat ta' tqaliet esposti ma tindikax li amlodipine jew antagonisti oħrajn ta' riċetturi tal-calcium għandhom effett li jagħmel ħsara lis-saħħa tal-fetu. Madankollu, jista' jkun hemm riskju ta' ħlas imtawwal.

Treddigh

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

Minhabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' telmisartan waqt it-treddiġh, telmisartan/amlodipine mhumiex rakkomandati u kuri alternattivi li għandhom profili ahjar tas-sigurtà stabbiliti waqt it-treddiġh huma preferibbli, speċjalment meta omm tkun tredda' tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta disponibbli minn studji kliniċi kkontrollati bil-kombinazzjoni ta' doża fissa jew bil-komponenti individwali.

Ma sarux studji separati dwar it-tossicità 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.

Bl-istess mod, ma ġew irrappurtati l-ebda effetti fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa għal amlodipine (ara sezzjoni 5.3).

Tibdil bijokimiku reversibbli fir-ras tal-ispermatozoa li jista' jindebolixxi l-fekondazzjoni kien osservat għal imblokkaturi tal-kanal tal-calcium fi studji ta' qabel l-użu kliniku u *in vitro*. L-ebda rilevanza klinika ma ġiet stabbilita.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dan il-prodott mediċinali għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jinghataw parir li jista' jkollhom reazzjonijiet avversi bħal sinkope, nġhas, mejt, jew sturdament matul il-kura (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, il-kawtela għandha tiġi rakkomandata meta ssuq jew tuża l-magni. Jekk il-pazjenti jkollhom dawn reazzjonijiet avversi, huma għandhom jevitaw xogħol potenzjalment perikoluż bħal sewqan jew l-użu ta' makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni jinkludu sturdament u edema periferali. Sinkope serju jista' jseħh b'mod rari (f'inqas minn każ 1 f'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 osservati fil-provi kliniċi jew matul il-perjodu wara t-tqegħid fis-suq.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà u tollerabilità ta' Twynsta ġew evalwati f'ħames studji kliniċi kkontrollati fuq iktar minn 3,500 pazjent, li iktar minn 2,500 minnhom irċievew telmisartan flimkien ma' amlodipine.

Ir-reazzjonijiet avversi ġew ikklassifikati skont kategoriji 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, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Sistema tal-Klassifika Organi tal-Organi	Twynsta	Telmisartan	Amlodipine
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>			
Mhux komuni		infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju li tinkludi faringite u sinusite, 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, eosinofilija	
Rari hafna			lewkoċitopenija, tromboċitopenija
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>			
Rari		sensittività eċċessiva, reazzjoni anafilattika	
Rari hafna			sensittività eċċessiva
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>			
Mhux komuni		iperkalemija	
Rari		ipoglicemija (f'pazjenti dijabetiċi)	
Rari hafna			iperglicemija
<i>Disturbi psikjatriċi</i>			
Mhux komuni			tibil fil-burdata
Rari	depressjoni, ansjetà, nuqqas ta' rquad		konfużjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>			
Komuni	sturdament		

Mhux komuni	ngħas, migranja, uġiġh ta' ras, parestesija		
Rari	sinkope, newropatija periferali, ipoaestesija, indeboliment fis-sens tat- toġhma, roġhda		
Rari ħafna			sindrome extrapiramidali
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>			
Mhux komuni			indeboliment tal-vista
Rari		disturbi tal-vista	
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>			
Mhux komuni	sturdament		żanżin fil-widnejn
<i>Disturbi fil-qalb</i>			
Mhux komuni	bradikardija, palpitazzjonijiet		
Rari		Ventrikulari	
Rari ħafna			infart mijokardjali, aritmija, takikardija ventrikulari, fibrillazzjoni atrijali
<i>Disturbi vaskulari</i>			
Mhux komuni	pressjoni baxxa ortostatika pressjoni baxxa, fwawar		
Rari ħafna			vaskulite
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>			
Mhux komuni	sogħla	dispnea	qtuġh ta' nifs, rinite
Rari ħafna	mard interstizjali tal- pulmun ³		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			
Mhux komuni	uġiġh addominali, dijarea, dardir	gass	tibdil fil-mod ta' kif is- soltu tipporga

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' taħt il-ġilda</i>			
Mhux komuni	ħakk	iperidrosi	alopecija, purpura, tibdil fil-kulur tal- ġilda, iperidrosi
Rari	ekżema, eritema, raxx	anġjoedema (b'riżultat fatali), eruzzjoni minħabba l- medicina, eruzzjoni tossika tal- ġilda, urtikarja	
Rari ħafna			anġjoedema, erithma multiforme, urtikarja, dermatite bil-qxur, sindrome ta' Stevens- Johnson, sensittività għad-dawl
Mhux magħrufa			nekrolisi tossika tal- epidermide
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>			
Mhux komuni	artralġja, spażmi tal-muskoli (bugħawwieġ fir-riglejn, mijalġja		
Rari	uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estrematajiet (uġiġħ fir-riglejn)	Uġiġħ fit-tendini (sintomi qishom tendinite)	

<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria</i>			
Mhux komuni		indeboliment tal-kliewi li jinkludi kollass akut tal-kliewi	disturb meta taghmel l-awrina, pollakijurija
Rari	notturja		
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			
Mhux komuni	anormalità erettili		ginekomastija
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</i>			
Komuni	edema periferali		
Mhux komuni	astenja, uġiġħ fis-sider, gheja kbira, edema		uġiġħ
Rari	telqa	mard qisu influwenza	
<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 hu marbuta ma' mekkaniżmu li bħalissa mhux magħruf

²: il-maġġoranza ta' każijiet ta' disturb 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 interstizjali tal-pulmun (l-aktar pneumonja interstizjali u pneumonja eosinofilika) ġew irrappurtati mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'telmisartan

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu irrappurtati 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-iktar manifestazzjonijiet prominenti ta' doża eċċessiva ta' telmisartan huma mistennija li jkunu pressjoni tad-demm baxxa u takikardja; bradikardja, sturdament, rimettar, żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum, u insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienu wkoll irrappurtati.

Doża eċċessiva b'amlodipine tista' tirriżulta f'vażodilatazzjoni periferali eċċessiva u possibbilment takikardja bħala rispons għal pressjoni baxxa. Pressjoni baxxa sistemika notevoli u probabbilment fit-tul, sa, u li tinkludi xokk b'riżultat fatali, kienet irrappurtata.

Kura

Il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' appoġġ. L-immaniġġjar jiddependi fuq il-hin minn meta d-doża tkun ittiegħdet, u fuq is-severità tas-sintomi. Miżuri ssuġġeriti jinkludu li tinbeda emesi u/jew il-ħasil ġastriku. Faħam attiv (activated charcoal) jista' jkun utli fil-kura ta' doża eċċessiva kemm ta' telmisartan kif ukoll ta' amlodipine. Il-livelli tal-elettroliti u tal-krejinina fis-serum għandhom ikunu mmonitorjati ta' spiss. Jekk isseħħ pressjoni baxxa, il-pazjent għandu jinżamm mimdud fuq dahru bir-riġlejn u d-dirġajn imtella' 'l fuq, u jingħata malajr sostituti tal-melħ u tal-volum. Għandha tinbeda kura ta' appoġġ. Calcium gluconate ġol-vini jista' jkun utli biex ireġġa' lura l-effetti tal-imblokk tal-kanal tal-calcium. Telmisartan u Amlodipine ma jitneħħewx permezz tal-emodijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jaġixxu fuq is-sistema renin-angiotensin, antagonist ta' angiotensin II u imblokkaturi tal-kanal tal-calcium; Kodiċi ATC: C09DB04.

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

Telmisartan

Telmisartan hu attiv oralment u antagonist speċifiku ta' riċettur ta' angiotensin II (tip AT₁). Telmisartan jieħu post angiotensin II b'affinità għolja ħafna mis-sit fejn jehel fis-sottotip tar-riċettur AT₁, li hu responsabbli għall-azzjonijiet magħrufa ta' angiotensin II. Telmisartan ma juri l-ebda attività agonista parzjali fir-riċettur AT₁. Telmisartan jehel b'mod selettiv mar-riċettur AT₁. It-twahħil idum ħafna. Telmisartan ma jurix affinità għal riċetturi oħrajn, li jinkludu AT₂ u riċetturi AT oħrajn inqas ikkaratterizzati. Il-rwol funzjonali ta' dawn ir-riċetturi mhuwiex magħruf, kif lanqas hu magħruf l-effett tal-istimulazzjoni żejda possibbli tagħhom minn angiotensin II, li l-livelli tiegħu jiddiedu permezz ta' telmisartan. Il-livelli ta' aldosterone fil-plażma jitnaqqsu minn telmisartan. Telmisartan ma jinibixxix ir-renin fil-plażma umana jew 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 jsaħħah ir-reazzjonijiet avversi medjati minn bradykinin.

Fil-bnedmin, doża ta' 80 mg ta' telmisartan kważi tinibixxi kompletament iż-żieda fil-pressjoni tad-demem ikkawżata minn angiotensin II. Dan l-effett inibitorju jinżamm għal 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-demem ġeneralment jinkiseb minn 4 sa ġimghat wara l-bidu tal-kura, u jibqa' sostnut matul terapija fit-tul.

L-effett kontra l-pressjoni tad-demem jipersisti b'mod kostanti għal 24 siegħa wara li jingħata d-dożaġġ, u jinkludi l-aħħar 4 sigħat qabel id-doża li jkun imiss, kif muri mill-kejl tal-pressjoni tad-demem ambulatorja. Dan hu kkonfermat mill-proporzjonijiet bejn il-livelli l-aktar baxxi mqabbla mal-oġġla livelli, li kienu aktar minn 80 % b'mod konsistenti, osservati wara li ngħataw doži ta' 40 u 80 mg ta' telmisartan fi provi kliniċi b'telmisartan ikkontrollati bi placebo. Hemm tendenza apparenti għal relazzjoni bejn doża u l-hin tal-irkupru ta' pressjoni sistolika tad-demem fil-linja bażi. F'dan ir-rigward, id-dejta dwar pressjoni dijastolika tad-demem hi inkonsistenti.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, telmisartan inaqqas kemm il-pressjoni sistolika kif ukoll dik dijastolika, minghajr ma jaffettwa r-rata tal-polz. Il-kontribuzzjoni tal-effett dijuretiku u natriuretiku tal-prodott mediċinali għall-attività ipotensiva tagħha, għad trid tiġi definita. L-effikaċja anti-ipertensiva ta' telmisartan hi komparabbli ma' dik ta' mediċini li jirrapprezentaw kategoriji oħrajn ta' mediċini kontra l-pressjoni għolja (dan intwera fi provi kliniċi li qabblu telmisartan ma' amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide, u lisinopril).

Meta l-kura b'telmisartan titwaqqaf hesrem, il-pressjoni tad-demem terġa' lura għal kif kienet qabel ma bdiet il-kura, fuq perjodu ta' diversi ġranet, minghajr ma' jkun hemm hjiel ta' pressjoni għolja rebound.

L-inċidenza ta' soġħla xotta kienet iktar baxxa b'mod sinifikanti f'pazjenti kkurati b'telmisartan milli f'dawk li ngħataw inibituri tal-enzimi li jibdlu angiotensin, fi provi kliniċi li qabblu direttament iż-żewġ kuri kontra l-pressjoni għolja.

Żewġ provi kbar ikkontrollati li fihom il-parteciċipanti 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' imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II.

ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew mard ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus ta' tip 2 akkompanjata minn evidenza ta' ħsara fl-organi aħharin.

VA NEPHRON-D kien studju f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' 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 għet osservata żieda fir-riskju ta' iperkalemija, ħsara akuta riversibbli fil-kliewi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbla mal-monoterapija. Minhabba l-propjetajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II oħrajn.

Għalhekk, inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin 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 ta' tip 2 u mard kroniku tal-kliewi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju intemm kmieni minhabba żieda fir-riskju ta' riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija kienu t-tnejn numerikament iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-plaċebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalemija, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliewi) ġew irrappurtati b'mod iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-plaċebo.

Amlodipine

Amlodipine hu 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 transmembrane tal-joni tal-calcium għol-muskolu lixx kardijaku u vaskulari. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine hu minhabba l-effett rilassanti dirett fuq il-muskolu lixx vaskulari, li jwassal għal tnaqqis fir-reżistenza vaskulari periferali u fil-pressjoni tad-demem. Dejta sperimentali tindika li amlodipine jeħel kemm mas-siti ta' dihydropyridine kif ukoll ta' non-dihydropyridine. Amlodipine hu relattivament selettiv għal vini/arterji, b'effett akbar fuq ċelluli vaskulari tal-muskoli lixxi milli fuq iċ-ċelluli tal-muskoli kardijaċi.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, dożagġ ta' darba kuljum jipprova tnaqqis klinikament sinifikanti tal-pressjoni tad-demem 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-ġhoti ta' amlodipine.

F'pazjenti bi pressjoni għolja b'funzjoni normali tal-kliwi, dozi terapewtiċi ta' amlodipine rriżultaw fi tnaqqis fir-reżistenza vaskulari tal-kliwi u zieda fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari u fluss effettiv tal-plażma fil-kliwi, mingħajr tibdil fil-porzjon ta' filtrazzjoni jew proteinuria.

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

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

Studji emodinamiċi u provi klinici 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 ventrikulari tax-xellug u sintomatologija klinika.

Studju kkontrollat bi placebo (PRAISE) li kien maħsub biex jevalwa pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA Klassi III-IV li kienu qed jirċievu digoxin, dijuretici u inibituri ta' ACE, wera li amlodipine ma wassalx għal zieda fi riskju ta' mortalità jew mortalità u morbożità kombinati ma' insuffiċjenza tal-qalb.

Fi studju follow-up, fit-tul, ikkontrollat bi placebo (PRAISE-2) ta' amlodipine f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA III u IV, mingħajr sintomi klinici jew sejbiet oġġettivi li jissuġġerixxu mard iskemiku diġà eżistenti, li kienu fuq dozi stabbli ta' inibituri ta' ACE, digitalis, u dijuretici, amlodipine ma kellu l-ebda effett fuq il-mortalità kardjovaskulari totali. F'din l-istess popolazzjoni amlodipine kien assoċjat ma' zieda fir-rapporti ta' edema pulmonari minkejja li ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fl-inċidenza ta' aggravament ta' insuffiċjenza tal-qalb meta mqabbel ma' placebo.

Telmisartan/Amlodipine

Fi studju li dam 8 ġimgħat, multiċentriku, li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-placebo, tat-tip grupp parallel factorial, li sar fuq 1461 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa sa severa (medja tal-pressjoni tad-demmm dijastolika meta pazjent ikun bilqiegħda ta' ≥ 95 u ≤ 119 mmHg), il-kura b'kull doża ta' kumbinazzjoni ta' Twynsta rriżultat fi tnaqqis akbar b'mod sinifikanti tal-pressjoni tad-demmm dijastolika u sistolika u rati oġġla ta' kontroll meta mqabbla mal-komponenti rispettivi tal-medicini mogħtija waħidhom.

Twynsta wera tnaqqis marbut mad-doża fil-pressjoni tad-demmm sistolika/dijastolika 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 tad-demmm dijastolika 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 ġimgħtejn wara l-bidu tat-terapija. F'sottosett ta' 1050 pazjent bi pressjoni għolja minn moderata sa severa (DBP ≥ 100 mmHg) 32.7 – 51.8 % irrispondew suffiċjentement għal telmisartan jew amlodipine mogħtija waħidhom. It-tibdil medju osservat fil-pressjoni tad-demmm sistolika/dijastolika 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) kienu komparabbli ma', jew akbar minn dak li kien osservat b'amlodipine 10 mg ($-21.0/-17.6$ mmHg) u assoċjat ma' rati iktar baxxi b'mod sinifikanti ta' edema (1.4 % b'40 mg/5 mg; 0.5 % b'80 mg/5 mg; 17.6 % b'amlodipine 10 mg).

Monitoraġġ awtomatiku ambulatorju ta' pressjoni tad-demmm (ABPM) li twettaq f'sottosett ta' 562 pazjent, ikkonferma r-riżultati li kienu osservati fil-klinika fi tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm sistolika u dijastolika b'mod konsistenti fuq perjodu kollu tad-dożaġġ ta' 24 siegħa.

Fi studju multiċentriku addizzjonali, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, 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' kura, kull kumbinazzjoni kienet superjuri b'mod statistikament sinifikanti għaż-żewġ doži ta' amlodipine mogħti waħdu fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demem sistolika u dijastolika (-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 ta' pressjoni tad-demem dijastolika meta mqabbla ma' mediċini rispettivi mogħtija waħidhom (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' edema kienu iktar 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 multiċentriku, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, grupp parallel, total ta' 947 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa 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' kura, kull waħda mill-kuri bil-kumbinazzjoni ta' mediċini kienet superjuri b'mod statistikament sinifikanti għal terapija b'amlodipine waħdu fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demem dijastolika u sistolika (-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 tad-demem dijastolika meta mqabbla ma' meta ngħata waħdu (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, fit-tul, open-label, u follow-up li saru fuq medda addizzjonali ta' 6 xhur, l-effett ta' Twynsta nżamm fuq il-perjodu tal-prova. Flimkien ma' dan, intwera li xi pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod mhux adegwat bi Twynsta 40 mg/10 mg, kellu tnaqqis addizzjonali tal-pressjoni tad-demem permezz ta' titrazzjoni 'l fuq għal Twynsta 80 mg/10 mg.

L-incidenta totali ta' reazzjonijiet avversi bi Twynsta fil-programm ta' provi kliniċi kienet baxx bi 12.7 % biss tal-pazjenti fuq il-kura li kellhom reazzjonijiet avversi. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni kienu edema periferali u sturdament, ara wkoll sezzjoni 4.8. Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati kienu jaqblu ma' dawk antiċipati mill-profilu tas-sigurtà tal-komponenti telmisartan u amlodipine. L-ebda reazzjonijiet avversi godda jew iktar severi ma kienu osservati. Avvenimenti marbuta ma' edema (edema periferali, edema ġeneralizzata, u edema) kienu iktar baxxi b'mod konsistenti f'pazjenti li rċivew Twynsta meta mqabbla ma' pazjenti li rċivew amlodipine 10 mg. Fil-prova factorial design, ir-rati ta' edema kienu 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' edema kienu ta' 4.4 % għal 40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg u 24.9 % għal amlodipine 10 mg.

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

Twynsta ma kienx studjat fl-ebda popolazzjoni ta' pazjenti hlief dawk bi pressjoni għolja. Telmisartan kien studjat fi studju kbir tat-tip outcome li sar fuq 25,620 pazjent b'riskju għoli kardjovaskulari (ONTARGET). Amlodipine kien studjat f'pazjenti b'angina kronika stabbli, angina vażospastika u mard tal-arterja koronarja ddokumentat b'mod angiografiku.

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-kumbinazzjoni ta' doża

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 hu mgħaġġel, għalkemm l-ammont assorbit ivarja. Il-medja tal-bijodisponibilità assoluta għal telmisartan hi ta' madwar 50 %. Meta telmisartan jittiehed mal-ikel, it-tnaqqis taż-żona taht il-kurva tal-konċentrazzjoni tal-plażma-żmien ($AUC_{0-\infty}$) ta' telmisartan ivarja minn madwar 6 % (doża ta' 40 mg) sa madwar 19 % (doża ta' 160 mg). Sa 3 sigħat wara l-għoti, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma huma simili, kemm jekk telmisartan jittiehed fl-istat sajjem jew mal-ikel.

Wara l-għoti mill-ħalq ta' doži terapewtiċi, amlodipine jiġi assorbit tajjeb b'livelli massimi fid-demmi ta' bejn 6-12-il siegħa wara d-doża. Il-bijodisponibilità assoluta kienet stmata li hi 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 tad-distribuzzjoni fl-istat fiss (V_{dss}) hu ta' madwar 500 l.

Il-volum tad-distribuzzjoni ta' amlodipine hu 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 hu 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 hu kkaratterizzat minn farmakokinetika b'decay bi-esponenzjali, b'half-life tat-tneħħija terminali ta' >20 siegħa. L-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) u, fi grad anqas, iż-żona taht il-kurva ta' konċentrazzjoni fil-plażma-ħin (AUC), tiżdied b'mod sproporzjonat mad-doża. M'hemmx evidenza ta' akkumulazzjoni ta' telmisartan li hi klinikament rilevanti 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 l-għoti orali (u minn ġo vina), telmisartan jiġi kważi eliminat kollu mal-ippurgar, primarjament b'ħala kompost mhux mibdul. It-tneħħija kumulattiva permezz tal-awrina hi ta' < 1 % tad-doża. It-tneħħija totali mill-plażma (Cl_{tot}) hi 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 hi bifazika, b'half-life tat-tneħħija terminali ta' madwar 30 sa 50 siegħa, li hi konsistenti ma' dożaġġ ta' darba kuljum. Il-livelli fil-plażma fl-istat 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'hemmx l-ebda relazzjoni lineari bejn id-doži u l-livelli fil-plażma. Is- C_{max} u, fi grad anqas l-AUC, jiżdiedu b'mod sproporzjonat f'doži ta' aktar minn 40 mg.

Amlodipine juri farmakokinetika lineari.

Popolazzjoni pedjatrika (persuni li għandhom inqas minn 18-il sena)

M'hemmx dejta farmakokinetika disponibbli fil-popolazzjoni pedjatrika.

Sess

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

Anzjani

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

Il-hin biex jintlaħqu l-koncentrazzjonijiet massimi ta' amlodipine fil-plażma hu simili fl-anzjani u f'persuni aktar żgħażaġh. F'pazjenti anzjani, hemm tendenza li t-tneħħija ta' amlodipine tonqos, u dan jirriżulta f'żieda fl-AUC u fil-half-life tat-tneħħija.

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn moderat sa sever, l-irduppar tal-koncentrazzjonijiet ta' telmisartan fil-plażma kien osservat. Madankollu, koncentrazzjonijiet fil-plażma aktar baxxi kienu ossevati f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi li kienu qegħdin fuq id-dijalisi. Telmisartan jehel ħafna mal-proteini fil-plażma f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi, u ma jkunx jista' jitneħħa permezz tad-dijalisi. Il-half-life tat-tneħħija 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 bi kważi 100 %. Il-half-life tat-tneħħija ta' telmisartan ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied għandhom tnaqqis fit-tneħħija ta' amlodipine b'riżultat li ż-żieda fl-AUC tkun ta' madwar 40–60 %.

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

Billi l-profilu ta' tossiċità mhux klinika ta' telmisartan u amlodipine mhumiex overlapping, l-ebda aggravament ta' tossiċità ma kien mistenni għal din il-kombinazzjoni ta' mediċini. Dan ġie kkonfermat fi studju dwar it-tossikoloġija sottokronika fil-firien, li dam 13-il ġimgħa, li fih livelli ta' doża ta' 3.2/0.8, 10/2.5 u 40/10 mg/kg ta' telmisartan u amlodipine kienu ttestjati.

Dejta disponibbli ta' qabel l-użu kliniku 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 espożizzjoni li kienet komparabbli għal dik fil-medda terapewtika klinika, ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli tad-demem ħomor (eritrociti, emoglobina, ematokrit), u tibdil fl-emodinamika tal-kliewi (żieda fin-nitrogen tal-urea fid-demem u l-krejinina), kif ukoll żieda fil-potassium fis-serum f'annimali normotensivi. Fil-klieb, it-twessigh tubulari tal-kliewi u l-atrofija kienu osservati. Hsara fil-mukuża gastrika (tghawwir, ulċeri jew infjammazzjoni) kienu wkoll osservati fil-firien u fil-klieb. Dawn l-effetti mhux mixtieqa, medjati b'mod farmakoloġiku, magħrufa minn studji dwar is-sigurtà 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 mielaħ orali. Fiż-żewġ speċi, kienet osservata żieda fl-attività ta' renin fil-plażma u ipertrofija/iperplasija taċ-ċelluli juxtglomerular. Dawn il-bidliet, anke effett ta' klassi ta' inibituri ta' enzimi li jibdlu angiotensin u antagonisti oħrajn tar-riċetturi ta' angiotensin II, ma jidhirx 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 baxx tal-ġisem u dewmien biex jinfethu 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

Informazzjoni li mhix klinika, magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, ma' turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fi studji dwar it-tossicità riproduttiva fil-firien, dewmien fil-ħlas, ħlas diffiċli u indeboliment fetali u sopravivenza tal-frieh kienu osservati meta ngħataw dozi għoljin. Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ikkurati mill-ħalq b'amlodipine maleate (irġiel għal 64 jum u nisa għal 14-il jum qabel it-tgħammir) f'dozi ta' sa 10 mg ta' amlodipine/kg/kuljum (madwar 10 darbiet tad-doża massima rakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg/kuljum fuq bażi ta' mg/m²).

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibiltajiet

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 originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Neħhi l-pilloli mill-folja biss immedjatment qabel ma teħodhom.

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 bl-unità tad-doża (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
D-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: 7 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, imnaqqxa bil-kodiċi tal-prodott A3 u l-logo tal-kumpanija fuq is-saff l-abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

Terapija addizzjonali

Twynsta 80 mg/5 mg hu indikat għall-uzu fl-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 doži tal-komponenti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

L-għoti ta' amlodipine mal-grejpfrut jew meraq 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-tirazzjoni tad-doża individwali bil-komponenti (i.e. amlodipine u telmisartan) hi rakkomandata qabel ma wiehed jaqleb għall-kombinazzjoni tad-doża fissa. Meta jkun klinikament xieraq, bidla diretta minn terapija b'mediċina b'monoterapija għal kombinazzjoni fissa tista' tiġi kkunsidrata.

Pazjenti kkurati b'10 mg ta' amlodipine li jesperjenzaw kwalunkwe reazzjonijiet avversi li jillimitaw id-doża b'hal edema, 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 qed jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati jistgħu minflok jirċievu pilloli Twynsta li fihom l-istess doži tal-komponenti f'pillola waħda kuljum.

Anzjani (> 65 sena)

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti anzjani. Hemm ftit informazzjoni disponibbli f'pazjenti anzjani ħafna.

Indeboliment tal-kliewi

Hemm esperjenza limitata disponibbli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi li qeġdin fuq emodjalisi. Il-kawtela hi rakkomandata meta telmisartan/amlodipine jintużaw f'dawn il-pazjenti għax amlodipine u telmisartan mhumiex dijalizzabbli (ara wkoll sezzjoni 4.4).

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

Indeboliment tal-fwied

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

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn ħafif sa moderat, 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 s'issa. M'hemmx l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Twynsta jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Hu rakkomandat li tiegħu Twynsta flimkien 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. stenosi aortika ta' grad għoli)
- Insuffiċjenza emodinamikament instabbli tal-qalb wara infart mijokardijaku akut

L-użu fl-istess hin ta' telmisartan/amlodipine flimkien ma' prodotti li fihom aliskiren huwa kontraindikata f'pazjenti b'diabette mellitus jew b'indeboliment tal-kliewi ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (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. Hlief jekk it-tkomplija tat-terapija bl-antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II tkun ikkunsidrata li hi essenzjali, il-pazjenti li jkunu qed jippjanaw li joħorġu tqal, għandha tinbidlilhom it-terapija għal waħda b'kuri alternattivi

b' medicini kontra l-pessjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, il-kura b' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandha titwaqqaf 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, jista' jkun mistenni li jkollhom tneħħija mnaqqsa. Flimkien ma' dan, bħal fil-każ tal-antagonisti kollha tal-calcium, il-half-life ta' amlodipine tittawwal f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied u rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ ma kinux determinati s'issa. Għaldaqstant, telmisartan/amlodipine għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Pressjoni għolja renovaskulari

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

Indeboliment tal-kliewi u trapjant tal-kliewi

Meta telmisartan/amlodipine jintużaw f'pazjenti li għandhom indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, monitoraġġ perjodiku tal-livelli tal-potassium u tal-livelli tal-kreatinina fis-serum hu rakkomandat. M'hemmx esperjenza dwar l-għoti ta' telmisartan/amlodipine f'pazjenti bi trapjant riċenti tal-kliewi. Telmisartan u Amlodipine mhumiex dijallizzabbli.

Ipovolemija intravaskulari

Pressjoni baxxa sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista' sseħħ 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-kundizzjonijiet għandhom jiġu kkoreġuti qabel l-għoti ta' telmisartan. Jekk isseħħ pressjoni baxxa b'telmisartan/amlodipine, il-pazjent għandu jitpoġġa mimdud fuq dahru, u jekk ikun meħtieġ, jingħata infużjoni ġol-vini ta' likwidu mielaħ. Il-kura tista' titkompla għaladarba l-pessjoni tad-demmm tkun stabbilizzata.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Hemm evidenza li l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalemija u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza renali 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 hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt superviżjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ mill-qrib u frekwenti tal-funzjoni tal-kliewi, elettroliti u l-pessjoni tad-demmm.

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

Kundizzjonijiet oħrajn bl-istimulazzjoni tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone

F'pazjenti fejn it-ton vaskulari u l-funzjoni tal-kliewi jiddependu b'mod predominanti fuq l-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (eż. pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva severa tal-qalb jew li għandhom mard diġà eżistenti tal-kliewi, li jinkludi stenosi tal-arterja tal-kliewi), il-kura bi prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw din is-sistema kienet assoċjata ma' pressjoni baxxa akuta, iperażotemija, oligurja, jew, b'mod rari, ma' insuffiċjenza tal-kliewi akuta (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.

Stenosi tal-valv mitrali u aortiku, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bħal fil-każ ta' mediċini oħrajn li jwessgħu l-arterji/vini, għandha tingħata attenzjoni speċjali lil pazjenti li jbatu minn stenosi mitrali jew aortika, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Angina pectoris instabbli, infart mijokardijaku akut

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

Insuffiċjenza tal-qalb

Fi studju fit-tul, ikkontrollat bi placebo (PRAISE-2) dwar amlodipine f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' etjoloġija mhux iskemika NYHA III u IV, amlodipine kien assoċjat ma' żieda fir-rapporti ta' edema pulmonari minkejja li ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fl-inkidenza ta' aggravament ta' insuffiċjenza tal-qalb meta mqabbel ma' placebo (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti dijabetiċi kkurati bl-insulina jew mediċini kontra d-dijabete

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

Iperkalemija

L-użu ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone jista' jikkawża l-iperkalemija. L-iperkalemija tista' tkun fatali fl-anzjani, f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi, f'pazjenti dijabetiċi, f'pazjenti li jkunu kkurati 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/riskju għandu jkun evalwat.

Il-fatturi ewlenin tar-riskju għall-iperkalemija li għandhom ikunu kkunsidrati huma:

- Dijabete mellitus, indeboliment tal-kliewi, età (> 70 sena)
- Kumbinazzjoni ma' prodott mediċinali wiehed jew aktar li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone u/jew is-supplimenti tal-potassium. Prodotti mediċinali jew klassijiet terapewtiċi ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw iperkalemija huma sostituti tal-melħ li fihom potassium, dijuretiċi li jisperjaw potassium, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, mediċini mhux steroidi kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs, li jinkludu inibituri COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressivi (cyclosporin jew tacrolimus) u trimethoprim.
- Avvenimenti interkurrenti, b'mod partikulari d-deidrazzjoni, dikumpensazzjoni akuta kardijaka, acidożi metabolika, funzjoni tal-kliewi li tmur għall-aġħar, kundizzjoni tal-kliewi li tmur għall-aġħar għal għarrieda (eż. mard infettiv), lisi ċellulari (eż. iskemija akuta fir-riglejn jew fid-dirgħajn, rabdomijolisi, trawma estensiva).

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

Sorbitol

Din il-mediċina fiha 337.28 mg ta' sorbitol f'kull pillola.

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

Oħrajn

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

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

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

Interazzjonijiet komuni ta' din il-kumbinazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Biex jiġi kkunsidrat meta jsir l-użu fl-istess hin

Prodotti mediċinali ohrajn kontra l-pressjoni għolja

L-effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demem ta' telmisartan/amlodipine jista' jiżded bl-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali ohrajn 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 ipotensivi tal-mediċini kollha kontra l-pressjoni għolja, li jinkludu dan il-prodott mediċinali, eż. baclofen, amifostine, newroleptiċi jew antidipressanti. Flimkien ma' dan, pressjoni tad-demem baxxa meta wieħed 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 mhuwiex rakkomandat

Dijuretiċi li jisperjaw potassium jew supplimenti tal-potassium

Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II bħal telmisartan, inaqqsu t-telf tal-potassium kkaġunat minn Dijuretiċi li jisperjaw potassium, 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 t-tossicità kienu rrapportati waqt l-għoti fl-istess hin ta' lithium ma' inibituri ta' enzimi li jibdlu angiotensin, u ma' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, li jinkludu telmisartan. Jekk l-użu ta' din il-kumbinazzjoni jkun meħtieġ, monitoraġġ b'kawtela tal-livelli tal-lithium fis-serum hu rakkomandat.

Mediċini ohrajn kontra l-pressjoni għolja li jaġixxu fuq is-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

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

L-użu fl-istess hin li jeħtieġ l-attenzjoni

Prodotti mediċinali mhux steroidi kontra l-infjammazzjoni

NSAIDs (i.e. acetylsalicylic acid f'korsijiet tad-dożaġġ kontra l-infjammazzjoni, inibituri 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 il-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 riversibbli. Għalhekk, din il-kombinazzjoni ta' mediċini għandha tingħata b'kawtela, speċjalment lil persuni anzjani. Il-pazjenti għandhom jiġu idratati b'mod adegwat u għandha tingħata konsiderazzjoni lill-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi wara l-bidu ta' terapija fl-istess hin u perjodikament wara dan.

Ramipril

Fi studju wiehed, 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 meqjus

Digoxin

Meta telmisartan kien mogħti flimkien ma' digoxin, ġew osservati żidiet medji fl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (49 %) u fil-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi (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 l-attenzjoni

Inibituri ta' CYP3A4

Bl-użu fl-istess hin mal-inibitur ta' CYP3A4 erythromycin f'pazjenti żgħażaġh u diltiazem f'pazjenti anzjani rispettivament, il-konċentrazzjoni ta' amlodipine fil-plażma żdiedet bi 22 % u 50 % rispettivament. Madankollu, ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba mhijiex ċerta. Ma jistax jiġi eskluż li inibituri qawwija ta' CYP3A4 (i.e. ketoconazole, itraconazole, ritonavir) jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' amlodipine fil-plażma fi grad ikbar minn dak ta' diltiazem. Amlodipine għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4. Madankollu, l-ebda avvenimenti avversi attribwibbli għal din l-interazzjoni ma kienu rrapportati.

Inducers ta' CYP3A4

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

Grejppfrut u meraq tal-grejppfrut

L-għoti fl-istess hin ta' 240 ml ta' meraq tal-grejppfrut ma' doża orali waħda ta' 10 mg ta' amlodipine lil 20 voluntiera b'saħħithom ma wriex effett sinifikanti fuq il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' amlodipine. L-użu fl-istess hin ta' amlodipine u grejppfrut jew meraq tal-grejppfrut xorta waħda mhuwiex rakkomandat fil-pazjenti, għax il-bijodisponibilità ta' amlodipine tista' tiżdied f'xi wħud u tista' tirriżulta f'żieda ta' effetti ipotensivi.

L-użu fl-istess hin li għandu jiġi kkunsidrat

Tacrolimus

Hemm riskju ta' żieda fil-livelli ta' tacrolimus fid-demmi meta jingħata flimkien ma' amlodipine, iżda l-mekkanizmu farmakokinetiku ta' din l-interazzjoni mhuwiex mifhum għal kollox. Sabiex tiġi evitata t-tossiċità ta' tacrolimus, l-għoti ta' amlodipine f'pazjent ikkurat b'tacrolimus jehtieg monitoraġġ tal-livelli ta' tacrolimus fid-demmi 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 b'saħħithom jew f'popolazzjonijiet oħrajn, bl-eċċezzjoni ta' pazjenti bi trapjant tal-kliewi, fejn ġew osservati żidiet varjabbli fil-konċentrazzjoni minima (medja ta' 0% - 40%) ta' cyclosporine. Għandha tingħata konsiderazzjoni għall-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.

Simvastatin

L-ġhoti flimkien ta' doži multipli ta' amlodipine 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.

Oħrajn

Amlodipine ingħata b'mod sigur flimkien ma' digoxin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, prodotti mediċinali kontra l-aċidu (aluminium hydroxide gel, magnesium hydroxide, simeticone), cimetidine, antibijotiċi u prodotti mediċinali ipoglikemiċi orali. Meta amlodipine u sildenafil intużaw flimkien, kull sustanza holqot b'mod indipendenti l-effett tagħha li jbaxxi l-pressjoni tad-demem.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' telmisartan/amlodipine f'nisa tqal. Ma sarux studji dwar tossiċità riproduttiva fl-annimali b'telmisartan/amlodipine.

Telmisartan

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

Studji b'telmisartan fuq l-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju ta' teratoġenicità wara espożizzjoni 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 dejta epidemjoloġika kkontrollata dwar ir-riskju b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, riskji simili jistgħu jeżistu għal din il-klassi ta' prodotti mediċinali. Hlief jekk it-tkomplija tat-terapija bl-antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II tkun ikkunsidrata li hi essenzjali, il-pazjenti li jkunu qed jippjanaw li joħorġu tqal, għandha tinbidlilhom it-terapija għal waħda b'kuri alternattivi b'mediċini kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, il-kura b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandha titwaqqaf immedjatament, u, jekk ikun xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

Hu magħruf li espożizzjoni għat-terapija b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II matul it-tieni u t-tielet trimestri, tikkaguna fetotossiċità umana (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, oligohydramnios, ittardjar fl-ossifikazzjoni tal-kranju) u tossiċità fit-trabi tat-twelid (insuffiċjenza tal-kliewi, pressjoni baxxa, iperkalemija) (ara sezzjoni 5.3).

Jekk tkun sehhet espożizzjoni għal antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II mit-tieni trimestru tat-tqala, hu rakkomandat li jsir test ultrasoniku tal-funzjoni tal-kliewi u tal-kranju.

Tfal żgħar li ommijethom ikunu hađu antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, għandhom ikunu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Amlodipine

Dejta fuq numru limitat ta' tqaliet esposti ma tindikax li amlodipine jew antagonisti oħrajn ta' riċetturi tal-calcium għandhom effett li jagħmel hsara lis-saħħa tal-fetu. Madankollu, jista' jkun hemm riskju ta' ħlas imtawwal.

Treddiġh

Amlodipine jiġi eliminat fil-halib uman. Il-proporzjon tad-doża materna li t-tarbija rċieviet għet stmata f'firxa interkwartili ta' 3 - 7%, b'massimu ta' 15%. L-effett ta' amlodipine fuq it-trabi mhux magħruf.

Minhabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' telmisartan waqt it-treddiġh, telmisartan/amlodipine mhumiex rakkomandati u kuri alternattivi li għandhom profili aħjar tas-sigurtà stabbiliti waqt it-treddiġh huma preferibbli, speċjalment meta omm tkun tredda' tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta disponibbli minn studji kliniċi kkontrollati bil-kombinazzjoni ta' doża fissa jew bil-komponenti individwali.

Ma sarux studji separati dwar it-tossicità 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.

Bl-istess mod, ma ġew irrappurtati l-ebda effetti fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa għal amlodipine (ara sezzjoni 5.3).

Tibdil bijokimiku reversibbli fir-ras tal-ispermatozoa li jista' jindebolixxi l-fekondazzjoni kien osservat għal imblokkaturi tal-kanal tal-calcium fi studji ta' qabel l-użu kliniku u *in vitro*. L-ebda rilevanza klinika ma għet stabbilita.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni jinkludu sturdament u edema periferali. Sinkope serju jista' jseħh b'mod rari (f'inqas minn każ 1 f'kull 1,000 pazjent).

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà u tollerabilità ta' Twynsta ġew evalwati f'ħames studji kliniċi kkontrollati fuq iktar minn 3,500 pazjent, li iktar minn 2,500 minnhom irċievew telmisartan flimkien ma' amlodipine.

Ir-reazzjonijiet avversi ġew ikklassifikati skont kategoriji 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, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Sistema tal-Klassifika Organi tal-Organ	Twynsta	Telmisartan	Amlodipine
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>			
Mhux komuni		infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju li tinkludi faringite u sinusite, 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, eosinofilija	
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		iperkalemija	
Rari		ipoglicemija (f'pazjenti dijabetiċi)	
Rari ħafna			iperglicemija
<i>Disturbi psikjatriċi</i>			
Mhux komuni			tibil fil-burdata
Rari	depressjoni, ansjetà, nuqqas ta' rqaq		konfużjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>			
Komuni	sturdament		

Mhux komuni	ngħas, migranja, uġiġh ta' ras, parestesija		
Rari	sinkope, newropatija periferali, ipoaestesija, indeboliment fis-sens tat- toġhma, roġhda		
Rari ħafna			sindrome extrapiramidali
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>			
Mhux komuni			indeboliment tal-vista
Rari		disturbi tal-vista	
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>			
Mhux komuni	sturdament		żanzin fil-widnejn
<i>Disturbi fil-qalb</i>			
Mhux komuni	bradikardija, palpitazzjonijiet		
Rari		Ventrikulari	
Rari ħafna			infart mijokardjali, aritmija, takikardija ventrikulari, fibrillazzjoni atrijali
<i>Disturbi vaskulari</i>			
Mhux komuni	pressjoni baxxa ortostatika pressjoni baxxa, fwawar		
Rari ħafna			vaskulite
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>			
Mhux komuni	sogħla	dispnea	qtuġh ta' nifs, rinite
Rari ħafna	mard interstizjali tal- pulmun ³		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			
Mhux komuni	uġiġh addominali, dijarea, dardir	gass	tibdil fil-mod ta' kif is- soltu tipporga

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' taħt il-ġilda</i>			
Mhux komuni	ħakk	iperidrosi	alopecija, purpura, tibdil fil-kulur tal- ġilda, iperidrosi
Rari	ekżema, eritema, raxx	anġjoedema (b'riżultat fatali), eruzzjoni minħabba l- medicina, eruzzjoni tossika tal- ġilda, urtikarja	
Rari ħafna			anġjoedema, erithma multiforme, urtikarja, dermatite bil-qxur, sindrome ta' Stevens- Johnson, sensittività għad-dawl
Mhux magħrufa			nekrolisi tossika tal- epidermide
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>			
Mhux komuni	artralġja, spazmi tal-muskoli (bugħawwieġ fir-riglejn, mijalġja		
Rari	uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estrematajiet (uġiġħ fir-riglejn)	Uġiġħ fit-tendini (sintomi qishom tendinite)	

<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria</i>			
Mhux komuni		indeboliment tal-kliewi li jinkludi kollass akut tal-kliewi	disturb meta taghmel l-awrina, pollakijurija
Rari	notturja		
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			
Mhux komuni	anormalità erettili		ginekomastija
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</i>			
Komuni	edema periferali		
Mhux komuni	astenja, uġiġħ fis-sider, gheja kbira, edema		uġiġħ
Rari	telqa	mard qisu influwenza	
<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 hu marbuta ma' mekkaniżmu li bħalissa mhux magħruf

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu irrappurtati 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-iktar manifestazzjonijiet prominenti ta' doża eċċessiva ta' telmisartan huma mistennija li jkunu pressjoni tad-demm baxxa u takikardja; bradikardja, sturdament, rimettar, żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum, u insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienu wkoll irrappurtati.

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

Kura

Il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' appoġġ. L-immaniġġjar jiddependi fuq il-hin minn meta d-doża tkun ittiehdet, u fuq is-severità tas-sintomi. Miżuri ssuġġeriti jinkludu li tinbeda emesi u/jew il-ħasil ġastriku. Faħam attiv (activated charcoal) jista' jkun utli fil-kura ta' doża eċċessiva kemm ta' telmisartan kif ukoll ta' amlodipine.

Il-livelli tal-elettroliti u tal-krejinina fis-serum għandhom ikunu mmonitorjati ta' spiss. Jekk isseħħ pressjoni baxxa, il-pazjent għandu jinżamm mimdud fuq dahru bir-riġlejn u d-dirġajn imtella' 'l fuq, u jingħata malajr sostituti tal-melħ u tal-volum. Għandha tinbeda kura ta' appoġġ. Calcium gluconate ġol-vini jista' jkun utli biex ireġġa' lura l-effetti tal-imblokk tal-kanal tal-calcium. Telmisartan u Amlodipine ma jitneħħewx permezz tal-emodijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jaġixxu fuq is-sistema renin-angiotensin, antagonist ta' angiotensin II u imblokkaturi tal-kanal tal-calcium; Kodiċi ATC: C09DB04.

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

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

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

Telmisartan

Telmisartan hu attiv oralment u antagonist speċifiku ta' riċettur ta' angiotensin II (tip AT₁).

Telmisartan jieħu post angiotensin II b'affinità għolja ħafna mis-sit fejn jehel fis-sottotip tar-riċettur AT₁, li hu responsabbli għall-azzjonijiet magħrufa ta' angiotensin II. Telmisartan ma juri l-ebda attività agonista parzjali fir-riċettur AT₁. Telmisartan jehel b'mod selettiv mar-riċettur AT₁. It-twahħil idum ħafna. Telmisartan ma jurix affinità għal riċetturi oħrajn, li jinkludu AT₂ u riċetturi AT oħrajn inqas ikkaratterizzati. Il-rwol funzjonali ta' dawn ir-riċetturi mhuwiex magħruf, kif lanqas hu magħruf l-effett tal-istimulazzjoni żejda possibbli tagħhom minn angiotensin II, li l-livelli tiegħu jżiedu permezz ta' telmisartan. Il-livelli ta' aldosterone fil-plażma jitnaqqsu minn telmisartan. Telmisartan ma jinibixxix ir-renin fil-plażma umana jew 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-demem ikkawżata minn angiotensin II. Dan l-effett inibitorju jinżamm għal 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-demem ġeneralment jinkiseb minn 4 sa ġimġat wara l-bidu tal-kura, u jibqa' sostnut matul terapija fit-tul.

L-effett kontra l-pressjoni tad-demem jipersisti b'mod kostanti għal 24 siegħa wara li jingħata d-dożaġġ, u jinkludi l-aħħar 4 sigħat qabel id-doża li jkun imiss, kif muri mill-kejl tal-pressjoni tad-demem ambulatorja. Dan hu kkonfermat mill-proporzjonijiet bejn il-livelli l-aktar baxxi mqabbla mal-oġġla livelli, li kienu aktar minn 80 % b'mod konsistenti, osservati wara li ngħataw doži ta' 40 u 80 mg ta' telmisartan fi provi kliniċi b'telmisartan ikkontrollati bi placebo. Hemm tendenza apparenti għal relazzjoni bejn doża u l-hin tal-irkupru ta' pressjoni sistolika tad-demem fil-linja bażi. F'dan ir-riġward, id-dejta dwar pressjoni dijastolika tad-demem hi inkonsistenti.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, telmisartan inaqqas kemm il-pressjoni sistolika kif ukoll dik dijastolika, minghajr ma jaffettwa r-rata tal-polz. Il-kontribuzzjoni tal-effett dijuretiku u natriuretiku tal-prodott mediċinali għall-attività ipotensiva tagħha, għad trid tiġi definita. L-effikaċja anti-ipertensiva ta' telmisartan hi komparabbli ma' dik ta' mediċini li jirrapprezentaw kategoriji oħrajn ta' mediċini kontra l-pressjoni għolja (dan intwera fi provi kliniċi li qabblu telmisartan ma' amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide, u lisinopril).

Meta l-kura b'telmisartan titwaqqaf hesrem, il-pressjoni tad-demem terġa' lura għal kif kienet qabel ma bdiet il-kura, fuq perjodu ta' diversi ġranet, minghajr ma' jkun hemm hjiel ta' pressjoni għolja rebound.

L-inċidenza ta' soġħla xotta kienet iktar baxxa b'mod sinifikanti f'pazjenti kkurati b'telmisartan milli f'dawk li ngħataw inibituri tal-enzimi li jibdlu angiotensin, fi provi kliniċi li qabblu direttament iż-żewġ kuri kontra l-pressjoni għolja.

Żewġ provi kbar ikkontrollati li fihom il-parteciċipanti 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' imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II.

ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew mard ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus ta' tip 2 akkompanjata minn evidenza ta' ħsara fl-organi aħharin.

VA NEPHRON-D kien studju f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' 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 għet osservata żieda fir-riskju ta' iperkalemija, ħsara akuta riversibbli fil-kliewi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbla mal-monoterapija. Minhabba l-propjetajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II oħrajn.

Għalhekk, inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin 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 ta' tip 2 u mard kroniku tal-kliewi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju intemm kmieni minhabba żieda fir-riskju ta' riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija kienu t-tnejn numerikament iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-plaċebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalemija, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliewi) ġew irrappurtati b'mod iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-plaċebo.

Amlodipine

Amlodipine hu 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 transmembrane tal-joni tal-calcium għol-muskolu lixx kardijaku u vaskulari. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine hu minhabba l-effett rilassanti dirett fuq il-muskolu lixx vaskulari, li jwassal għal tnaqqis fir-reżistenza vaskulari periferali u fil-pressjoni tad-demem. Dejta sperimentali tindika li amlodipine jeħel kemm mas-siti ta' dihydropyridine kif ukoll ta' non-dihydropyridine. Amlodipine hu relattivament selettiv għal vini/arterji, b'effett akbar fuq ċelluli vaskulari tal-muskoli lixxi milli fuq iċ-ċelluli tal-muskoli kardijaċi.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, dożagġ ta' darba kuljum jipprovdi tnaqqis klinikament sinifikanti tal-pressjoni tad-demem 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-ġhoti ta' amlodipine.

F'pazjenti bi pressjoni għolja b'funzjoni normali tal-kliwi, dozi terapewtiċi ta' amlodipine rriżultaw fi tnaqqis fir-reżistenza vaskulari tal-kliwi u zieda fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari u fluss effettiv tal-plażma fil-kliwi, mingħajr tibdil fil-porzjon ta' filtrazzjoni jew proteinuria.

Amlodipine ma kienx assoċjat ma' kwalunkwe effetti metabolici avversi jew tibdil fil-lipidi fil-plażma, u hu 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 ventrikulari tax-xellug u sintomatologija klinika.

Studju kkontrollat bi placebo (PRAISE) li kien maħsub biex jevalwa pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA Klassi III-IV li kienu qed jirċievu digoxin, dijuretici u inibituri ta' ACE, wera li amlodipine ma wassalx għal zieda fi riskju ta' mortalità jew mortalità u morbożità kombinati ma' insuffiċjenza tal-qalb.

Fi studju follow-up, fit-tul, ikkontrollat bi placebo (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 diġà eżistenti, li kienu fuq dozi stabbli ta' inibituri ta' ACE, digitalis, u dijuretici, amlodipine ma kellu l-ebda effett fuq il-mortalità kardjovaskulari totali. F'din l-istess popolazzjoni amlodipine kien assoċjat ma' zieda fir-rapporti ta' edema pulmonari minkejja li ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fl-inċidenza ta' aggravament ta' insuffiċjenza tal-qalb meta mqabbel ma' placebo.

Telmisartan/Amlodipine

Fi studju li dam 8 ġimgħat, multiċentriku, li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-placebo, tat-tip grupp parallel factorial, li sar fuq 1461 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa sa severa (medja tal-pressjoni tad-demmm dijastolika meta pazjent ikun bilqiegħda ta' ≥ 95 u ≤ 119 mmHg), il-kura b'kull doża ta' kumbinazzjoni ta' Twynsta rriżultat fi tnaqqis akbar b'mod sinifikanti tal-pressjoni tad-demmm dijastolika u sistolika u rati oġġla ta' kontroll meta mqabbla mal-komponenti rispettivi tal-medicini mogħtija waħidhom.

Twynsta wera tnaqqis marbut mad-doża fil-pressjoni tad-demmm sistolika/dijastolika 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 tad-demmm dijastolika 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 ġimgħtejn wara l-bidu tat-terapija. F'sottosett ta' 1050 pazjent bi pressjoni għolja minn moderata sa severa (DBP ≥ 100 mmHg) 32.7 – 51.8 % irrispondew suffiċjentement għal telmisartan jew amlodipine mogħtija waħidhom. It-tibdil medju osservat fil-pressjoni tad-demmm sistolika/dijastolika 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) kienu komparabbli ma', jew akbar minn dak li kien osservat b'amlodipine 10 mg (-21.0/-17.6 mmHg) u assoċjat ma' rati iktar baxxi b'mod sinifikanti ta' edema (1.4 % b'40 mg/5 mg; 0.5 % b'80 mg/5 mg; 17.6 % b'amlodipine 10 mg).

Monitoraġġ awtomatiku ambulatorju ta' pressjoni tad-demmm (ABPM) li twettaq f'sottosett ta' 562 pazjent, ikkonferma r-riżultati li kienu osservati fil-klinika fi tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm sistolika u dijastolika b'mod konsistenti fuq perjodu kollu tad-dożaġġ ta' 24 siegħa.

Fi studju multiċentriku addizzjonali, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, 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' kura, kull kumbinazzjoni kienet superjuri b'mod statistikament sinifikanti għaż-żewġ doži ta' amlodipine mogħti waħdu fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demem sistolika u diastolika (-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 ta' pressjoni tad-demem diastolika meta mqabbla ma' mediċini rispettivi mogħtija waħidhom (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' edema kienu iktar 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 multiċentriku, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, grupp parallel, total ta' 947 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa 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' kura, kull waħda mill-kuri bil-kumbinazzjoni ta' mediċini kienet superjuri b'mod statistikament sinifikanti għal terapija b'amlodipine waħdu fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demem diastolika u sistolika (-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 tad-demem diastolika meta mqabbla ma' meta ngħata waħdu (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, fit-tul, open-label, u follow-up li saru fuq medda addizzjonali ta' 6 xhur, l-effett ta' Twynsta nżamm fuq il-perjodu tal-prova. Flimkien ma' dan, intwera li xi pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod mhux adegwat bi Twynsta 40 mg/10 mg, kellu tnaqqis addizzjonali tal-pressjoni tad-demem permezz ta' titrazzjoni 'l fuq għal Twynsta 80 mg/10 mg.

L-incidenta totali ta' reazzjonijiet avversi bi Twynsta fil-programm ta' provi kliniċi kienet baxx bi 12.7 % biss tal-pazjenti fuq il-kura li kellhom reazzjonijiet avversi. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni kienu edema periferali u sturdament, ara wkoll sezzjoni 4.8. Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati kienu jaqblu ma' dawk antiċipati mill-profilu tas-sigurtà tal-komponenti telmisartan u amlodipine. L-ebda reazzjonijiet avversi godda jew iktar severi ma kienu osservati. Avvenimenti marbuta ma' edema (edema periferali, edema ġeneralizzata, u edema) kienu iktar baxxi b'mod konsistenti f'pazjenti li rċivew Twynsta meta mqabbla ma' pazjenti li rċivew amlodipine 10 mg. Fil-prova factorial design, ir-rati ta' edema kienu 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' edema kienu ta' 4.4 % għal 40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg u 24.9 % għal amlodipine 10 mg.

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

Twynsta ma kienx studjat fl-ebda popolazzjoni ta' pazjenti hlief dawk bi pressjoni għolja. Telmisartan kien studjat fi studju kbir tat-tip outcome li sar fuq 25,620 pazjent b'riskju għoli kardjovaskulari (ONTARGET). Amlodipine kien studjat f'pazjenti b'angina kronika stabbli, angina vażospastika u mard tal-arterja koronarja ddokumentat b'mod angiografiku.

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-kumbinazzjoni ta' doża

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 hu mgħaġġel, għalkemm l-ammont assorbit ivarja. Il-medja tal-bijodisponibilità assoluta għal telmisartan hi ta' madwar 50 %. Meta telmisartan jittiehed mal-ikel, it-tnaqqis taż-żona taht il-kurva tal-konċentrazzjoni tal-plażma-żmien ($AUC_{0-\infty}$) ta' telmisartan ivarja minn madwar 6 % (doża ta' 40 mg) sa madwar 19 % (doża ta' 160 mg). Sa 3 sigħat wara l-għoti, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma huma simili, kemm jekk telmisartan jittiehed fl-istat sajjem jew mal-ikel.

Wara l-għoti mill-ħalq ta' doži terapewtiċi, amlodipine jiġi assorbit tajjeb b'livelli massimi fid-demmi ta' bejn 6-12-il siegħa wara d-doża. Il-bijodisponibilità assoluta kienet stmata li hi 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 tad-distribuzzjoni fl-istat fiss (V_{dss}) hu ta' madwar 500 l.

Il-volum tad-distribuzzjoni ta' amlodipine hu 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 hu 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 hu kkaratterizzat minn farmakokinetika b'decay bi-esponenzjali, b'half-life tat-tneħħija terminali ta' >20 siegħa. L-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) u, fi grad anqas, iż-żona taht il-kurva ta' konċentrazzjoni fil-plażma-ħin (AUC), tiżdied b'mod sproporzjonat mad-doża. M'hemmx evidenza ta' akkumulazzjoni ta' telmisartan li hi klinikament rilevanti 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 l-għoti orali (u minn ġo vina), telmisartan jiġi kważi eliminat kollu mal-ippurgar, primarjament b'ħala kompost mhux mibdul. It-tneħħija kumulattiva permezz tal-awrina hi ta' < 1 % tad-doża. It-tneħħija totali mill-plażma (Cl_{tot}) hi 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 hi bifazika, b'half-life tat-tneħħija terminali ta' madwar 30 sa 50 siegħa, li hi konsistenti ma' dożaġġ ta' darba kuljum. Il-livelli fil-plażma fl-istat 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'hemmx l-ebda relazzjoni lineari bejn id-doži u l-livelli fil-plażma. Is- C_{max} u, fi grad anqas l-AUC, jiżdiedu b'mod sproporzjonat f'doži ta' aktar minn 40 mg.

Amlodipine juri farmakokinetika lineari.

Popolazzjoni pedjatrika (persuni li għandhom inqas minn 18-il sena)

M'hemmx dejta farmakokinetika disponibbli fil-popolazzjoni pedjatrika.

Sess

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

Anzjani

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

Il-hin biex jintlaħqu l-koncentrazzjonijiet massimi ta' amlodipine fil-plażma hu simili fl-anzjani u f'persuni aktar żgħażaġh. F'pazjenti anzjani, hemm tendenza li t-tneħħija ta' amlodipine tonqos, u dan jirriżulta f'żieda fl-AUC u fil-half-life tat-tneħħija.

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn moderat sa sever, l-irduppar tal-koncentrazzjonijiet ta' telmisartan fil-plażma kien osservat. Madankollu, koncentrazzjonijiet fil-plażma aktar baxxi kienu ossevati f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi li kienu qegħdin fuq id-dijalisi. Telmisartan jehel ħafna mal-proteini fil-plażma f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi, u ma jkunx jista' jitneħħa permezz tad-dijalisi. Il-half-life tat-tneħħija 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 bi kważi 100 %. Il-half-life tat-tneħħija ta' telmisartan ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied għandhom tnaqqis fit-tneħħija ta' amlodipine b'riżultat li ż-żieda fl-AUC tkun ta' madwar 40–60 %.

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

Billi l-profilu ta' tossiċità mhux klinika ta' telmisartan u amlodipine mhumiex overlapping, l-ebda aggravament ta' tossiċità ma kien mistenni għal din il-kumbinazzjoni ta' mediċini. Dan ġie kkonfermat fi studju dwar it-tossikoloġija sottokronika fil-firien, li dam 13-il ġimgħa, li fih livelli ta' doża ta' 3.2/0.8, 10/2.5 u 40/10 mg/kg ta' telmisartan u amlodipine kienu ttestjati.

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

Telmisartan

Fi studji dwar is-sigurtà ta' qabel l-użu kliniku, id-doži li pproduċew espożizzjoni li kienet komparabbli għal dik fil-medda terapewtika klinika, ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli tad-demem ħomor (eritrociti, emoglobina, ematokrit), u tibdil fl-emodinamika tal-kliewi (żieda fin-nitrogen tal-urea fid-demem u l-krejatinina), kif ukoll żieda fil-potassium fis-serum f'annimali normotensivi. Fil-klieb, it-twessigh tubulari tal-kliewi u l-atrofija kienu osservati. Hsara fil-mukuża gastrika (tghawwir, ulċeri jew infjammazzjoni) kienu wkoll osservati fil-firien u fil-klieb. Dawn l-effetti mhux mixtieqa, medjati b'mod farmakoloġiku, magħrufa minn studji dwar is-sigurtà 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 mielaħ orali. Fiż-żewġ speċi, kienet osservata żieda fl-attività ta' renin fil-plażma u ipertrofija/iperplasija taċ-ċelluli juxtglomerular. Dawn il-bidliet, anke effett ta' klassi ta' inibituri ta' enzimi li jibdlu angiotensin u antagonisti oħrajn tar-riċetturi ta' angiotensin II, ma jidhirx 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 baxx tal-ġisem u dewmien biex jinfethu 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

Informazzjoni li mhix klinika, magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, ma' turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fi studji dwar it-tossicità riproduttiva fil-firien, dewmien fil-ħlas, ħlas diffiċli u indeboliment fetali u sopravivenza tal-frieh kienu osservati meta ngħataw dozi għoljin. Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ikkurati mill-ħalq b'amlodipine maleate (irġiel għal 64 jum u nisa għal 14-il jum qabel it-tgħammir) f'dozi ta' sa 10 mg ta' amlodipine/kg/kuljum (madwar 10 darbiet tad-doża massima rakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg/kuljum fuq bażi ta' mg/m²).

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Colloidal anhydrous silica
Brilliant blue FCF (E133)
Ferric oxide black (E172)
Ferric oxide yellow (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 originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Neħhi l-pilloli mill-folja biss immedjatment qabel ma teħodhom.

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 bl-unità tad-doża (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
D-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: 7 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, imnaqqxa bil-kodiċi tal-prodott A4 u l-logo tal-kumpanija fuq is-saff l-abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' pressjoni tad-demmi għolja essenzjali f'persuni adulti:

Terapija addizzjonali

Twynsta 80 mg/10 mg hu indikat għall-uzu fl-adulti li l-pressjoni tad-demmi 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 jkun qad 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 hi ta' pillola waħda kuljum.

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

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

Terapija addizzjonali

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

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

Pazjenti kkurati b'10 mg ta' amlodipine li jesperjenzaw kwalunkwe reazzjonijiet avversi li jillimitaw id-doża b'hal edema, 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 qed jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati jistgħu minflok jirċievu pilloli Twynsta li fihom l-istess doži tal-komponenti f'pillola waħda kuljum.

Anzjani (> 65 sena)

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti anzjani. Hemm ftit informazzjoni disponibbli f'pazjenti anzjani ħafna.

Indeboliment tal-kliewi

Hemm esperjenza limitata disponibbli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi li qeġħdin fuq emodjalisi. Il-kawtela hi rakkomandata meta telmisartan/amlodipine jintużaw f'dawn il-pazjenti għax amlodipine u telmisartan mhumiex dijalizzabbli (ara wkoll sezzjoni 4.4).

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

Indeboliment tal-fwied

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

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn ħafif sa moderat, 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 s'issa. M'hemmx l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Twynsta jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Hu rakkomandat li tiegħu Twynsta flimkien 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. stenosi aortika ta' grad għoli)
- Insuffiċjenza emodinamikament instabbli tal-qalb wara infart mijokardijaku akut

L-użu fl-istess hin ta' telmisartan/amlodipine flimkien ma' prodotti li fihom aliskiren huwa kontraindikata f'pazjenti b'diabette mellitus jew b'indeboliment tal-kliewi ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tqala

Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jinbdeu waqt it-tqala. Hlief jekk it-tkomplija tat-terapija bl-antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II tkun ikkunsidrata li hi essenzjali, il-pazjenti li jkun qad jippjanaw li joħorġu tqal, għandha tinbidlilhom it-terapija għal waħda b'kuri alternattivi

b' medicini kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, il-kura b' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandha titwaqqaf 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, jista' jkun mistenni li jkollhom tneħħija mnaqqsa. Flimkien ma' dan, bħal fil-każ tal-antagonisti kollha tal-calcium, il-half-life ta' amlodipine tittawwal f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied u rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ ma kinux determinati s'issa. Għaldaqstant, telmisartan/amlodipine għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Pressjoni għolja renovaskulari

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

Indeboliment tal-kliewi u trapjant tal-kliewi

Meta telmisartan/amlodipine jintużaw f'pazjenti li għandhom indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, monitoraġġ perjodiku tal-livelli tal-potassium u tal-livelli tal-kreatinina fis-serum hu rakkomandat. M'hemmx esperjenza dwar l-għoti ta' telmisartan/amlodipine f'pazjenti bi trapjant riċenti tal-kliewi. Telmisartan u Amlodipine mhumiex dijallizzabbli.

Ipovolemija intravaskulari

Pressjoni baxxa sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista' sseħħ 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-kundizzjonijiet għandhom jiġu kkoreġuti qabel l-għoti ta' telmisartan. Jekk isseħħ pressjoni baxxa b'telmisartan/amlodipine, il-pazjent għandu jitpoġġa mimdud fuq dahru, u jekk ikun meħtieġ, jingħata infużjoni ġol-vini ta' likwidu mielaħ. Il-kura tista' titkompla għaladarba l-pressjoni tad-demmm tkun stabbilizzata.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

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, iperkalemija u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza renali 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 hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt superviżjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ mill-qrib u frekwenti tal-funzjoni tal-kliewi, 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.

Kundizzjonijiet oħrajn bl-istimulazzjoni tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone

F'pazjenti fejn it-ton vaskulari u l-funzjoni tal-kliewi jiddependu b'mod predominanti fuq l-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (eż. pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva severa tal-qalb jew li għandhom mard diġà eżistenti tal-kliewi, li jinkludi stenosi tal-arterja tal-kliewi), il-kura bi prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw din is-sistema kienet assoċjata ma' pressjoni baxxa akuta, iperażotemija, oligurja, jew, b'mod rari, ma' insuffiċjenza tal-kliewi akuta (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.

Stenosi tal-valv mitrali u aortiku, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bħal fil-każ ta' mediċini oħrajn li jwessgħu l-arterji/vini, għandha tingħata attenzjoni speċjali lil pazjenti li jbatu minn stenosi mitrali jew aortika, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Angina pectoris instabbli, infart mijokardijaku akut

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

Insuffiċjenza tal-qalb

Fi studju fit-tul, ikkontrollat bi placebo (PRAISE-2) dwar amlodipine f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' etjoloġija mhux iskemika NYHA III u IV, amlodipine kien assoċjat ma' żieda fir-rapporti ta' edema pulmonari minkejja li ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fl-inkidenza ta' aggravament ta' insuffiċjenza tal-qalb meta mqabbel ma' placebo (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti dijabetiċi kkurati bl-insulina jew mediċini kontra d-dijabete

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

Iperkalemija

L-użu ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone jista' jikkawża l-iperkalemija. L-iperkalemija tista' tkun fatali fl-anzjani, f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi, f'pazjenti dijabetiċi, f'pazjenti li jkunu kkurati 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/riskju għandu jkun evalwat.

Il-fatturi ewlenin tar-riskju għall-iperkalemija li għandhom ikunu kkunsidrati huma:

- Dijabete mellitus, indeboliment tal-kliewi, età (> 70 sena)
- Kumbinazzjoni ma' prodott mediċinali wiehed jew aktar li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone u/jew is-supplimenti tal-potassium. Prodotti mediċinali jew klassijiet terapewtiċi ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw iperkalemija huma sostituti tal-melħ li fihom potassium, diuretiki li jisperjaw potassium, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, mediċini mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs, li jinkludu inibituri COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressivi (cyclosporin jew tacrolimus) u trimethoprim.
- Avvenimenti interkurrenti, b'mod partikulari d-deidrazzjoni, dikumpensazzjoni akuta kardijaka, aċidożi metabolika, funzjoni tal-kliewi li tmur għall-aġħar, kundizzjoni tal-kliewi li tmur għall-aġħar għal għarrieda (eż. mard infettiv), lisi ċellulari (eż. iskemija akuta fir-riglejn jew fid-dirgħajn, rabdomijolisi, trawma estensiva).

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

Sorbitol

Din il-mediċina fiha 337.28 mg ta' sorbitol f'kull pillola.

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

Oħrajn

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

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

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

Interazzjonijiet komuni ta' din il-kumbinazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Biex jiġi kkunsidrat meta jsir l-użu fl-istess hin

Prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja

L-effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demem ta' telmisartan/amlodipine jista' jiżded 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-proprjetajiet farmakoloġiċi tagħhom, jista' jkun mistenni li l-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti ipotensivi tal-mediċini kollha kontra l-pressjoni għolja, li jinkludu dan il-prodott mediċinali, eż. baclofen, amifostine, newroleptiċi jew antidipressanti. Flimkien ma' dan, pressjoni tad-demem baxxa meta wieħed 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 jisperjaw potassium jew supplimenti tal-potassium

Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II bħal telmisartan, inaqqsu t-telf tal-potassium kkaġunat minn Dijuretici li jisperjaw potassium, 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 t-tossicità kienu rrapportati waqt l-għoti fl-istess hin ta' lithium ma' inibituri ta' enzimi li jibdlu angiotensin, u ma' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, li jinkludu telmisartan. Jekk l-użu ta' din il-kumbinazzjoni jkun meħtieġ, monitoraġġ b'kawtela tal-livelli tal-lithium fis-serum hu rakkomandat.

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

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

L-użu fl-istess hin li jeħtieġ l-attenzjoni

Prodotti mediċinali mhux steroidi kontra l-infjammazzjoni

NSAIDs (i.e. acetylsalicylic acid f'korsijiet tad-dożaġġ kontra l-infjammazzjoni, inibituri 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 il-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 riversibbli. Għalhekk, din il-kombinazzjoni ta' mediċini għandha tingħata b'kawtela, speċjalment lil persuni anzjani. Il-pazjenti għandhom jiġu idratati b'mod adegwat u għandha tingħata konsiderazzjoni lill-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi wara l-bidu ta' terapija fl-istess hin u perjodikament wara dan.

Ramipril

Fi studju wiehed, 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 meqjus

Digoxin

Meta telmisartan kien mogħti flimkien ma' digoxin, ġew osservati żidiet medji fl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (49 %) u fil-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi (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 l-attenzjoni

Inibituri ta' CYP3A4

Bl-użu fl-istess hin mal-inibitur ta' CYP3A4 erythromycin f'pazjenti żgħażaġh u diltiazem f'pazjenti anzjani rispettivament, il-konċentrazzjoni ta' amlodipine fil-plażma żdiedet bi 22 % u 50 % rispettivament. Madankollu, ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba mhijiex ċerta. Ma jistax jiġi eskluż li inibituri qawwija ta' CYP3A4 (i.e. ketoconazole, itraconazole, ritonavir) jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' amlodipine fil-plażma fi grad ikbar minn dak ta' diltiazem. Amlodipine għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4. Madankollu, l-ebda avvenimenti avversi attribwibbli għal din l-interazzjoni ma kienu rrapportati.

Inducers ta' CYP3A4

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

Grejppfrut u meraq tal-grejppfrut

L-għoti fl-istess hin ta' 240 ml ta' meraq tal-grejppfrut ma' doża orali waħda ta' 10 mg ta' amlodipine lil 20 voluntiera b'saħħithom ma wriex effett sinifikanti fuq il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' amlodipine. L-użu fl-istess hin ta' amlodipine u grejppfrut jew meraq tal-grejppfrut xorta waħda mhuwiex rakkomandat fil-pazjenti, għax il-bijodisponibilità ta' amlodipine tista' tiżdied f'xi wħud u tista' tirriżulta f'żieda ta' effetti ipotensivi.

L-użu fl-istess hin li għandu jiġi kkunsidrat

Tacrolimus

Hemm riskju ta' żieda fil-livelli ta' tacrolimus fid-demmi meta jingħata flimkien ma' amlodipine, iżda l-mekkanizmu farmakokinetiku ta' din l-interazzjoni mhuwiex mifhum għal kollox. Sabiex tiġi evitata t-tossiċità ta' tacrolimus, l-għoti ta' amlodipine f'pazjent ikkurat b'tacrolimus jehtieg monitoraġġ tal-livelli ta' tacrolimus fid-demmi 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 b'saħħithom jew f'popolazzjonijiet oħrajn, bl-eċċezzjoni ta' pazjenti bi trapjant tal-kliewi, fejn ġew osservati żidiet varjabbli fil-konċentrazzjoni minima (medja ta' 0% - 40%) ta' cyclosporine. Għandha tingħata konsiderazzjoni għall-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.

Simvastatin

L-ġhoti flimkien ta' doži multipli ta' amlodipine 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.

Oħrajn

Amlodipine ingħata b'mod sigur flimkien ma' digoxin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, prodotti mediċinali kontra l-aċidu (aluminium hydroxide gel, magnesium hydroxide, simeticone), cimetidine, antibijotiċi u prodotti mediċinali ipoglikemiċi orali. Meta amlodipine u sildenafil intużaw flimkien, kull sustanza holqot b'mod indipendenti l-effett tagħha li jbaxxi l-pessjoni tad-demem.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' telmisartan/amlodipine f'nisa tqal. Ma sarux studji dwar tossiċità riproduttiva fl-annimali b'telmisartan/amlodipine.

Telmisartan

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

Studji b'telmisartan fuq l-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju ta' teratoġenicità wara espożizzjoni 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 dejta epidemjoloġika kkontrollata dwar ir-riskju b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, riskji simili jistgħu jeżistu għal din il-klassi ta' prodotti mediċinali. Hlief jekk it-tkomplija tat-terapija bl-antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II tkun ikkunsidrata li hi essenzjali, il-pazjenti li jkunu qed jippjanaw li joħorġu tqal, għandha tinbidlilhom it-terapija għal waħda b'kuri alternattivi b'medicini kontra l-pessjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, il-kura b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandha titwaqqaf immedjatament, u, jekk ikun xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

Hu magħruf li espożizzjoni għat-terapija b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II matul it-tieni u t-tielet trimestri, tikkaguna fetotossiċità umana (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, oligohydramnios, ittardjar fl-ossifikazzjoni tal-kranju) u tossiċità fit-trabi tat-twelid (insuffiċjenza tal-kliewi, pressjoni baxxa, iperkalemija) (ara sezzjoni 5.3).

Jekk tkun sehhet espożizzjoni għal antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II mit-tieni trimestru tat-tqala, hu rakkomandat li jsir test ultrasoniku tal-funzjoni tal-kliewi u tal-kranju.

Tfal żgħar li ommijethom ikunu hađu antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, għandhom ikunu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Amlodipine

Dejta fuq numru limitat ta' tqaliet esposti ma tindikax li amlodipine jew antagonisti oħrajn ta' riċetturi tal-calcium għandhom effett li jagħmel hsara lis-saħħa tal-fetu. Madankollu, jista' jkun hemm riskju ta' ħlas imtawwal.

Treddiġh

Amlodipine jiġi eliminat fil-halib uman. Il-proporzjon tad-doża materna li t-tarbija rċieviet għet stmata f'firxa interkwartili ta' 3 - 7%, b'massimu ta' 15%. L-effett ta' amlodipine fuq it-trabi mhux magħruf.

Minhabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' telmisartan waqt it-treddiġh, telmisartan/amlodipine mhumiex rakkomandati u kuri alternattivi li għandhom profili aħjar tas-sigurtà stabbiliti waqt it-treddiġh huma preferibbli, speċjalment meta omm tkun tredda' tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta disponibbli minn studji kliniċi kkontrollati bil-kombinazzjoni ta' doża fissa jew bil-komponenti individwali.

Ma sarux studji separati dwar it-tossicità 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.

Bl-istess mod, ma ġew irrappurtati l-ebda effetti fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa għal amlodipine (ara sezzjoni 5.3).

Tibdil bijokimiku reversibbli fir-ras tal-ispermatozoa li jista' jindebolixxi l-fekondazzjoni kien osservat għal imblokkaturi tal-kanal tal-calcium fi studji ta' qabel l-użu kliniku u *in vitro*. L-ebda rilevanza klinika ma għet stabbilita.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni jinkludu sturdament u edema periferali. Sinkope serju jista' jseħh b'mod rari (f'inqas minn każ 1 f'kull 1,000 pazjent).

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà u tollerabilità ta' Twynsta ġew evalwati f'ħames studji kliniċi kkontrollati fuq iktar minn 3,500 pazjent, li iktar minn 2,500 minnhom irċievew telmisartan flimkien ma' amlodipine.

Ir-reazzjonijiet avversi ġew ikklassifikati skont kategoriji 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, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Sistema tal-Klassifika Organi tal-Organ	Twynsta	Telmisartan	Amlodipine
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>			
Mhux komuni		infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju li tinkludi faringite u sinusite, 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, eosinofilija	
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		iperkalemija	
Rari		ipoglicemija (f'pazjenti dijabetiċi)	
Rari ħafna			iperglicemija
<i>Disturbi psikjatriċi</i>			
Mhux komuni			tibil fil-burdata
Rari	depressjoni, ansjetà, nuqqas ta' rqa		konfużjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>			
Komuni	sturdament		

Mhux komuni	ngħas, migranja, uġiġh ta' ras, parestesija		
Rari	sinkope, newropatija periferali, ipoaestesija, indeboliment fis-sens tat- toġhma, roġhda		
Rari ħafna			sindrome extrapiramidali
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>			
Mhux komuni			indeboliment tal-vista
Rari		disturbi tal-vista	
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>			
Mhux komuni	sturdament		żanzin fil-widnejn
<i>Disturbi fil-qalb</i>			
Mhux komuni	bradikardija, palpitazzjonijiet		
Rari		Ventrikulari	
Rari ħafna			infart mijokardjali, aritmija, takikardija ventrikulari, fibrillazzjoni atrijali
<i>Disturbi vaskulari</i>			
Mhux komuni	pressjoni baxxa ortostatika pressjoni baxxa, fwawar		
Rari ħafna			vaskulite
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>			
Mhux komuni	sogħla	dispnea	qtuġh ta' nifs, rinite
Rari ħafna	mard interstizjali tal- pulmun ³		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			
Mhux komuni	uġiġh addominali, dijarea, dardir	gass	tibdil fil-mod ta' kif is- soltu tipporga

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' taħt il-ġilda</i>			
Mhux komuni	ħakk	iperidrosi	alopecija, purpura, tibdil fil-kulur tal- ġilda, iperidrosi
Rari	ekżema, eritema, raxx	anġjoedema (b'riżultat fatali), eruzzjoni minħabba l- medicina, eruzzjoni tossika tal- ġilda, urtikarja	
Rari ħafna			anġjoedema, erithma multiforme, urtikarja, dermatite bil-qxur, sindrome ta' Stevens- Johnson, sensittività għad-dawl
Mhux magħrufa			nekrolisi tossika tal- epidermide
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>			
Mhux komuni	artralġja, spażmi tal-muskoli (bugħawwieġ fir-riglejn, mijalġja		
Rari	uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estrematajiet (uġiġħ fir-riglejn)	Uġiġħ fit-tendini (sintomi qishom tendinite)	

<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria</i>			
Mhux komuni		indeboliment tal-kliewi li jinkludi kollass akut tal-kliewi	disturb meta taghmel l-awrina, pollakijurija
Rari	notturja		
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			
Mhux komuni	anormalità erettili		ginekomastija
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</i>			
Komuni	edema periferali		
Mhux komuni	astenja, uġiġħ fis-sider, gheja kbira, edema		uġiġħ
Rari	telqa	mard qisu influwenza	
<i>Investigazzjonijiet</i>			
Mhux komuni	żieda fl-enzimi tal-fwied	żieda tal-kreatinina fid-demem	żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż
Rari	żieda tal-uric acid fid-demem	żieda tal-creatine phosphokinase fid-demem, tnaqqis fl-emoglobina	

¹: l-avveniment jista' jkun sejba b'kombinazzjoni jew hu marbuta ma' mekkaniżmu li bhalissa mhux magħruf

²: il-maġġoranza ta' każijiet ta' disturb 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 interstizjali tal-pulmun (l-aktar pneumonja interstizjali u pneumonja eosinofilika) ġew irrappurtati mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'telmisartan

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu irrappurtati 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-iktar manifestazzjonijiet prominenti ta' doża eċċessiva ta' telmisartan huma mistennija li jkunu pressjoni tad-demem baxxa u takikardja; bradikardja, sturdament, rimettar, żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum, u insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienu wkoll irrappurtati.

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

Kura

Il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' appoġġ. L-immaniġġjar jiddependi fuq il-hin minn meta d-doża tkun ittiehdet, u fuq is-severità tas-sintomi. Miżuri ssuġġeriti jinkludu li tinbeda emesi u/jew il-ħasil ġastriku. Faħam attiv (activated charcoal) jista' jkun utli fil-kura ta' doża eċċessiva kemm ta' telmisartan kif ukoll ta' amlodipine.

Il-livelli tal-elettroliti u tal-krejinina fis-serum għandhom ikunu mmonitorjati ta' spiss. Jekk isseħħ pressjoni baxxa, il-pazjent għandu jinżamm mimdud fuq dahru bir-riglejn u d-dirġajn imtella' 'l fuq, u jingħata malajr sostituti tal-melħ u tal-volum. Għandha tinbeda kura ta' appoġġ. Calcium gluconate ġol-vini jista' jkun utli biex ireġġa' lura l-effetti tal-imblokk tal-kanal tal-calcium. Telmisartan u Amlodipine ma jitneħħewx permezz tal-emodijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jaġixxu fuq is-sistema renin-angiotensin, antagonist ta' angiotensin II u imblokkaturi tal-kanal tal-calcium; Kodiċi ATC: C09DB04.

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

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

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

Telmisartan

Telmisartan hu attiv oralment u antagonist speċifiku ta' riċettur ta' angiotensin II (tip AT₁).

Telmisartan jieħu post angiotensin II b'affinità għolja ħafna mis-sit fejn jehel fis-sottotip tar-riċettur AT₁, li hu responsabbli għall-azzjonijiet magħrufa ta' angiotensin II. Telmisartan ma juri l-ebda attività agonista parzjali fir-riċettur AT₁. Telmisartan jehel b'mod selettiv mar-riċettur AT₁. It-twahħil idum ħafna. Telmisartan ma jurix affinità għal riċetturi oħrajn, li jinkludu AT₂ u riċetturi AT oħrajn inqas ikkaratterizzati. Il-rwol funzjonali ta' dawn ir-riċetturi mhuwiex magħruf, kif lanqas hu magħruf l-effett tal-istimulazzjoni żejda possibbli tagħhom minn angiotensin II, li l-livelli tiegħu jiddiedu permezz ta' telmisartan. Il-livelli ta' aldosterone fil-plażma jitnaqqsu minn telmisartan. Telmisartan ma jinibixxi ir-renin fil-plażma umana jew jimblokka l-kanali tal-joni. Telmisartan ma jinibixxi l-enzima li tibdel angiotensin (kininase II), l-enzima li tiddegrada wkoll bradykinin. Għalhekk mhux mistenni li jsaħħah ir-reazzjonijiet avversi medjati minn bradykinin.

Fil-bnedmin, doża ta' 80 mg ta' telmisartan kważi tinibixxi kompletament iż-żieda fil-pressjoni tad-demm ikkawżata minn angiotensin II. Dan l-effett inibitorju jinżamm għal 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-demm ġeneralment jinkiseb minn 4 sa ġimġat wara l-bidu tal-kura, u jibqa' sostnut matul terapija fit-tul.

L-effett kontra l-pressjoni tad-demm jipersisti b'mod kostanti għal 24 siegħa wara li jingħata d-dożaġġ, u jinkludi l-aħħar 4 sigħat qabel id-doża li jkun imiss, kif muri mill-kejl tal-pressjoni tad-demm ambulatorja. Dan hu kkonfermat mill-proporzjonijiet bejn il-livelli l-aktar baxxi mqabbla mal-oġġla livelli, li kienu aktar minn 80 % b'mod konsistenti, osservati wara li ngħataw doži ta' 40 u 80 mg ta' telmisartan fi provi kliniċi b'telmisartan ikkontrollati bi placebo. Hemm tendenza apparenti għal relazzjoni bejn doża u l-hin tal-irkupru ta' pressjoni sistolika tad-demm fil-linja bażi. F'dan ir-rigward, id-dejta dwar pressjoni dijastolika tad-demm hi inkonsistenti.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, telmisartan inaqqas kemm il-pressjoni sistolika kif ukoll dik dijastolika, minghajr ma jaffettwa r-rata tal-polz. Il-kontribuzzjoni tal-effett dijuretiku u natriuretiku tal-prodott mediċinali għall-attività ipotensiva tagħha, għad trid tiġi definita. L-effikaċja anti-ipertensiva ta' telmisartan hi komparabbli ma' dik ta' mediċini li jirrapprezentaw kategoriji oħrajn ta' mediċini kontra l-pressjoni għolja (dan intwera fi provi kliniċi li qabblu telmisartan ma' amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide, u lisinopril).

Meta l-kura b'telmisartan titwaqqaf hesrem, il-pressjoni tad-demem terġa' lura għal kif kienet qabel ma bdiet il-kura, fuq perjodu ta' diversi ġranet, minghajr ma' jkun hemm hjiel ta' pressjoni għolja rebound.

L-inċidenza ta' soġħla xotta kienet iktar baxxa b'mod sinifikanti f'pazjenti kkurati b'telmisartan milli f'dawk li ngħataw inibituri tal-enzimi li jibdlu angiotensin, fi provi kliniċi li qabblu direttament iż-żewġ kuri kontra l-pressjoni għolja.

Żewġ provi kbar ikkontrollati li fihom il-parteciċipanti 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' imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II.

ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew mard ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus ta' tip 2 akkompanjata minn evidenza ta' ħsara fl-organi aħharin.

VA NEPHRON-D kien studju f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' 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 għet osservata żieda fir-riskju ta' iperkalemija, ħsara akuta riversibbli fil-kliewi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbla mal-monoterapija. Minhabba l-propjetajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II oħrajn.

Għalhekk, inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin 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 ta' tip 2 u mard kroniku tal-kliewi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju intemm kmieni minhabba żieda fir-riskju ta' riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija kienu t-tnejn numerikament iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-plaċebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalemija, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliewi) ġew irrappurtati b'mod iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-plaċebo.

Amlodipine

Amlodipine hu 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 transmembrane tal-joni tal-calcium għol-muskolu lixx kardijaku u vaskulari. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine hu minhabba l-effett rilassanti dirett fuq il-muskolu lixx vaskulari, li jwassal għal tnaqqis fir-reżistenza vaskulari periferali u fil-pressjoni tad-demem. Dejta sperimentali tindika li amlodipine jeħel kemm mas-siti ta' dihydropyridine kif ukoll ta' non-dihydropyridine. Amlodipine hu relattivament selettiv għal vini/arterji, b'effett akbar fuq ċelluli vaskulari tal-muskoli lixxi milli fuq iċ-ċelluli tal-muskoli kardijaċi.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, dożagġ ta' darba kuljum jipprovdi tnaqqis klinikament sinifikanti tal-pressjoni tad-demem 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-ġhoti ta' amlodipine.

F'pazjenti bi pressjoni għolja b'funzjoni normali tal-kliwi, dozi terapewtiċi ta' amlodipine rriżultaw fi tnaqqis fir-reżistenza vaskulari tal-kliwi u zieda fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari u fluss effettiv tal-plażma fil-kliwi, mingħajr tibdil fil-porzjon ta' filtrazzjoni jew proteinuria.

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

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

Studji emodinamici u provi klinici 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 ventrikulari tax-xellug u sintomatologija klinika.

Studju kkontrollat bi placebo (PRAISE) li kien maħsub biex jevalwa pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA Klassi III-IV li kienu qed jirċievu digoxin, diuretici u inibituri ta' ACE, wera li amlodipine ma wassalx għal zieda fi riskju ta' mortalità jew mortalità u morbożità kombinati ma' insuffiċjenza tal-qalb.

Fi studju follow-up, fit-tul, ikkontrollat bi placebo (PRAISE-2) ta' amlodipine f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ta' NYHA III u IV, mingħajr sintomi klinici jew sejbiet oġġettivi li jissuġġerixxu mard iskemiku diġà eżistenti, li kienu fuq dozi stabbli ta' inibituri ta' ACE, digitalis, u diuretici, amlodipine ma kellu l-ebda effett fuq il-mortalità kardjovaskulari totali. F'din l-istess popolazzjoni amlodipine kien assoċjat ma' zieda fir-rapporti ta' edema pulmonari minkejja li ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fl-inkidenza ta' aggravament ta' insuffiċjenza tal-qalb meta mqabbel ma' placebo.

Telmisartan/Amlodipine

Fi studju li dam 8 ġimgħat, multiċentriku, li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-placebo, tat-tip grupp parallel factorial, li sar fuq 1461 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa sa severa (medja tal-pressjoni tad-demmm dijastolika meta pazjent ikun bilqiegħda ta' ≥ 95 u ≤ 119 mmHg), il-kura b'kull doża ta' kumbinazzjoni ta' Twynsta rriżultat fi tnaqqis akbar b'mod sinifikanti tal-pressjoni tad-demmm dijastolika u sistolika u rati oġħla ta' kontroll meta mqabbla mal-komponenti rispettivi tal-medicini mogħtija waħidhom.

Twynsta wera tnaqqis marbut mad-doża fil-pressjoni tad-demmm sistolika/dijastolika 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 tad-demmm dijastolika 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 ġimagħtejn wara l-bidu tat-terapija. F'sottosett ta' 1050 pazjent bi pressjoni għolja minn moderata sa severa (DBP ≥ 100 mmHg) 32.7 – 51.8 % irrispondew suffiċjentement għal telmisartan jew amlodipine mogħtija waħidhom. It-tibdil medju osservat fil-pressjoni tad-demmm sistolika/dijastolika 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) kienu komparabbli ma', jew akbar minn dak li kien osservat b'amlodipine 10 mg (-21.0/-17.6 mmHg) u assoċjat ma' rati iktar baxxi b'mod sinifikanti ta' edema (1.4 % b'40 mg/5 mg; 0.5 % b'80 mg/5 mg; 17.6 % b'amlodipine 10 mg).

Monitoraġġ awtomatiku ambulatorju ta' pressjoni tad-demmm (ABPM) li twettaq f'sottosett ta' 562 pazjent, ikkonferma r-riżultati li kienu osservati fil-klinika fi tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm sistolika u dijastolika b'mod konsistenti fuq perjodu kollu tad-dożaġġ ta' 24 siegħa.

Fi studju multiċentriku addizzjonali, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, 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' kura, kull kumbinazzjoni kienet superjuri b'mod statistikament sinifikanti għaż-żewġ doži ta' amlodipine mogħti waħdu fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demem sistolika u dijastolika (-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 ta' pressjoni tad-demem dijastolika meta mqabbla ma' mediċini rispettivi mogħtija waħidhom (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' edema kienu iktar 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 multiċentriku, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, grupp parallel, total ta' 947 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa 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' kura, kull waħda mill-kuri bil-kumbinazzjoni ta' mediċini kienet superjuri b'mod statistikament sinifikanti għal terapija b'amlodipine waħdu fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demem dijastolika u sistolika (-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 tad-demem dijastolika meta mqabbla ma' meta ngħata waħdu (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, fit-tul, open-label, u follow-up li saru fuq medda addizzjonali ta' 6 xhur, l-effett ta' Twynsta nżamm fuq il-perjodu tal-prova. Flimkien ma' dan, intwera li xi pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod mhux adegwat bi Twynsta 40 mg/10 mg, kellu tnaqqis addizzjonali tal-pressjoni tad-demem permezz ta' titrazzjoni 'l fuq għal Twynsta 80 mg/10 mg.

L-incidenta totali ta' reazzjonijiet avversi bi Twynsta fil-programm ta' provi kliniċi kienet baxx bi 12.7% biss tal-pazjenti fuq il-kura li kellhom reazzjonijiet avversi. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni kienu edema periferali u sturdament, ara wkoll sezzjoni 4.8. Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati kienu jaqblu ma' dawk antiċipati mill-profilu tas-sigurtà tal-komponenti telmisartan u amlodipine. L-ebda reazzjonijiet avversi godda jew iktar severi ma kienu osservati. Avvenimenti marbuta ma' edema (edema periferali, edema ġeneralizzata, u edema) kienu iktar baxxi b'mod konsistenti f'pazjenti li rċivew Twynsta meta mqabbla ma' pazjenti li rċivew amlodipine 10 mg. Fil-prova factorial design, ir-rati ta' edema kienu 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' edema kienu ta' 4.4 % għal 40 mg/5 mg u 80 mg/5 mg u 24.9 % għal amlodipine 10 mg.

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

Twynsta ma kienx studjat fl-ebda popolazzjoni ta' pazjenti hlief dawk bi pressjoni għolja. Telmisartan kien studjat fi studju kbir tat-tip outcome li sar fuq 25,620 pazjent b'riskju għoli kardjovaskulari (ONTARGET). Amlodipine kien studjat f'pazjenti b'angina kronika stabbli, angina vażospastika u mard tal-arterja koronarja ddokumentat b'mod angiografiku.

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-kumbinazzjoni ta' doża

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 hu mgħaġġel, għalkemm l-ammont assorbit ivarja. Il-medja tal-bijodisponibilità assoluta għal telmisartan hi ta' madwar 50 %. Meta telmisartan jittiehed mal-ikel, it-tnaqqis taż-żona taht il-kurva tal-konċentrazzjoni tal-plażma-żmien ($AUC_{0-\infty}$) ta' telmisartan ivarja minn madwar 6 % (doża ta' 40 mg) sa madwar 19 % (doża ta' 160 mg). Sa 3 sigħat wara l-għoti, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma huma simili, kemm jekk telmisartan jittiehed fl-istat sajjem jew mal-ikel.

Wara l-għoti mill-ħalq ta' doži terapewtiċi, amlodipine jiġi assorbit tajjeb b'livelli massimi fid-demmm ta' bejn 6-12-il siegħa wara d-doża. Il-bijodisponibilità assoluta kienet stmata li hi 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 tad-distribuzzjoni fl-istat fiss (V_{dss}) hu ta' madwar 500 l.

Il-volum tad-distribuzzjoni ta' amlodipine hu 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 hu 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 hu kkaratterizzat minn farmakokinetika b'decay bi-esponenzjali, b'half-life tat-tneħħija terminali ta' >20 siegħa. L-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) u, fi grad anqas, iż-żona taht il-kurva ta' konċentrazzjoni fil-plażma-ħin (AUC), tiżdied b'mod sproporzjonat mad-doża. M'hemmx evidenza ta' akkumulazzjoni ta' telmisartan li hi klinikament rilevanti 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 l-għoti orali (u minn ġo vina), telmisartan jiġi kważi eliminat kollu mal-ippurgar, primarjament bħala kompost mhux mibdul. It-tneħħija kumulattiva permezz tal-awrina hi ta' < 1 % tad-doża. It-tneħħija totali mill-plażma (Cl_{tot}) hi għolja (madwar 1,000 ml/min) meta mqabbla mal-fluss tad-demmm tal-fwied (madwar 1,500 ml/min).

It-tneħħija ta' amlodipine mill-plażma hi bifazika, b'half-life tat-tneħħija terminali ta' madwar 30 sa 50 siegħa, li hi konsistenti ma' dożaġġ ta' darba kuljum. Il-livelli fil-plażma fl-istat 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'hemmx l-ebda relazzjoni lineari bejn id-doži u l-livelli fil-plażma. Is- C_{max} u, fi grad anqas l-AUC, jiżdiedu b'mod sproporzjonat f'doži ta' aktar minn 40 mg.

Amlodipine juri farmakokinetika lineari.

Popolazzjoni pedjatrika (persuni li għandhom inqas minn 18-il sena)

M'hemmx dejta farmakokinetika disponibbli fil-popolazzjoni pedjatrika.

Sess

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

Anzjani

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

Il-hin biex jintlaħqu l-koncentrazzjonijiet massimi ta' amlodipine fil-plażma hu simili fl-anzjani u f'persuni aktar żgħażaġh. F'pazjenti anzjani, hemm tendenza li t-tneħħija ta' amlodipine tonqos, u dan jirriżulta f'żieda fl-AUC u fil-half-life tat-tneħħija.

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn moderat sa sever, l-irduppar tal-koncentrazzjonijiet ta' telmisartan fil-plażma kien osservat. Madankollu, koncentrazzjonijiet fil-plażma aktar baxxi kienu ossevati f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi li kienu qegħdin fuq id-dijalisi. Telmisartan jehel ħafna mal-proteini fil-plażma f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi, u ma jkunx jista' jitneħħa permezz tad-dijalisi. Il-half-life tat-tneħħija 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 bi kważi 100 %. Il-half-life tat-tneħħija ta' telmisartan ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied għandhom tnaqqis fit-tneħħija ta' amlodipine b'riżultat li ż-żieda fl-AUC tkun ta' madwar 40–60 %.

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

Billi l-profilu ta' tossiċità mhux klinika ta' telmisartan u amlodipine mhumiex overlapping, l-ebda aggravament ta' tossiċità ma kien mistenni għal din il-kumbinazzjoni ta' mediċini. Dan ġie kkonfermat fi studju dwar it-tossikoloġija sottokronika fil-firien, li dam 13-il ġimgħa, li fih livelli ta' doża ta' 3.2/0.8, 10/2.5 u 40/10 mg/kg ta' telmisartan u amlodipine kienu ttestjati.

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

Telmisartan

Fi studji dwar is-sigurtà ta' qabel l-użu kliniku, id-doži li pproduċew espożizzjoni li kienet komparabbli għal dik fil-medda terapewtika klinika, ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli tad-demem ħomor (eritrociti, emoglobina, ematokrit), u tibdil fl-emodinamika tal-kliewi (żieda fin-nitrogen tal-urea fid-demem u l-krejinina), kif ukoll żieda fil-potassium fis-serum f'annimali normotensivi. Fil-klieb, it-twessigh tubulari tal-kliewi u l-atrofija kienu osservati. Hsara fil-mukuża gastrika (tghawwir, ulċeri jew infjammazzjoni) kienu wkoll osservati fil-firien u fil-klieb. Dawn l-effetti mhux mixtieqa, medjati b'mod farmakoloġiku, magħrufa minn studji dwar is-sigurtà 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 mielaħ orali. Fiż-żewġ speċi, kienet osservata żieda fl-attività ta' renin fil-plażma u ipertrofija/iperplasija taċ-ċelluli juxtglomerular. Dawn il-bidliet, anke effett ta' klassi ta' inibituri ta' enzimi li jibdlu angiotensin u antagonisti oħrajn tar-riċetturi ta' angiotensin II, ma jidhirx 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 baxx tal-ġisem u dewmien biex jinfethu 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

Informazzjoni li mhix klinika, magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, ma' turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fi studji dwar it-tossicità riproduttiva fil-firien, dewmien fil-ħlas, ħlas diffiċli u indeboliment fetali u sopravivenza tal-frieh kienu osservati meta ngħataw dozi għoljin. Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ikkurati mill-ħalq b'amlodipine maleate (irġiel għal 64 jum u nisa għal 14-il jum qabel it-tgħammir) f'dozi ta' sa 10 mg ta' amlodipine/kg/kuljum (madwar 10 darbiet tad-doża massima rakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg/kuljum fuq bażi ta' mg/m²).

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibiltajiet

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 originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Neħhi l-pilloli mill-folja biss immedjatment qabel ma teħodhom.

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 bl-unità tad-doża (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
D-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: 7 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 responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-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 Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà 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 agġornament 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 qabel l-użu.

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 oriġinali 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-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-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: {numru} [kowl tal-prodott]
SN: {numru} [numru tas-serje]
NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA INTERMEDJA TAL-KARTUN TAL-PAKKETTI MULTIPLI TA' 360 (4 PAKKETTI TA' 90 X 1 PILLOLI) – 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 (bħala amlodipine besilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/10/648/007 (360 (4 x 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: {numru} [kowl tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TA' BARRA TIKKETTA FUQ IL-PAKKETTI MULTIPLI TA' 360 (4 PAKKETTI TA' 90 X 1 PILLOLA) BUNDLED – 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 (bħala amlodipine besilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu li fih 4 pakketti, li kull wiehed fih 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 jintlaħaqx 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/10/648/007 (360 (4 x 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: {numru} [kowl tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja ta' 7 pilloli – 40 mg/5 mg

1. ISEM TAL-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'unità tad-doża ta' 10 pilloli – 40 mg/5 mg

1. ISEM TAL-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 qabel l-użu.

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 oriġinali 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 TAL-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-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)

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: {numru} [kowl tal-prodott]
SN: {numru} [numru tas-serje]
NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA INTERMEDJA TAL-KARTUN TAL-PAKKETTI MULTIPLI TA' 360 (4 PAKKETTI TA' 90 X 1 PILLOLI) – 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 qabel l-użu.

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

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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/10/648/014 (360 (4 x 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: {numru} [kowl tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TA' BARRA TIKKETTA FUQ IL-PAKKETTI MULTIPLI TA' 360 (4 PAKKETTI TA' 90 X 1 PILLOLA) BUNDLED – 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 qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu li fih 4 pakketti, li kull wiehed fih 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/10/648/014 (360 (4 x 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: {numru} [kowl tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja ta' 7 pilloli – 40 mg/10 mg

1. ISEM TAL-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'unità tad-doża ta' 10 pilloli – 40 mg/10 mg

1. ISEM TAL-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 qabel l-użu.

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 oriġinali 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-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-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: {numru} [kowl tal-prodott]
SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA INTERMEDJA TAL-KARTUN TAL-PAKKETTI MULTIPLI TA' 360 (4 PAKKETTI TA' 90 X 1 PILLOLI) – 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 (bħala amlodipine besilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/10/648/021 (360 (4 x 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: {numru} [kowl tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**TIKKETTA TA' BARRA TIKKETTA FUQ IL-PAKKETTI MULTIPLI TA' 360
(4 PAKKETTI TA' 90 X 1 PILLOLA) BUNDLED – 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 (bħala amlodipine besilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu li fih 4 pakketti, li kull wiehed fih 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/10/648/021 (360 (4 x 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: {numru} [kowl tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja ta' 7 pilloli – 80 mg/5 mg

1. ISEM TAL-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'unità tad-doża ta' 10 pilloli – 80 mg/5 mg

1. ISEM TAL-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 qabel l-użu.

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 oriġinali 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-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-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: {numru} [kowl tal-prodott]
SN: {numru} [numru tas-serje]
NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KAXXA INTERMEDJA TAL-KARTUN TAL-PAKKETTI MULTIPLI TA' 360
(4 PAKKETTI TA' 90 X 1 PILLOLI) – 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 qabel l-użu.

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

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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/10/648/028 (360 (4 x 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: {numru} [kowl tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TA' BARRA TIKKETTA FUQ IL-PAKKETTI MULTIPLI TA' 360 (4 PAKKETTI TA' 90 X 1 PILLOLA) BUNDLED – 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 qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu li fih 4 pakketti, li kull wiehed fih 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 jintlaħaqx 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

EU/1/10/648/028 (360 (4 x 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: {numru} [kowl tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja ta' 7 pilloli – 80 mg/10 mg

1. ISEM TAL-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'unità tad-doża ta' 10 pilloli – 80 mg/10 mg

1. ISEM TAL-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-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 jappartjeni għal grupp ta' mediċini li jissejhu "antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II". Angiotensin II hi sustanza magħmula fil-ġisem li tikkawża li l-vini/arterji tad-demem jidjieu, u b'hekk tiżdied il-pressjoni tad-demem. Telmisartan jaħdem billi jimblokka l-effett ta' angiotensin II.
- Amlodipine jappartjeni għall-grupp ta' mediċini msejha "imblokkaturi tal-kanal tal-calcium". Amlodipine ma jhallix il-calcium jidhol għol-ħajt ta' vina jew arterja, u dan iwaqqaf il-vini jew arterji milli jidjieu.

Dan ifisser li dawn iż-żewġ sustanzi attivi jaħdmu flimkien biex jgħinu u jwaqqfu lill-vini/arterji tad-demem tiegħek milli jidjieu. B'riżultat ta' dan, il-vini jew arterji jinfetħu u l-pressjoni tad-demem titbaxxa.

Twynsta jintuża biex jikkura 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 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 ikkurata, tista' tagħmel ħsara lill-vini jew arterji f'diversi organi, u dan ipogħi lil 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. Għaldaqstant hu importanti li tkejjel il-pressjoni tad-demem regolarment biex tivverifika li qiegħda fil-medda normali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Twynsta

Tiħux 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-kanal tal-calcium).
- jekk inti għandek iktar minn 3 xhur tqila. (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 tbatu minn ammont baxx ta' demm ippumpjat mill-qalb minhabba problema serja tal-qalb.
- jekk għandek dijabete jew indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi u qed tiġi kkurat b' mediċina li tbaxxi l-pressjoni tad-demm u li fiha aliskiren.

Jekk xi wiehed minn dawn is-sintomi t'hawn fuq japplika għalik, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiegħu Twynsta.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiegħu Twynsta jekk qed tbatu jew jekk fil-passat batejt minn kwalunkwe mill-kundizzjonijiet jew mard li ġejjin:

- Mard tal-kliewi jew trapjant tal-kliewi.
- Tidjiq tal-vini/arterji lejn kilwa waħda jew lejn iż-żewġ kliewi (stenosi tal-arterji tal-kliewi).
- Mard tal-fwied.
- Problemi tal-qalb.
- Livelli għoljin ta' aldosterone (li jwasslu għal zamma tal-ilma u l-melħ fil-ġisem flimkien ma' zbilanċ ta' diversi minerali fid-demm).
- Pressjoni tad-demm baxxa (ipotensjoni), x'aktarx li ssehh jekk tkun deidratat (telf eċċessiv ta' ilma mill-ġisem) jew jekk ikollok nuqqas ta' melħ minhabba 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 (stenosi aortika).
- Uġiġħ fis-sider assoċjat mal-qalb, li jsehh 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 tiegħu Twynsta:

- jekk qed tiegħu kwalunkwe minn dawn li ġejjin, li huma mediċini biex jikkuraw il-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 qed tiegħu digoxin, mediċina li tintuża għall-kura ta' insuffiċjenza tal-qalb.

F'każ li jkollok bżonn ta' operazzjoni jew loppju, għandek tgħid lit-tabib tiegħek li qed tiegħu 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 tiegħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu 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 tieħu waħda mill-mediċini. Dan japplika b'mod speċjali għal mediċini elenkati hawn taħt li jittieħdu fl-istess ħin ma' Twynsta:

- Mediċini li fihom il-lithium għall-kura ta' xi tipi ta' dipressjoni.
- Mediċini li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium fid-demm bħal sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, dijuretiċi li ma jneħħux potassium (ċerti 'pilloli tal-awrina').
- Antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II.
- Inibituri ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestaturi "Tihux Twynsta" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").
- NSAIDs (mediċini mhux steroidi kontra l-infjammazzjoni, eż. aspirina jew ibuprofen), eparina, immunosoppressivi (eż. cyclosporin jew tacrolimus), u l-antibijotiku trimethoprim.
- Rifampicin, erythromycin, clarithromycin (antibijotiċi).
- St. John's wort.
- Mediċini li jintużaw għall-kura tal-HIV/AIDS (eż. ritonavir) jew għall-kura ta' infezzjonijiet fungali (eż. ketoconazole).
- Diltiazem (mediċina kardijaka).
- Simvastatin għall-kura ta' livelli għoljin ta' kolesterol.
- Digoxin.

Bħal ma jiġri b'mediċini oħrajn li jbaxxu l-pressjoni tad-demm, l-effetti ta' Twynsta jistgħu jitnaqqsu meta tieħu NSAIDs (non steroidal anti-inflammatory drugs, eż. aspirina jew ibuprofen) jew kortikosteroidi.

Twynsta jista' jżid l-effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demm ta' mediċini oħra li jintużaw għall-kura ta' pressjoni tad-demm għolja jew ta' mediċini li għandhom potenzjal li jbaxxu l-pressjoni tad-demm (eż. baclofen, amifostine, mediċini newroleptiċi jew antidipressanti).

Twynsta ma' ikel u xorb

L-alkoħol jista' jikkawża pressjoni tad-demm baxxa addizzjonali. Tista' tinnota dan bħala sturdament meta tqum bilwieqfa.

Il-meraq tal-grejpfrut u l-grejpfrut m'għandhomx jiġu kkonsumati Twynsta. Dan hu 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 jbaxxi l-pressjoni tad-demm.

Tqala u treddiġh

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 mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġh

Amlodipine intwera li għaddi 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 iredgħu, u t-tabib tiegħek jista' jagħżel kura oħra 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 hażin, irqad, sturdament jew sensazzjoni li kollox qed idur bihom (mejt) meta jkunu qed jiġu kkurati għal pressjoni tad-demmm għolja. Jekk ikollok dawn l-effetti sekondarji, m'għandekx issuq jew thaddem tuża magni.

Twynsta fih sorbitol

Din il-medicina fiha 168.64 mg ta' sorbitol f'kull pillola.

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 vojti. 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 immedjatament. Jista' jkollok pressjoni tad-demmm baxxa u rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb. Rata ta' taħbit ta' qalb bil-mod, sturdament, tnaqqis tal-funzjoni tal-kliewi li tinkludi insuffiċjenza tal-kliewi, pressjoni tad-demmm baxxa notevoli u fit-tul li tinkludi xokk u mewt kienu wkoll irrappurtati.

Jekk tinsa tiehu Twynsta

Jekk tinsa tiehu xi doża, ħudha hekk kif tiftakar u mbaġħad kompli ħudha bħas-soltu. Jekk ma tiħux il-pillola f'jum wieħed, hu d-doża normali tiegħek fil-jum ta' wara. **Tiħux** doża doppja biex tpatti għad-doži individwali li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Twynsta

Hu importanti li tiehu Twynsta kuljum sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf. Jekk thoss li l-effett ta' Twynsta hu qawwi hafna 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 jistgħu jkunu serji u jeħtieġu attenzjoni immedjata:

Għandek tara lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok kwalunkwe mis-sintomi li ġejjin:

Sepsis (ta' spiss imsejha "avvelenament tad-demmm", hi infezzjoni severa tal-ġisem kollu b'deni qawwi u li wieħed iħossu marid hafna), nefha mgħaġġla tal-ġilda u tal-mukuża (anġioedema); dawn l-effetti sekondarji huma rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruħ) iżda huma estremament serji u l-pazjenti għandhom jieqfu jieħdu l-medicina u jaraw lit-tabib tagħhom immedjatament. Jekk

dawn l-effetti ma jiġux ikkurati, jistgħu jkunu fatali. Żieda fl-inkidenza ta' sepsis ġiet osservata b'telmisartan biss, madankollu ma tistax tiġi eskluża għal Twynsta.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 min-nies):
Sturdament, nefha fl-għekiesi (edema).

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 ruħ):
Irqad, emigranja, uġiġħ ta' ras, tneħħim jew tmewwit tal-idejn jew saqajn, sensazzjoni li thoss kollox idur bik (mejt), rata baxxa ta' taħbit tal-qalb, palpitazzjonijiet (thoss it-taħbit tal-qalb tiegħek), pressjoni tad-demmm baxxa (ipotensjoni), tistordi meta tqum bilwieqfa (ipotensjoni ortostatika), fwawar, sogħla, uġiġħ fl-istonku (uġiġħ ta' żaqq), dijarea, thossok imdardar (nawseja), ħakk, uġiġħ fil-ġogi, bugħawwieġ fil-muskoli, uġiġħ fil-muskoli, ma tkunx kapaċi li jkollok erezzjoni, dgħufija, uġiġħ fis-sider, għeja, nefha (edema), żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruħ):
Infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina, thossok imdejjaq (dipressjoni), thossok ansjuż, ma tkunx tista' torqod, hass ħazin, ħsara fin-nervaturi 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-riglejn, tkun triq tagħmel l-awrina matul l-lejl, ma thossokx tajjeb (telqa), żieda fil-livelli ta' uric acid fid-demmm.

Effett sekondarju rari ħafna (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 10,000 ruħ):
Ċikatriċi progressiva tat-tessut tal-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun [il-biċċa l-kbira pnemonja tal-interstizju u pnemonja b'eosinofili eċċessivi])

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu osservati bil-komponenti ta' telmisartan jew amlodipine u jistgħu jseħħu wkoll bi Twynsta:

Telmisartan

F'pazjenti li kienu qed jieħdu telmisartan waħdu, l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin kienu rrapportati:

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 ruħ):
Infezzjonijiet fl-apparat urinarju, infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (eż. uġiġħ fil-grizmejn, sinuses infjammati, riħ komuni), defiċjenza fiċ-ċelluli tad-demmm homor (anemija), livelli għolja ta' potassium fid-demmm, qtugħ ta' nifs, nefha fiż-żaqq, żieda fl-għaraq, ħsara fil-kliwi li tinkludi li l-kliwi ma jkunx kapaċi jaħdmu għal għarrieda, żieda fil-livelli tal-kreatinina.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruħ):
Żieda f'ċerti ċelluli bojod tad-demmm (eosinofilija), 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 minħabba l-medicina, infjammazzjoni tat-tendini, mard qisu influwenza (pereżempju uġiġħ fil-muskoli, sensazzjoni ġenerali li ma thossokx tajjeb), tnaqqis fl-emoglobina (proteina tad-demmm), żieda fil-livelli tal-creatinine phosphokinase fid-demmm.
Il-maġġoranza ta' każijiet 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, l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin kienu rrapportati:

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 ruħ):

Tibdil fil-burdata, indeboliment tal-vista, tisfir fil-widnejn, qtugħ ta' nifs, għatis/immieher inixxi, tibdil fil-mod ta' kif is-soltu tipporga, telf ta' xagħar, tbenġil u hrugħ ta' demm mhux tas-soltu (ħsara fiċ-ċelluli tad-demm ħomor), tibdil fil-kulur tal-ġilda, żieda fl-għaraq, 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 (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruħ):

Konfużjoni.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000 ruħ):

Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm bojod (lewkopenija), għadd baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija), reazzjoni allergika (eż. raxx, ħakk, diffikultà biex tiehu n-nifs, tharħir, nefħa tal-wiċċ jew pressjoni tad-demm baxxa), zokkor eċċessiv fid-demm, kontrazzjonijiet jew movimenti bl-iskossi li ma jistgħux jiġu kkontrollati, attack tal-qalb, taħbit irregolari tal-qalb, infjammazzjoni tal-vini jew arterji, frixa infjammata, infjammazzjoni fil-kisja tal-istonku (gastrite), infjammazzjoni tal-fwied, sfura tal-ġilda (suffejra), żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied flimkien ma' suffejra, nefħa mgħaġġla tal-ġilda u tal-mukuża (anġjoedema), reazzjonijiet severi tal-ġilda, ħorriqija (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.

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, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju 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' tghin 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 medicini mal-ilma tad-dranagġ 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 40 mg ta' telmisartan u 5 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besylate).

- Is-sustanzi l-oħra huma colloidal anhydrous silica, brilliant blue FCF (E133), ferric oxide black (E172), ferric oxide yellow (E172), magnesium stearate, maize starch, meglumine, microcrystalline cellulose, povidone K25, pregelatinized starch ippreparat minn maize starch, sodium hydroxide, sorbitol (E420).

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, imnaqqa bil-kodiċi tal-prodott A1 u l-logo tal-kumpanija fuq is-saff l-abjad.

Twynsta hu 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 bl-unità tad-doża.

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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-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 Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar dan 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 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-pessjoni tad-demem għolja tiegħek:

- Telmisartan jappartjeni għal grupp ta' mediċini li jissejhu "antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II". Angiotensin II hi sustanza magħmula fil-ġisem li tikkawża li l-vini/arterji tad-demem jidjieu, u b'hekk tiżdied il-pessjoni tad-demem. Telmisartan jaħdem billi jimblokka l-effett ta' angiotensin II.
- Amlodipine jappartjeni għall-grupp ta' mediċini msejha "imblokkaturi tal-kanal tal-calcium". Amlodipine ma jhallix il-calcium jidhol għol-ħajt ta' vina jew arterja, u dan iwaqqaf il-vini jew arterji milli jidjieu.

Dan ifisser li dawn iż-żewġ sustanzi attivi jaħdmu flimkien biex jgħinu u jwaqqfu lill-vini/arterji tad-demem tiegħek milli jidjieu. B'riżultat ta' dan, il-vini jew arterji jinfetħu u l-pessjoni tad-demem titbaxxa.

Twynsta jintuża biex jikkura pressjoni tad-demem għolja

- F'pazjenti adulti li l-pessjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata biżżejjed b'amlodipine waħdu.

- F'pazjenti adulti li diġà qed jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati u li jixtiequ li minflokhom jieħdu l-istess dozi f'pillola waħda għall-konvenjenza

Jekk il-pessjoni tad-demem għolja ma tkunx ikkurata, tista' tagħmel ħsara lill-vini jew arterji f'diversi organi, u dan ipogħi lil 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. Għaldaqstant hu importanti li tkejjel il-pessjoni tad-demem regolarment biex tivverifika li qiegħda fil-medda normali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Twynsta

Tiħux 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-kanal tal-calcium).
- jekk inti għandek iktar minn 3 xhur tqila. (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 tbatu minn ammont baxx ta' demm ippumpjat mill-qalb minhabba problema serja tal-qalb.
- jekk għandek dijabete jew indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi u qed tiġi kkurat b'mediċina li tbaxxi l-pressjoni tad-demm u li fiha aliskiren.

Jekk xi wiehed minn dawn is-sintomi t'hawn fuq japplika għalik, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiegħu Twynsta.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiegħu Twynsta jekk qed tbatu jew jekk fil-passat batejt minn kwalunkwe mill-kundizzjonijiet jew mard li ġejjin:

- Mard tal-kliewi jew trapjant tal-kliewi.
- Tidjiq tal-vini/arterji lejn kilwa waħda jew lejn iż-żewġ kliewi (stenosi tal-arterji tal-kliewi).
- Mard tal-fwied.
- Problemi tal-qalb.
- Livelli għoljin ta' aldosterone (li jwasslu għal zamma tal-ilma u l-melħ fil-ġisem flimkien ma' zbilanċ ta' diversi minerali fid-demm).
- Pressjoni tad-demm baxxa (ipotensjoni), x'aktarx li sseħħ jekk tkun deidratat (telf eċċessiv ta' ilma mill-ġisem) jew jekk ikollok nuqqas ta' melħ minhabba 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 (stenosi aortika).
- Uġiġħ fis-sider assoċjat mal-qalb, li jseħħ 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 tiegħu Twynsta:

- jekk qed tiegħu kwalunkwe minn dawn li ġejjin, li huma mediċini biex jikkuraw il-pressjoni għolja tad-demm:
 - inibitur ta' ACE (perezempju 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 qed tiegħu digoxin, mediċina li tintuża għall-kura ta' insuffiċjenza tal-qalb.

F'każ li jkollok bżonn ta' operazzjoni jew loppju, għandek tgħid lit-tabib tiegħek li qed tiegħu 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 tiegħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu 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 tieħu waħda mill-mediċini. Dan japplika b'mod speċjali għal mediċini elenkati hawn taħt li jittieħdu fl-istess ħin ma' Twynsta:

- Mediċini li fihom il-lithium għall-kura ta' xi tipi ta' dipressjoni.
- Mediċini li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium fid-demm bħal sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, diuretiki li ma jneħħux potassium (ċerti 'pilloli tal-awrina').
- Antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II.
- Inibituri ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestaturi "Tihux Twynsta" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").
- NSAIDs (mediċini mhux steroidi kontra l-infjammazzjoni, eż. aspirina jew ibuprofen), eparina, immunosoppressivi (eż. cyclosporin jew tacrolimus), u l-antibijotiku trimethoprim.
- Rifampicin, erythromycin, clarithromycin (antibijotiki).
- St. John's wort.
- Mediċini li jintużaw għall-kura tal-HIV/AIDS (eż. ritonavir) jew għall-kura ta' infezzjonijiet fungali (eż. ketoconazole).
- Diltiazem (mediċina kardijaka).
- Simvastatin għall-kura ta' livelli għoljin ta' kolesterol.
- Digoxin.

Bħal ma jiġri b'mediċini oħrajn li jbaxxu l-pressjoni tad-demm, l-effetti ta' Twynsta jistgħu jitnaqqsu meta tieħu NSAIDs (non steroidal anti-inflammatory drugs, eż. aspirina jew ibuprofen) jew kortikosteroidi.

Twynsta jista' jżid l-effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demm ta' mediċini oħra li jintużaw għall-kura ta' pressjoni tad-demm għolja jew ta' mediċini li għandhom potenzjal li jbaxxu l-pressjoni tad-demm (eż. baclofen, amifostine, mediċini newroleptiki jew antidipressanti).

Twynsta ma' ikel u xorb

L-alkoħol jista' jikkawża pressjoni tad-demm baxxa addizzjonali. Tista' tinnota dan bħala sturdament meta tqum bilwieqfa.

Il-meraq tal-grejpfrut u l-grejpfrut m'għandhomx jiġu kkonsumati Twynsta. Dan hu 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 jbaxxi l-pressjoni tad-demm.

Tqala u treddiġh

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 mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġh

Amlodipine intwera li għaddi 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 iredgħu, u t-tabib tiegħek jista' jagħżel kura oħra 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 hażin, irqad, sturdament jew sensazzjoni li kollox qed idur bihom (mejt) meta jkunu qed jiġu kkurati għal pressjoni tad-demmm għolja. Jekk ikollok dawn l-effetti sekondarji, m'għandekx issuq jew thaddem tuża magni.

Twynsta fih sorbitol

Din il-medicina fiha 168.64 mg ta' sorbitol f'kull pillola.

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 vojti. Il-pilloli għandhom jinbelghu 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 immedjatament. Jista' jkollok pressjoni tad-demmm baxxa u rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb. Rata ta' taħbit ta' qalb bil-mod, sturdament, tnaqqis tal-funzjoni tal-kliewi li tinkludi insufficjenza tal-kliewi, pressjoni tad-demmm baxxa notevoli u fit-tul li tinkludi xokk u mewt kienu wkoll irrappurtati.

Jekk tinsa tiehu Twynsta

Jekk tinsa tiehu xi doża, ħudha hekk kif tiftakar u mbaġħad kompli ħudha bħas-soltu. Jekk ma tiħux il-pillola f'jum wieħed, hu d-doża normali tiegħek fil-jum ta' wara. **Tiħux** doża doppja biex tpatti għad-doži individwali li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Twynsta

Hu importanti li tiehu Twynsta kuljum sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf. Jekk thoss li l-effett ta' Twynsta hu qawwi hafna 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 jistgħu jkunu serji u jeħtieġu attenzjoni immedjata:

Għandek tara lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok kwalunkwe mis-sintomi li ġejjin:

Sepsis (ta' spiss imsejha "avvelenament tad-demmm", hi infezzjoni severa tal-ġisem kollu b'deni qawwi u li wieħed iħossu marid hafna), nefha mgħaġġla tal-ġilda u tal-mukuża (anġioedema); dawn l-effetti sekondarji huma rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruh) iżda huma estremament serji u l-pazjenti għandhom jieqfu jieħdu l-medicina u jaraw lit-tabib tagħhom immedjatament. Jekk

dawn l-effetti ma jiġux ikkurati, jistgħu jkunu fatali. Żieda fl-inkidenza ta' sepsis ġiet osservata b'telmisartan biss, madankollu ma tistax tiġi eskluża għal Twynsta.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 min-nies):
Sturdament, nefha fl-għekiesi (edema).

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 ruħ):
Irqad, emigranja, uġiġħ ta' ras, tneħħim jew tmewwit tal-idejn jew saqajn, sensazzjoni li thoss kollox idur bik (mejt), rata baxxa ta' taħbit tal-qalb, palpitazzjonijiet (thoss it-taħbit tal-qalb tiegħek), pressjoni tad-demmm baxxa (ipotensjoni), tistordi meta tqum bilwieqfa (ipotensjoni ortostatika), fwawar, sogħla, uġiġħ fl-istonku (uġiġħ ta' żaqq), dijarea, thossok imdardar (nawseja), ħakk, uġiġħ fil-ġogi, bugħawwieġ fil-muskoli, uġiġħ fil-muskoli, ma tkunx kapaċi li jkollok erezzjoni, dgħufija, uġiġħ fis-sider, għeja, nefha (edema), żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruħ):
Infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina, thossok imdejjaq (dipressjoni), thossok ansjuż, ma tkunx tista' torqod, hass ħazin, ħsara fin-nervaturi 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-riglejn, tkun triq tagħmel l-awrina matul l-lejl, ma thossokx tajjeb (telqa), żieda fil-livelli ta' uric acid fid-demmm.

Effett sekondarju rari ħafna (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 10,000 ruħ):
Ċikatriċi progressiva tat-tessut tal-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun [il-bičċa l-kbira pnemonja tal-interstizju u pnemonja b'eosinofili eċċessivi])

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu osservati bil-komponenti ta' telmisartan jew amlodipine u jistgħu jseħħu wkoll bi Twynsta:

Telmisartan

F'pazjenti li kienu qed jieħdu telmisartan waħdu, l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin kienu rrapportati:

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 ruħ):
Infezzjonijiet fl-apparat urinarju, infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (eż. uġiġħ fil-grizmejn, sinuses infjammati, rih komuni), defiċjenza fiċ-ċelluli tad-demmm homor (anemija), livelli għolja ta' potassium fid-demmm, qtugħ ta' nifs, nefha fiż-żaqq, żieda fl-għaraq, ħsara fil-kliwi li tinkludi li l-kliwi ma jkunx kapaċi jaħdmu għal għarrieda, żieda fil-livelli tal-kreatinina.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruħ):
Żieda f'ċerti ċelluli bojod tad-demmm (eosinofilija), 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 minħabba l-medicina, infjammazzjoni tat-tendini, mard qisu influwenza (pereżempju uġiġħ fil-muskoli, sensazzjoni ġenerali li ma thossokx tajjeb), tnaqqis fl-emoglobina (proteina tad-demmm), żieda fil-livelli tal-creatinine phosphokinase fid-demmm.

Il-maġġoranza ta' każijiet ta' funzjoni anormali tal-fwied u disturb tal-fwied minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'telmisartan, seħħew f'pazjenti Ġappunizi. Hemm aktar ċans li pazjenti Ġappunizi jkollhom dan l-effett sekondarju.

Amlodipine

F'pazjenti li kienu qed jieħdu amlodipine waħdu, l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin kienu rrapportati:

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 ruħ):

Tibdil fil-burdata, indeboliment tal-vista, tisfir fil-widnejn, qtugħ ta' nifs, għatis/immieher inixxi, tibdil fil-mod ta' kif is-soltu tipporga, telf ta' xagħar, tbenġil u hrugħ ta' demm mhux tas-soltu (ħsara fiċ-ċelluli tad-demm ħomor), tibdil fil-kulur tal-ġilda, żieda fl-għaraq, 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 (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruħ):

Konfużjoni.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000 ruħ):

Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm bojod (lewkopenija), għadd baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija), reazzjoni allergika (eż. raxx, ħakk, diffikultà biex tiehu n-nifs, tharħir, nefħa tal-wiċċ jew pressjoni tad-demm baxxa), zokkor eċċessiv fid-demm, kontrazzjonijiet jew movimenti bl-iskossi li ma jistgħux jiġu kkontrollati, attack tal-qalb, taħbit irregolari tal-qalb, infjammazzjoni tal-vini jew arterji, frixa infjammata, infjammazzjoni fil-kisja tal-istonku (gastrite), infjammazzjoni tal-fwied, sfura tal-ġilda (suffejra), żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied flimkien ma' suffejra, nefħa mgħaġġla tal-ġilda u tal-mukuża (anġjoedema), reazzjonijiet severi tal-ġilda, ħorriqija (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.

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, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju 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' tghin 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 medicini mal-ilma tad-dranagġ 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 40 mg ta' telmisartan u 10 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besylate).

- Is-sustanzi l-oħra huma colloidal anhydrous silica, brilliant blue FCF (E133), ferric oxide black (E172), ferric oxide yellow (E172), magnesium stearate, maize starch, meglumine, microcrystalline cellulose, povidone K25, pregelatinized starch ippreparat minn maize starch, sodium hydroxide, sorbitol (E420).

Kif jidher Twynsta u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Twynsta 40 mg/10 mg huma blu u bojod, b'forma ovali, b'zewġ saffi, imnaqqxa bil-kodiċi tal-prodott A2 u l-logo tal-kumpanija fuq is-saff l-abjad.

Twynsta hu 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 bl-unità tad-doża.

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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

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

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

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

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar dan 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-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-pessjoni tad-demem għolja tiegħek:

- Telmisartan jappartjeni għal grupp ta' mediċini li jissejhu "antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II". Angiotensin II hi sustanza magħmula fil-ġisem li tikkawża li l-vini/arterji tad-demem jidjieu, u b'hekk tiżdied il-pessjoni tad-demem. Telmisartan jaħdem billi jimblokka l-effett ta' angiotensin II.
- Amlodipine jappartjeni għall-grupp ta' mediċini msejha "imblokkaturi tal-kanal tal-calcium". Amlodipine ma jhallix il-calcium jidhol għol-ħajt ta' vina jew arterja, u dan iwaqqaf il-vini jew arterji milli jidjieu.

Dan ifisser li dawn iż-żewġ sustanzi attivi jaħdmu flimkien biex jgħinu u jwaqqfu lill-vini/arterji tad-demem tiegħek milli jidjieu. B'riżultat ta' dan, il-vini jew arterji jinfetħu u l-pessjoni tad-demem titbaxxa.

Twynsta jintuża biex jikkura pressjoni tad-demem għolja

- F'pazjenti adulti li l-pessjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata biżżejjed b'amlodipine waħdu.

- F'pazjenti adulti li diġà qed jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati u li jixtiequ li minflokhom jieħdu l-istess dozi f'pillola waħda għall-konvenjenza

Jekk il-pessjoni tad-demem għolja ma tkunx ikkurata, tista' tagħmel ħsara lill-vini jew arterji f'diversi organi, u dan ipogħi lil 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. Għaldaqstant hu importanti li tkejjel il-pessjoni tad-demem regolarment biex tivverifika li qiegħda fil-medda normali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Twynsta

Tiħux 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-kanal tal-calcium).
- jekk inti għandek iktar minn 3 xhur tqila. (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 tbatu minn ammont baxx ta' demm ippumpjat mill-qalb minhabba problema serja tal-qalb.
- jekk għandek dijabete jew indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi u qed tiġi kkurat b'mediċina li tbaxxi l-pressjoni tad-demm u li fiha aliskiren.

Jekk xi wiehed minn dawn is-sintomi t'hawn fuq japplika għalik, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiegħu Twynsta.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiegħu Twynsta jekk qed tbatu jew jekk fil-passat batejt minn kwalunkwe mill-kundizzjonijiet jew mard li ġejjin:

- Mard tal-kliewi jew trapjant tal-kliewi.
- Tidjiq tal-vini/arterji lejn kilwa waħda jew lejn iż-żewġ kliewi (stenosi tal-arterji tal-kliewi).
- Mard tal-fwied.
- Problemi tal-qalb.
- Livelli għoljin ta' aldosterone (li jwasslu għal zamma tal-ilma u l-melħ fil-ġisem flimkien ma' zbilanċ ta' diversi minerali fid-demm).
- Pressjoni tad-demm baxxa (ipotensjoni), x'aktarx li ssehh jekk tkun deidratat (telf eċċessiv ta' ilma mill-ġisem) jew jekk ikollok nuqqas ta' melħ minhabba 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 (stenosi aortika).
- Uġiġħ fis-sider assoċjat mal-qalb, li jsehh 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 tiegħu Twynsta:

- jekk qed tiegħu kwalunkwe minn dawn li ġejjin, li huma mediċini biex jikkuraw il-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 qed tiegħu digoxin, mediċina li tintuża għall-kura ta' insuffiċjenza tal-qalb.

F'każ li jkollok bżonn ta' operazzjoni jew loppju, għandek tgħid lit-tabib tiegħek li qed tiegħu 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 tiegħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu 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 tieħu waħda mill-mediċini. Dan japplika b'mod speċjali għal mediċini elenkati hawn taħt li jittieħdu fl-istess ħin ma' Twynsta:

- Mediċini li fihom il-lithium għall-kura ta' xi tipi ta' dipressjoni.
- Mediċini li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium fid-demm bħal sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, dijuretiċi li ma jneħħux potassium (ċerti 'pilloli tal-awrina').
- Antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II.
- Inibituri ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestaturi "Tihux Twynsta" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").
- NSAIDs (mediċini mhux steroidi kontra l-infjammazzjoni, eż. aspirina jew ibuprofen), eparina, immunosoppressivi (eż. cyclosporin jew tacrolimus), u l-antibijotiku trimethoprim.
- Rifampicin, erythromycin, clarithromycin (antibijotiċi).
- St. John's wort.
- Mediċini li jintużaw għall-kura tal-HIV/AIDS (eż. ritonavir) jew għall-kura ta' infezzjonijiet fungali (eż. ketoconazole).
- Diltiazem (mediċina kardijaka).
- Simvastatin għall-kura ta' livelli għoljin ta' kolesterol.
- Digoxin.

Bħal ma jiġri b'mediċini oħrajn li jbaxxu l-pressjoni tad-demm, l-effetti ta' Twynsta jistgħu jitnaqqsu meta tieħu NSAIDs (non steroidal anti-inflammatory drugs, eż. aspirina jew ibuprofen) jew kortikosteroidi.

Twynsta jista' jżid l-effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demm ta' mediċini oħra li jintużaw għall-kura ta' pressjoni tad-demm għolja jew ta' mediċini li għandhom potenzjal li jbaxxu l-pressjoni tad-demm (eż. baclofen, amifostine, mediċini newroleptiċi jew antidipressanti).

Twynsta ma' ikel u xorb

L-alkoħol jista' jikkawża pressjoni tad-demm baxxa addizzjonali. Tista' tinnota dan bħala sturdament meta tqum bilwieqfa.

Il-meraq tal-grejpfrut u l-grejpfrut m'għandhomx jiġu kkonsumati Twynsta. Dan hu 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 jbaxxi l-pressjoni tad-demm.

Tqala u treddiġh

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 mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġh

Amlodipine intwera li għaddi 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 iredgħu, u t-tabib tiegħek jista' jagħżel kura oħra 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 ħażin, irqad, sturdament jew sensazzjoni li kollox qed idur bihom (mejt) meta jkunu qed jiġu kkurati għal pressjoni tad-demem għolja. Jekk ikollok dawn l-effetti sekondarji, m'għandekx issuq jew thaddem tuża 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 zokkrijiet, jew jekk ġejt iddijanostikat b'intolleranza ereditarja għall-fructose (*hereditary fructose intolerance*, HFI), disturb ġenetiku rari li fih persuna ma tistax tkisser fructose, kellek lit-tabib tiegħek qabel ma inti tiehu jew tircievi din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu Twynsta

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Içcekkja 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 tehodha.

Tista' tiehu Twynsta mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-pilloli għandhom jinbelghu 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 tiehu Twynsta aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu pilloli żejda, ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar tiegħek, jew lill-eqreb dipartiment tal-emergenza immedjatament. Jista' jkollok pressjoni tad-demem baxxa u rata mgħagħla ta' taħbit tal-qalb. Rata ta' taħbit ta' qalb bil-mod, sturdament, tnaqqis tal-funzjoni tal-kliewi li tinkludi insufficjenza tal-kliewi, pressjoni tad-demem baxxa notevoli u fit-tul li tinkludi xokk u mewt kienu wkoll irrapportati.

Jekk tinsa tiehu Twynsta

Jekk tinsa tiehu xi doża, ħudha hekk kif tiftakar u mbagħad kompli ħudha bħas-soltu. Jekk ma tiħux il-pillola f'jum wieħed, hu d-doża normali tiegħek fil-jum ta' wara. **Tiħux** doża doppja biex tpatti għad-doži individwali li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Twynsta

Hu importanti li tiehu Twynsta kuljum sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf. Jekk thoss li l-effett ta' Twynsta hu qawwi ħafna jew dgħajjed 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 jkunu serji u jehtiegu attenzjoni immedjata:

Għandek tara lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok kwalunkwe mis-sintomi li ġejjin:

Sepsis (ta' spiss imsejha "avvelenament tad-demm", hi infezzjoni severa tal-gisem kollu b'deni qawwi u li wiehed iħossu marid hafna), nefha mgħaġla tal-gilda u tal-mukuża (anġioedema); dawn l-effetti sekondarji huma rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruħ) iżda huma estremament serji u l-pazjenti għandhom jieqfu jieħdu l-medicina u jaraw lit-tabib tagħhom immedjatament. Jekk dawn l-effetti ma jigux ikkurati, jistgħu jkunu fatali. Żieda fl-inċidenza ta' sepsis ġiet osservata b'telmisartan biss, madankollu ma tistax tiġi eskluża għal Twynsta.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 min-nies):
Sturdament, nefha fl-għekiesi (edema).

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 ruħ):
Irqad, emigranja, uġiġħ ta' ras, tneħħim jew tneħħim tal-idejn jew saqajn, sensazzjoni li tħoss kolloxx idur bik (mejt), rata baxxa ta' taħbit tal-qalb, palpitazzjonijiet (tħoss it-taħbit tal-qalb tiegħek), pressjoni tad-demmm baxxa (ipotensjoni), tistordi meta tqum bilwieqfa (ipotensjoni ortostatika), fwawar, sogħla, uġiġħ fl-istonku (uġiġħ ta' żaqq), dijarea, tħossok imdardar (nawseja), ħakk, uġiġħ fil-ġogi, buġħawwieġ fil-muskoli, uġiġħ fil-muskoli, ma tkunx kapaċi li jkollok erezzjoni, dgħufija, uġiġħ fis-sider, għeja, nefha (edema), żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruħ):
Infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina, tħossok imdejjaq (dipressjoni), tħossok ansjuż, ma tkunx tista' torqod, hass ħażin, ħsara fin-nervaturi 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-gilda), ħmura tal-gilda, raxx, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fir-riglejn, tkun triq tagħmel l-awrina matul l-lejl, ma tħossokx tajjeb (telqa), żieda fil-livelli ta' uric acid fid-demmm.

Effett sekondarju rari hafna (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 10,000 ruħ):
Ċikatriċi progressiva tat-tessut tal-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun [il-bieċa l-kbira pnewmonja tal-interstizju u pnewmonja b'eosinofili eċċessivi]).
L-effetti sekondarji li ġejjin kienu osservati bil-komponenti ta' telmisartan jew amlodipine u jistgħu jseħħu wkoll bi Twynsta:

Telmisartan

F'pazjenti li kienu qed jieħdu telmisartan waħdu, l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin kienu rappurtati:

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 ruħ):
Infezzjonijiet fl-apparat urinarju, infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (eż. uġiġħ fil-grizmejn, sinuses infjammati, riħ komuni), defiċjenza fiċ-ċelluli tad-demmm ħomor (anemija), livelli għolja ta' potassium fid-demmm, qtugħ ta' nifs, nefha fiż-żaqq, żieda fl-għaraq, ħsara fil-kliewi li tinkludi li l-kliewi ma jkunx kapaċi jaħdmu għal għarrieda, żieda fil-livelli tal-kreatinina.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruħ):
Żieda f'ċerti ċelluli bojod tad-demmm (eosinofilija), għadd baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija), reazzjoni allergika (eż. raxx, ħakk, diffikultà biex tieħu n-nifs, tħarħir, nefha tal-wieċ 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 minħabba l-medicina, infjammazzjoni tat-tendini, mard qisu 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-maġġoranza ta' każijiet 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 jiehdu amlodipine waħdu, l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin kienu rrapportati:

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 ruħ):

Tibdil fil-burdata, indeboliment tal-vista, tisfir fil-widnejn, qtugħ ta' nifs, għatis/immieher inixxi, tibdil fil-mod ta' kif is-soltu tipporga, telf ta' xagħar, tbenġil u ħruġ ta' demm mhux tas-soltu (ħsara fiċ-ċelluli tad-demm ħomor), tibdil fil-kulur tal-ġilda, zieda fl-għaraq, diffikultà biex tagħmel l-awrina, zieda fil-ħtieġa li tagħmel l-awrina speċjalment bil-lejl, tkabbir tas-sider fl-irġiel, uġiġħ, zieda fil-piż, tnaqqis fil-piż.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruħ):

Konfużjoni.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000 ruħ):

Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm bojod (lewkopenija), għadd baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija), reazzjoni allergika (eż. raxx, ħakk, diffikultà biex tiehu n-nifs, tħarhir, nefha tal-wiċċ jew pressjoni tad-demm baxxa), zokkor eċċessiv fid-demm, kontrazzjonijiet jew movimenti bl-iskossi li ma jistgħux jiġu kkontrollati, attakk tal-qalb, taħbit irregolari tal-qalb, infjammazzjoni tal-vini jew arterji, frixa infjammata, infjammazzjoni fil-kisja tal-istonku (gastrite), infjammazzjoni tal-fwied, sfura tal-ġilda (suffejra), zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied flimkien ma' suffejra, nefha mgħaġġla tal-ġilda u tal-mukuża (anġjoedema), reazzjonijiet severi tal-ġilda, ħorriqija (urtikarja), reazzjonijiet allergiċi severi b'eruzzjonijiet ta' nfafet tal-ġilda u tal-membrani mukużi (dermatite bil-qur, Sindrome ta' Stevens-Johnson), zieda fis-sensittività tal-ġilda għax-xemx.

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, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju 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 tintlaħxaq 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 originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Neħhi l-pillola Twynsta tiegħek mill-folja biss eżatt qabel ma teħodha.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ 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 ohra

X'fih Twynsta

- Is-sustanzi attivi huma telmisartan u amlodipine.
Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 5 mg ta' amlodipine (bhala amlodipine besylate).
- Is-sustanzi l-ohra huma colloidal anhydrous silica, brilliant blue FCF (E133), ferric oxide black (E172), ferric oxide yellow (E172), magnesium stearate, maize starch, meglumine, microcrystalline cellulose, povidone K25, pregelatinized starch ippreparat minn maize starch, sodium hydroxide, sorbitol (E420).

Kif jidher Twynsta u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Twynsta 80 mg/5 mg huma blu u bojod, b'forma ovali, b'zewg saffi, imnaqqa bil-kodiċi tal-prodott A3 u l-logo tal-kumpanija fuq is-saff l-abjad.

Twynsta hu 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 bl-unità tad-doża.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

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

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

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

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar dan 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-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 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 mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Twynsta u għalxiex jintuża
4. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Twynsta
5. 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-pessjoni tad-demem għolja tiegħek:

- Telmisartan jappartjeni għal grupp ta' medicini li jissejhu "antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II". Angiotensin II hi sustanza magħmula fil-ġisem li tikkawża li l-vini/arterji tad-demem jidjieu, u b'hekk tiżdied il-pessjoni tad-demem. Telmisartan jaħdem billi jimblokka l-effett ta' angiotensin II.
- Amlodipine jappartjeni għall-grupp ta' medicini msejha "imblokkaturi tal-kanal tal-calcium". Amlodipine ma jhallix il-calcium jidhol għol-ħajt ta' vina jew arterja, u dan iwaqqaf il-vini jew arterji milli jidjieu.

Dan ifisser li dawn iż-żewġ sustanzi attivi jaħdmu flimkien biex jgħinu u jwaqqfu lill-vini/arterji tad-demem tiegħek milli jidjieu. B'riżultat ta' dan, il-vini jew arterji jinfetħu u l-pessjoni tad-demem titbaxxa.

Twynsta jintuża biex jikkura pressjoni tad-demem għolja

- F'pazjenti adulti li l-pessjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata biżżejjed b'amlodipine waħdu.

- F'pazjenti adulti li diġà qed jirċievu telmisartan u amlodipine minn pilloli separati u li jixtiequ li minflokhom jieħdu l-istess dozi f'pillola waħda għall-konvenjenza

Jekk il-pessjoni tad-demem għolja ma tkunx ikkurata, tista' tagħmel ħsara lill-vini jew arterji f'diversi organi, u dan ipogħi lil 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-demem għolja qabel ma ssir il-ħsara. Għaldaqstant hu importanti li tkejjel il-pessjoni tad-demem regolarment 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 mediċini oħra tat-tip dihydropyridine (tip wiehed ta' imblokkatur tal-kanal tal-calcium).
- jekk inti għandek iktar minn 3 xhur tqila. (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 tbatu minn ammont baxx ta' demm ippumpjat mill-qalb minhabba problema serja tal-qalb.
- jekk għandek dijabete jew indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi u qed tiġi kkurat b'mediċina li tbaxxi l-pressjoni tad-demm u li fiha aliskiren.

Jekk xi wiehed minn dawn is-sintomi t'hawn 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 mill-kundizzjonijiet jew mard li ġejjin:

- Mard tal-kliewi jew trapjant tal-kliewi.
- Tidjiq tal-vini/arterji lejn kilwa waħda jew lejn iż-żewġ kliewi (stenosi tal-arterji tal-kliewi).
- Mard tal-fwied.
- Problemi tal-qalb.
- Livelli għoljin ta' aldosterone (li jwasslu għal zamma tal-ilma u l-melħ fil-ġisem flimkien ma' zbilanċ ta' diversi minerali fid-demm).
- Pressjoni tad-demm baxxa (ipotensjoni), x'aktarx li sseħħ jekk tkun deidratat (telf eċċessiv ta' ilma mill-ġisem) jew jekk ikollok nuqqas ta' melħ minhabba 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 (stenosi aortika).
- Uġiġħ fis-sider assoċjat mal-qalb, li jseħħ 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 minn dawn li ġejjin, li huma mediċini biex jikkuraw il-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 "Tieħu Twynsta".
- jekk qed tieħu digoxin, mediċina li tintuża għall-kura ta' insuffiċjenza tal-qalb.

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 għal mediċini elenkati hawn taħt li jittieħdu fl-istess ħin ma' Twynsta:

- Mediċini li fihom il-lithium għall-kura ta' xi tipi ta' dipressjoni.
- Mediċini li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium fid-demm bħal sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, dijuretiċi li ma jneħħux potassium (ċerti 'pilloli tal-awrina').
- Antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II.
- Inibituri ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestaturi "Tihux Twynsta" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").
- NSAIDs (mediċini mhux steroidi kontra l-infjammazzjoni, eż. aspirina jew ibuprofen), eparina, immunosoppressivi (eż. cyclosporin jew tacrolimus), u l-antibijotiku trimethoprim.
- Rifampicin, erythromycin, clarithromycin (antibijotiċi).
- St. John's wort.
- Mediċini li jintużaw għall-kura tal-HIV/AIDS (eż. ritonavir) jew għall-kura ta' infezzjonijiet fungali (eż. ketoconazole).
- Diltiazem (mediċina kardijaka).
- Simvastatin għall-kura ta' livelli għoljin ta' kolesterol.
- Digoxin.

Bħal ma jiġri b'mediċini oħrajn li jbaxxu l-pressjoni tad-demm, l-effetti ta' Twynsta jistgħu jitnaqqsu meta tieħu NSAIDs (non steroidal anti-inflammatory drugs, eż. aspirina jew ibuprofen) jew kortikosteroidi.

Twynsta jista' jżid l-effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demm ta' mediċini oħra li jintużaw għall-kura ta' pressjoni tad-demm għolja jew ta' mediċini li għandhom potenzjal li jbaxxu l-pressjoni tad-demm (eż. baclofen, amifostine, mediċini newroleptiċi jew antidipressanti).

Twynsta ma' ikel u xorb

L-alkoħol jista' jikkawża pressjoni tad-demm baxxa addizzjonali. Tista' tinnota dan bħala sturdament meta tqum bilwieqfa.

Il-meraq tal-grejpfrut u l-grejpfrut m'għandhomx jiġu kkonsumati Twynsta. Dan hu 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 jbaxxi l-pressjoni tad-demm.

Tqala u treddiġh

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 mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġh

Amlodipine intwera li għaddi 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 iredgħu, u t-tabib tiegħek jista' jagħżel kura oħra 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, irqad, sturdament jew sensazzjoni li kollox qed idur bihom (mejt) meta jkunu qed jiġu kkurati għal pressjoni tad-demem għolja. Jekk ikollok dawn l-effetti sekondarji, m'għandekx issuq jew thaddem tuża 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 zokkrijiet, jew jekk ġejt iddijanostikat b'intolleranza ereditarja għall-fructose (*hereditary fructose intolerance*, HFI), disturb ġenetiku rari li fih persuna ma tistax tkisser fructose, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti tiehu jew tircievi din il-medicina.

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 jinbelghu 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 immedjatament. Jista' jkollok pressjoni tad-demem baxxa u rata mgħagħġla ta' taħbit tal-qalb. Rata ta' taħbit ta' qalb bil-mod, sturdament, tnaqqis tal-funzjoni tal-kliewi li tinkludi insufficjenza tal-kliewi, pressjoni tad-demem baxxa notevoli u fit-tul li tinkludi xokk u mewt kienu wkoll irrappurtati.

Jekk tinsa tiehu Twynsta

Jekk tinsa tiehu xi doża, ħudha hekk kif tiftakar u mbagħad kompli ħudha bħas-soltu. Jekk ma tiħux il-pillola f'jum wieħed, hu d-doża normali tiegħek fil-jum ta' wara. **Tiħux** doża doppja biex tpatti għad-dozi individwali li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Twynsta

Hu importanti li tiehu Twynsta kuljum sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf. Jekk thoss li l-effett ta' Twynsta hu 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 jistgħu jkunu serji u jeħtieġu attenzjoni immedjata:

Għandek tara lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok kwalunkwe mis-sintomi li ġejjin:

Sepsis (ta' spiss imsejha "avvelenament tad-demm", hi infezzjoni severa tal-ġisem kollu b' deni qawwi u li wiehed iħossu marid ħafna), nefha mgħaġla tal-ġilda u tal-mukuża (anġioedema); dawn l-effetti sekondarji huma rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruħ) iżda huma estremament serji u l-pazjenti għandhom jieqfu jieħdu l-medicina u jaraw lit-tabib tagħhom immedjatament. Jekk dawn l-effetti ma jigux ikkurati, jistgħu jkunu fatali. Żieda fl-inċidenza ta' sepsis ġiet osservata b'telmisartan biss, madankollu ma tistax tiġi eskluża għal Twynsta.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 min-nies):
Sturdament, nefha fl-għekiesi (edema).

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 ruħ):
Irqad, emigranja, uġiġħ ta' ras, tneħħim jew tneħħit tal-idejn jew saqajn, sensazzjoni li tħoss kolloxx idur bik (mejt), rata baxxa ta' taħbit tal-qalb, palpitazzjonijiet (tħoss it-taħbit tal-qalb tiegħek), pressjoni tad-demm baxxa (ipotensjoni), tistordi meta tqum bilwieqfa (ipotensjoni ortostatika), fwawar, sogħla, uġiġħ fl-istonku (uġiġħ ta' żaqq), dijarea, tħossok imdardar (nawseja), ħakk, uġiġħ fil-ġogi, bugħawwieġ fil-muskoli, uġiġħ fil-muskoli, ma tkunx kapaċi li jkollok erezzjoni, dgħufija, uġiġħ fis-sider, għeja, nefha (edema), żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruħ):
Infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina, tħossok imdejjaq (dipressjoni), tħossok ansjuż, ma tkunx tista' torqod, ħass ħażin, ħsara fin-nervaturi 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 tħossokx tajjeb (telqa), żieda fil-livelli ta' uric acid fid-demm.

Effett sekondarju rari ħafna (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 10,000 ruħ):
Ċikatriċi progressiva tat-tessut tal-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun [il-bieċa l-kbira pnewmonja tal-interstizju u pnewmonja b'eosinofili eċċessivi])

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu osservati bil-komponenti ta' telmisartan jew amlodipine u jistgħu jseħħu wkoll bi Twynsta:

Telmisartan

F'pazjenti li kienu qed jieħdu telmisartan waħdu, l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin kienu rrapportati:

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 ruħ):
Infezzjonijiet fl-apparat urinarju, infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (eż. uġiġħ fil-grizmejn, sinuses infjammati, riħ komuni), defiċjenza fiċ-ċelluli tad-demm ħomor (anemija), livelli għolja ta' potassium fid-demm, qtugħ ta' nifs, nefha fiż-żaqq, żieda fl-għaraq, ħsara fil-kliewi li tinkludi li l-kliewi ma jkunx kapaċi jaħdmu għal għarrieda, żieda fil-livelli tal-kreatinina.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruħ):
Żieda f'ċerti ċelluli bojod tad-demm (eosinofilija), għadd baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija), reazzjoni allergika (eż. raxx, ħakk, diffikultà biex tieħu n-nifs, tħarħir, nefha tal-wieċ jew pressjoni tad-demm baxxa), livelli baxxi ta' zokkor fid-demm (f'pazjenti dijabetiċi), indeboliment fil-vista, rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb, stonku mqalleb, funzjoni anormali tal-fwied, ħorriqija (urtikarja), raxx minħabba l-medicina, infjammazzjoni tat-tendini, mard qisu influwenza (pereżempju uġiġħ fil-muskoli, sensazzjoni ġenerali li ma tħossokx tajjeb), tnaqqis fl-emoglobina (proteina tad-demm), żieda fil-livelli tal-creatinine phosphokinase fid-demm.

Il-maġġoranza ta' każijiet 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, l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin kienu rrapportati:

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 ruħ):

Tibdil fil-burdata, indeboliment tal-vista, tisfir fil-widnejn, qtugħ ta' nifs, għatis/immieher inixxi, tibdil fil-mod ta' kif is-soltu tipporga, telf ta' xagħar, tbenġil u ħruġ ta' demm mhux tas-soltu (ħsara fiċ-ċelluli tad-demm ħomor), tibdil fil-kulur tal-ġilda, żieda fl-għaraq, 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 (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruħ):

Konfużjoni.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000 ruħ):

Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm bojod (lewkopenija), għadd baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija), reazzjoni allergika (eż. raxx, ħakk, diffikultà biex tieħu n-nifs, tħarhir, nefħa tal-wiċċ jew pressjoni tad-demm baxxa), zokkor eċċessiv fid-demm, kontrazzjonijiet jew movimenti bl-iskossi li ma jistgħux jiġu kkontrollati, attakk tal-qalb, taħbit irregolari tal-qalb, infjammazzjoni tal-vini jew arterji, frixa infjammata, infjammazzjoni fil-kisja tal-istonku (gastrite), infjammazzjoni tal-fwied, sfura tal-ġilda (suffejra), żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied flimkien ma' suffejra, nefħa mgħaġġla tal-ġilda u tal-mukuża (anġjoedema), reazzjonijiet severi tal-ġilda, ħorriqija (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.

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, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju 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 originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Neħhi l-pillola Twynsta tiegħek mill-folja biss eżatt qabel ma teħodha.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ 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 ohra

X'fih Twynsta

- Is-sustanzi attivi huma telmisartan u amlodipine.
Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 10 mg ta' amlodipine (bhala amlodipine besylate).
- Is-sustanzi l-ohra huma colloidal anhydrous silica, brilliant blue FCF (E133), ferric oxide black (E172), ferric oxide yellow (E172), magnesium stearate, maize starch, meglumine, microcrystalline cellulose, povidone K25, pregelatinized starch ippreparat minn maize starch, sodium hydroxide, sorbitol (E420).

Kif jidher Twynsta u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Twynsta 80 mg/10 mg huma blu u bojod, b'forma ovali, b'zewg saffi, imnaqqa bil-kodiċi tal-prodott A4 u l-logo tal-kumpanija fuq is-saff l-abjad.

Twynsta hu 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 bl-unità tad-doża.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-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 Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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