PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 40 mg/5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 168,64 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Modra in bela dvoslojna tableta ovalne oblike, dolžine približno 14 mm, z oznako A1 in znakom podjetja na belem sloju.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih:

Dodatno zdravljenje
Zdravilo Twynsta 40 mg/5 mg je indicirano pri odraslih bolnikih, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati s 5 mg amlodipina.

Nadomestno zdravljenje
Bolniki, ki jemljejo telmisartan in amlodipin v dveh ločenih tabletah, lahko začnejo jemati tablete zdravila Twynsta, ki vsebujejo enaka odmerka obeh učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Priporočeni odmerek tega zdravila je ena tableta na dan.

Največji priporočeni odmerek je ena tableta z 80 mg telmisartana/10 mg amlodipina na dan. To zdravilo je indicirano za dolgotrajno zdravljenje.

Hkratnega uživanja grenivke ali pitja grenivkinega soka z amlodipinom bolnikom ne priporočajo, ker se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost amlodipina, kar poveča njegove hipotenzivne učinke (glejte poglavje 4.5).

Dodatno zdravljenje
Zdravilo Twynsta 40 mg/5 mg lahko prejemajo bolniki, pri katerih krvnega tlaka ni mogoče ustrezno uravnati s 5 mg amlodipina.

Pred prehodom na fiksno kombinacijo priporočajo individualno prilagoditev odmerkov posameznih učinkovin (tj. amlodipina in telmisartana). Če je klinično primerno, se lahko odločimo za neposreden prehod z monoterapije na fiksno kombinacijo.

Bolnikom, ki se zdravijo z 10 mg amlodipina in imajo neželene učinke, kateri omejujejo velikost odmerka, npr. edeme, ga lahko zamenjamo z zdravilom Twynsta 40 mg/5 mg enkrat na dan in tako zmanjšamo odmerek amlodipina, ne da bi se zmanjšal pričakovani odziv na antihipertenzivno zdravljenje.

Nadomestno zdravljenje
Bolniki, ki jemljejo telmisartan in amlodipin v dveh ločenih tabletah, lahko začnejo enkrat na dan jemati tablete zdravila Twynsta, ki vsebujejo enaka odmerka obeh učinkovin v eni tableti.

Starejši (> 65 let)
Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati. Za zelo stare bolnike je na voljo malo podatkov.
Pri starejših bolnikih so priporočeni normalni režimi odmerjanja amlodipina, pri povečevanju odmerka pa je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara
Na voljo so omejene izkušnje z bolniki s hudo ledvično okvaro ali hemodializo.
Telmisartan/amlodipin je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno, ker se amlodipin z dializo ne odstrani, telmisartan pa se ne odstrani iz krvi s hemofiltracijo, niti ne z dializo (glejte tudi poglavje 4.4).
Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro ni treba prilagajati odmerka.

Jetrna okvara
Zdravilo Twynsta je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).
Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro je treba telmisartan/amlodipin dajati previdno. Odmerek telmisartana ne sme prekoračiti 40 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost telmisartana/amlodipina pri otrocih, ki so mlajši od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe
peroralna uporaba
Zdravilo Twynsta lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje. Zdravilo Twynsta je priporočeno jemati z nekaj tekočine.
Zdravilo Twynsta je treba zaradi higroskopskih lastnosti tablet shranjevati v zaprtem pretisnem omotu. Tablete je treba vzeti iz pretisnega omota tik pred uporabo (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini, derivate dihidropiridina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- bolezni z zaporo žolča in huda jetrna okvara,
- šok (tudi kardiogeni šok),
- zapora iztočnega trakta levega prekata (npr. aortna stenoza visoke stopnje),
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

Sočasna uporaba telmisartana/amlodipina in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m^2) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost
Zdravljenja z blokatorji receptorjev angiotenzina II se med nosečnostjo ne sme uvesti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje

zdravljenje z blokatorji receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z blokatorji receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Jetrna okvara
Telmisartan se pretežno izloča z žolčem. Pri bolnikih z boleznimi z zaporo žolča ali zmanjšanim jetrnim delovanjem je njegov očistek predvidoma manjši.
Pri bolnikih z jetrno okvaro je razpolovna doba amlodipina daljša, vrednosti AUC pa so višje; priporočila o odmerjanju še niso izdelana. Zato je treba amlodipin uvesti v manjših odmerkih, potrebna pa je tudi previdnost tako na začetku zdravljenja kot tudi pri povečanju odmerka. Telmisartan/amlodipin je treba pri teh bolnikih previdno uporabljati.

Ledvičnožilna hipertenzija
Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS), poveča nevarnost hude hipotenzije in ledvičnega popuščanja.

Ledvična okvara in presaditev ledvic
Kadar se telmisartan/amlodipin uporabljata pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem, je priporočeno redno spremljanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo telmisartana/amlodipina. Amlopidin se z dializo ne odstrani, telmisartan pa se ne odstrani iz krvi s hemofiltracijo, niti ne z dializo.

Bolniki z zmanjšanim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija
Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija npr. zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve količine soli v hrani, driske ali bruhanja se zlasti po prvem odmerku lahko pojavi simptomatična hipotenzija. Tovrstna stanja moramo uravnati pred zdravljenjem s telmisartanom. Bolnika, pri katerem se med zdravljenjem s telmisartanom/amlodipinom pojavi hipotenzija, je treba namestiti v ležeč položaj in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, lahko zdravljenje nadaljujemo.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.
Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema
Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z drugimi zdravili, katera delujejo na ta sistem, z akutno hipotenzijo, s hiperazotemijo, oligurijo in, redko, z akutno ledvično okvaro (glejte poglavje 4.8).

Primarni aldosteronizem
Na splošno se bolniki s primarnim aldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo z zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema, zato zanje zdravljenja s telmisartanom ne priporočamo.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija
Enako kot za druge vazodilatatorje velja posebna previdnost pri bolnikih z zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Nestabilna angina pektoris in akutni miokardni infarkt
Ni podatkov, na podlagi katerih bi lahko telmisartan/amlodipin uporabili pri nestabilni angini pektoris in med miokardnim infarktom ali v obdobju enega meseca po njem.

Bolniki s srčnim popuščanjem
V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji z amlodipinom pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (III. in IV. stopnja po NYHA), so bila poročila o pljučnem edemu pogostejša pri bolnikih, ki so jemali amlodipin, kot v skupini s placebom (glejte poglavje 5.1). Zato je treba bolnike s srčnim popuščanjem zdraviti previdno.
Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, saj se pri njih tveganje za bodoče kardiovaskularne dogodke in umrljivost lahko poveča.

Bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali antidiabetiki
Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki in telmisartanom, se lahko pojavi hipoglikemija, zato je pri njih treba razmisliti o spremljanju krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmerek insulina ali peroralnega antidiabetika.

Hiperkaliemija
Zdravila, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, lahko povzročijo hiperkaliemijo. Hiperkaliemija je lahko usodna za starejše bolnike in tiste z ledvičnim popuščanjem ali s sladkorno boleznijo ter vse, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki lahko povečajo raven kalija, in/ali bolnike s sočasnimi dogodki.

Pred odločitvijo za sočasno zdravljenje z zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem njihove uporabe.
Glavni dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije, ki jih je treba upoštevati, so:
- sladkorna bolezen, ledvična okvara, starost (> 70 let);
- kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, in/ali s kalijevimi nadomestki. Zdravila ali terapevtske skupine zdravil, ki lahko izzovejo hiperkaliemijo, so nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, blokatorji receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2); heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim;
- sočasni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, presnovna acidoza, poslabšanje ledvičnega delovanja, nenadno poslabšanje ledvične bolezni (npr. infekcijske bolezni), celična liza (npr. akutna ishemija uda, rabdomioliza, obsežna poškodba).

Pri teh bolnikih je treba natančno spremljati raven kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Starejši bolniki
Pri povečanju odmerka amlodipina pri starejših bolnikih je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sorbitol
Ena tableta vsebuje 168,64 mg sorbitola (E420).

Natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

Ishemična bolezen srca
Enako kot pri vseh antihipertenzivnih zdravilih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Intestinalni angioedem
Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in

driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje s telmisartanom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah niso zasledili medsebojnega delovanja učinkovin te fiksne kombinacije odmerkov.

Medsebojno delovanje, ki je povezano s kombinacijo
Študij medsebojnega delovanja zdravil niso izvedli.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati
Druga antihipertenzivna zdravila
Sočasno jemanje drugih antihipertenzivov lahko poveča učinek telmisartana/amlodipina.

Zdravila, ki znižujejo krvni tlak
Zdravila, ki zaradi svojih farmakoloških lastnosti lahko povečajo hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi tega zdravila, so npr. baklofen, amifostin, nevroleptiki ali antidepresivi. Alkohol lahko poslabša ortostatsko hipotenzijo.

Kortikosteroidi (sistemski)
Zmanjšajo antihipertenzivni učinek.

Medsebojno delovanje, ki je povezano s telmisartanom
Sočasne uporabe ne priporočamo
Diuretiki, ki zadržujejo kalij, ali kalijevi nadomestki
Blokatorji receptorjev angiotenzina II, kot je telmisartan, zmanjšajo izgubo kalija, ki jo povzročajo diuretiki. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid, kalijevi nadomestki ali nadomestki soli s kalijem lahko močno povečajo raven kalija v serumu. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati raven kalija v serumu.

Litij
Med sočasnim dajanjem litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze ter blokatorjev receptorjev angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju koncetracije litija v serumu in o toksičnih pojavih. Če je kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljati raven litija v serumu.

Druga antihipertenzivna zdravila, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost
Nesteroidna protivnetna zdravila
Nesteroidna protivnetna zdravila (tj. acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno; zaviralci ciklooksigenaze 2; in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek blokatorjev receptorjev angiotenzina II.
Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (npr. pri dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem) lahko sočasno dajanje blokatorjev receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje ledvičnega delovanja, tudi akutno ledvično odpoved, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo zlasti starejšim bolnikom dajati previdno. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih razmikih med njim pa je treba presoditi tudi o spremljanju ledvičnega delovanja.

Ramipril
V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC_{0-24} in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati
Digoksin
Pri hkratnem dajanju telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem telmisartana, prilagajanjem njegovega odmerka in ukinjanjem zdravljenja je treba spremljati koncentracijo digoksina in paziti, da ostane znotraj terapevtskega območja.

Medsebojno delovanje, ki je povezano z amlodipinom
Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost
Zaviralci CYP3A4
Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolni antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu, s čimer se poveča tveganje za hipotenzijo. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Induktorji CYP3A4
Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Dantrolen (infuzija)
Pri živalih so po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena opazili ventrikularno defibrilacijo in kardiovaskularni kolaps s smrtnim izidom v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je pri bolnikih, ki so dovzetni za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin.

Grenivka in grenivkin sok
Dajanje amlodipina z grenivko ali grenivkinim sokom se ne priporoča, saj se lahko biološka uporabnost pri nekaterih bolnikih poveča, kar povzroči povečan učinek na znižanje krvnega tlaka.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati
Takrolimus
Med sočasno uporabo takrolimusa in amlodipina obstaja tveganje za povečanje ravni takrolimusa v krvi, farmakokinetični mehanizem tega medsebojnega delovanja ni povsem raziskan. Da bi preprečili toksični učinek takrolimusa, je treba pri bolniku, ki se z njim zdravi, med sočasno uporabo amlodipina spremljati raven takrolimusa v krvi in, če je potrebno, prilagoditi njegov odmerek.

Ciklosporin
Raziskav o medsebojnem delovanju ciklosporina in amlodipina pri zdravih prostovoljcih in drugih populacijah niso opravili, z izjemo bolnikov s presajenimi ledvicami, pri katerih so zasledili različno veliko povečanje koncentracije ciklosporina pred naslednjim odmerkom (povprečje 0 do 40 %). Pri bolnikih s presajenimi ledvicami je treba presoditi, ali je med zdravljenjem z amlodipinom treba spremljati raven ciklosporina in odmerek slednjega po potrebi zmanjšati.

Zaviralci mehanistične tarče rapamicina (mTOR – Mechanistic Target of Rapamycin)
Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibak zaviralec CYP3A. Pri sočasni uporabi zaviralcev mTOR amlodipin lahko poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Simvastatin
Pri sočasnem, večkratnem dajanju 10 mg amlodipina in odmerkov simvastatina po 80 mg se je v primerjavi z dajanjem samega simvastatina do 77 % povečala izpostavljenost simvastatinu. Zato je potrebno bolnikom, ki jemljejo amlodipin, omejiti odmerek simvastatina na 20 mg na dan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Podatki o uporabi telmisartana/amlodipina pri nosečnicah so omejeni. Študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri živalih s telmisartanom/amlodipinom niso izvajali.

Telmisartan
Uporaba blokatorjev receptorjev angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba blokatorjev receptorjev angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Študije s telmisartanom na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi blokatorjev receptorjev angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z blokatorji receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdavljenje z blokatorji receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost blokatorjem receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksičnost pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksičnost pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).
V primeru izpostavljenosti blokatorjem receptorjev angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.
Otroke, katerih matere so prejemale blokatorje receptorjev angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Amlodipin
Varnost amlodipina med nosečnostjo pri človeku ni bila dokazana.
Študije na živalih so pri velikih odmerkih pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje
Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3-7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan.
Ker o uporabi telmisartana med dojenjem ni podatkov, se uporaba telmisartana/amlodipina med dojenjem ne priporoča. Prednost imajo alternativna zdravila, pri katerih je varnost uporabe med dojenjem, zlasti novorojenčka ali nedonošenčka, natančneje raziskana.

Plodnost
O uporabi fiksne kombinacije odmerkov ali posameznih sestavin ni na voljo podatkov iz nadzorovanih kliničnih študij.
Posebnih študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja s kombinacijo telmisartana in amlodipina niso izvajali.

Telmisartan v predkliničnih študijah ni vplival na plodnost pri moških in ženskah.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemičnih spremembah v glavah semenčic. Ni dovolj kliničnih podatkov o morebitnem vplivu amlodipina na plodnost. V eni študiji na podganah so opazili škodljive vplive na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Twynsta ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko med jemanjem antihipertenzivnih zdravil občasno pojavijo sinkopa, zaspanost, omotica ali vrtoglavica (glejte poglavje 4.8). Bolniki z opisanimi neželenimi učinki se morajo izogibati opravilom, pri katerih lahko pride do nesreče, npr. vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Najpogostejša neželena učinka sta omotica in periferni edem. Redko se lahko pojavi resna sinkopa (manj kot 1 primer na 1.000 bolnikov).

Neželeni učinki, o katerih so poročali za posamezni sestavini zdravila (telmisartan ali amlodipin), se lahko pojavijo tudi pri zdravilu Twynsta, čeprav jih v kliničnih študijah ali v obdobju po začetku trženja niso zasledili.

Tabelarični seznam neželenih učinkov
Varnost in prenašanje zdravila Twynsta so ocenili v petih nadzorovanih kliničnih študijah pri več kot 3.500 bolnikih, od katerih jih je več kot 2.500 jemalo telmisartan v kombinaciji z amlodipinom.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:
zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do <1/100), redki (≥ 1/10.000 do <1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Twynsta	Telmisartan	Amlodipine
Infekcijske in parazitske bolezni			
Občasni		okužbe zgornjih dihalnih poti, tudi faringitis in sinusitis, okužbe sečil vključno s cistitisom	
Redki	cistitis	sepsa, tudi s smrtnim izidom[1]	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Občasni		anemija	
Redki		trombocitopenija, eozinofilija	
Zelo redki			levkocitopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema			
Redki		preobčutljivost, anafilaktična reakcija	
Zelo redki			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje			
Občasni		hiperkaliemija	
Redki		hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo), hiponatriemija	
Zelo redki			hiperglikemija
Psihiatrične motnje			
Občasni			sprememba razpoloženja
Redki	depresija, tesnoba, nespečnost		zmedenost
Bolezni živčevja			
Pogostni	omotica		
Občasni	somnolenca, migrena, glavobol, parestezija		

Redki	sinkopa, periferna nevropatija, hipestezija, disgevzija, tremor		
Zelo redki			ekstrapiramidalni sindrom, hipertonija
Očesne bolezni			
Pogosti			motnje vida (vključno z diplopijo)
Občasni			okvarjen vid
Redki		motnja vida	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			
Občasni	vrtoglavica		tinitus
Srčne bolezni			
Občasni	bradikardija, palpitacije		
Redki		tahikardija	
Zelo redki			miokardni infarkt, aritmija, prekatna tahikardija, fibrilacija preddvorov
Žilne bolezni			
Občasni	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, vročinski oblivi		
Zelo redki			vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
Občasni	kašelj	dispneja	dispneja, rinitis
Zelo redki	intersticijska plučna bolezen[3]		

Bolezni prebavil			
Pogosti			spremenjeno iztrebljanje (vključno z diarejo in konstipacijo)
Občasni	abdominalna bolečina, driska, navzea	napenjanje	
Redki	bruhanje, hipertrofija dlesni, dispepsija, suha usta	neprijeten občutek v želodcu	
Zelo redki			pankreatitis, gastritis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
Redki		nenormalno jetrno delovanje, jetrna bolezen[2]	
Zelo redki			hepatitis, zlatenica, povečanje jetrnih encimov (večinoma se ujema s holestazo)
Bolezni kože in podkožja			
Občasni	pruritus	hiperhidroza	alopecija, purpura, obarvanost kože, hiperhidroza
Redki	ekcem, eritem, izpuščaj	angioedem (vključno s smrtnim izidom), medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj, urtikarija	
Zelo redki			angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotosenzitivnost
Neznana			toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
Pogosti			otekanje gležnjev

Občasni	artralgija, mišični krči (krči v nogah), mialgija		
Redki	bolečina v hrbtu, bolečina v okončini (bolečina v nogi)	bolečina v kitah (tendinitisu podobni simptomi)	
Bolezni sečil			
Občasni		ledvična okvara, tudi akutna ledvična odpoved	motnje mokrenja, polakiurija
Redki	nokturia		
Motnje reprodukcije in dojk			
Občasni	erektilna disfunkcija		ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
Pogostni	periferni edem		
Občasni	astenija, bolečina v prsih, utrujenost, edem		bolečina
Redki	slabo počutje	gripi podobna bolezen	
Preiskave			
Občasni	povečana raven jetrnih encimov	zvišana raven kreatinina v krvi	povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa
Redki	povečana raven sečne kisline v krvi	zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi, znižana raven hemoglobina	

[1] dogodek je lahko naključen ali povezan s še neznanim mehanizmom
[2] o večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja/ jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih učinkov
[3] v obdobju po začetku trženja telmisartana so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (pretežno intersticijske pljučnice in eozinofilne pljučnice)

Opis izbranih neželenih učinkov
Intestinalni angioedem
Po uporabi blokatorjev receptorjev za angiotenzin II so poročali o primerih intestinalnega angioedema (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi
Znaki in simptomi po prevelikem odmerku se predvidoma ujemajo s prekomernimi farmakološkimi učinki. Pričakovana prevladujoča znaka po zaužitju prevelikega odmerka telmisartana sta hipotenzija in tahikardija; poročali so še o bradikardiji, omotici, povečani ravni kreatinina v serumu in akutni ledvični odpovedi.
Prevelik odmerek amlodipina lahko povzroči prekomerno periferno vazodilatacijo, lahko pa tudi refleksno tahikardijo. Poročali so še o izraziti in verjetno podaljšani sistemski hipotenziji, ki se je stopnjevala do šoka, tudi s smrtnim izidom.
Redko so poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki je bil posledica prevelikega odmerjanja amlodipina in se lahko pokaže z zakasnitvijo (24-48 ur po zaužitju odmerka) ter zahteva umetno predihavanje. Sprožilni dejavniki so lahko zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočinami) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca.

Zdravljenje
Bolnika je treba natančno spremljati ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje. Ukrepi so odvisni od tega, koliko časa je preteklo od zaužitja zdravila, in od resnosti simptomov. Predlagani ukrepi so sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Po zaužitju prevelikega odmerka telmisartana in amlodipina je lahko koristno dajanje aktivnega oglja.
Pogosto je treba preveriti elektrolite v serumu in kreatinin. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj z dvignjenimi okončinami in hitro začeti nadomeščati sol in volumen. Uvesti je treba podporno zdravljenje.
Intravensko dajanje kalcijevega glukonata lahko ugodno deluje pri odpravi učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.
V nekaterih primerih bo morda koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba oglja v roku 2 ur po uporabi amlodipina 10 mg zmanjšala stopnjo absorpcije amlodipina. Amlopidin se ne odstrani z dializo, telmisartan pa se ne odstrani iz krvi s hemofiltracijo, niti ne z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem, blokatorji receptorjev za angiotenzin II in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09DB04

Zdravilo Twynsta vsebuje kombinacijo dveh antihipertenzivnih spojin s komplementarnima mehanizmoma za uravnavo krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: blokator receptorjev angiotenzina II, telmisartan, in dihidropiridinski zaviralec kalcijevih kanalčkov, amlodipin. Kombinacija obeh učinkovin ima aditivni antihipertenzivni učinek in znižuje krvni tlak učinkoviteje kot posamični učinkovini.
En odmerek zdravila Twynsta na dan učinkovito in enakomerno znižuje krvni tlak vseh 24 ur znotraj terapevtskega razpona odmerkov.

Telmisartan
Telmisartan je peroralno aktiven blokator receptorjev angiotenzina II (tipa AT_1) s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodriva angiotenzin II z njegovega vezivnega mesta na podtipu receptorja AT_1, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT_1 nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Na receptor AT_1 se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT_2 niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega količino telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalčkov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) – encima, ki tudi razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, katere povzroča bradikinin.

Pri ljudeh odmerek telmisartana 80 mg skoraj povsem zavre povečanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek postopno zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja.

Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka potrjujejo razmerja med najmanjšimi in največjimi vrednostmi, ki so bila v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih po vnosu odmerkov po 40 in 80 mg telmisartana dosledno večja od 80 %. Rezultati študij kažejo na nakazano povezanost med odmerkom in časom, v katerem se povrnejo začetne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka. Za diastolični krvni tlak si ti podatki nasprotujejo.

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Prispevek diuretičnega in natriuretičnega učinka zdravila k hipotenzivnemu še ni podrobneje raziskan. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preskušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno poveča na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

Pogostnost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, kar dokazujejo rezultati kliničnih preskušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).
Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.
Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov in umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.
Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo.

<u>Amlodipin</u>
Amlodipin je zaviralec pritoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (počasi delujoč blokator kanalčkov ali antagonist pretoka kalcijevih ionov) in zavira pritok kalcijevih ionov skozi membrano v srčno in žilno gladko mišico. Mehanizem amlodipinovega antihipertenzivnega delovanja temelji na

neposrednem relaksantnem učinku na gladko žilno mišico, ki zniža periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Amlodipin deluje relativno selektivno na krvne žile, njegov učinek na gladke mišice krvnih žil je večji od učinka na srčne mišične celice.

Pri bolnikih s hipertenzijo en odmerek na dan vseh 24 ur klinično pomembno znižuje krvni tlak v ležečem in stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja pri zdravljenju z amlodipinom ne prihaja do pojava akutne hipotenzije.
Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem se je po dajanju amlodipina v terapevtskih odmerkih zmanjšal žilni upor v ledvicah, povečala pa sta se hitrost glomerulne filtracije in efektivni pretok plazme skozi ledvice, ne da bi se spremenila filtracijska frakcija ali proteinurija.

Amlodipina ne povezujejo z neželenimi presnovnimi učinki ali spremembami ravni lipidov v plazmi, zato je primerno zdravilo za bolnike z astmo, sladkorno boleznijo ali protinom.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem
V študijah o hemodinamiki in nadzorovanih kliničnih preskušanjih z obremenitvijo, v katerih so sodelovali bolniki s srčnim popuščanjem II. do IV. stopnje po NYHA, se po dajanju amlodipina klinično stanje bolnikov ni poslabšalo, kar so pokazale meritve prenašanja napora, iztisne frakcije levega prekata in klinična simptomatika.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE), v kateri so bolniki s srčnim popuščanjem III. do IV. stopnje po NYHA jemali digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin pri srčnem popuščanju ne poveča tveganja smrti niti umrljivosti in zbolevnosti.

V dolgotrajni, nadaljevalni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) zdravljenja z amlodipinom pri bolnikih s srčnim popuščanjem III. in IV. stopnje po NYHA, ki niso imeli kliničnih simptomov ali objektivnih izvidov, ki bi kazali na obstoječo ishemično bolezen, in so se zdravili s stabilnimi odmerki zaviralcev ACE, digitalisa in diuretikov, amlodipin ni vplival na skupno srčnožilno umrljivost. Pri isti populaciji bolnikov so amlodipin povezovali s povečanim številom poročil o pljučnem edemu.

Telmisartan/amlodipin
V 8-tedenski, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani faktorski študiji pri paralelnih skupinah naključno izbranih bolnikov, ki je zajela 1.461 bolnikov z blago do hudo hipertenzijo (srednji diastolični krvni tlak v sedečem položaju ≥ 95 in ≤ 119 mmHg), sta bila znižanje diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka ter odstotek uravnanega krvnega tlaka pri zdravljenju s kombiniranimi odmerki zdravila Twynsta značilno večja kot pri zdravljenju s posamičnima učinkovinama.

Zdravilo Twynsta je odvisno od velikosti odmerkov, ki so bili znotraj terapevtskega razpona odmerjanja, znižalo sistolični in diastolični krvni tlak, in sicer za -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) in -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Diastolični krvni tlak se je znižal na manj kot 90 mmHg pri 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % oziroma 85,3 % bolnikov. Vrednosti so prilagojene glede na izhodiščne podatke in državo.

Večji del antihipertenzivnega učinka se je razvil v dveh tednih po začetku zdravljenja.
V podskupini 1.050 bolnikov z zmerno do hudo hipertenzijo (DKT ≥ 100 mmHg) je pri 32,7 do 51,8 % bolnikov krvni tlak dovolj znižala monoterapija s telmisartanom ali amlodipinom. Srednje spremembe sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka so bile pri zdravljenju s kombinacijo, ki je vsebovala 5 mg amlodipina (-22,2/-17,2 mmHg pri odmerku po 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg pri odmerku po 80 mg/5 mg) primerljive z doseženimi z 10-mg odmerkom amlodipina, ali celo večje (-21,0/-17,6 mmHg) in povezane z značilno manjšim odstotkom edemov (1,4 % pri odmerku po 40 mg/5 mg; 0,5 % pri odmerku po 80 mg/5 mg; 17,6 % pri odmerku amlodipina po 10 mg).

Spremljanje krvnega tlaka z ambulantnim prenosnim merilnikom pri podskupini 562 bolnikov je potrdilo izsledke o znižanju sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v 24-urnem razmiku med dvema odmerkoma, ki so bili opaženi v kliniki.

V multicentrični, dvojno slepi študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom in paralelnimi skupinami je 1.097 naključno izbranih bolnikov z blago do hudo neustrezno uravnano hipertenzijo med zdravljenjem s 5 mg amlodipina jemalo zdravilo Twynsta (40 mg/5 mg ali 80 mg/5 mg) ali amlodipin kot samostojno zdravilo (5 mg ali 10 mg). Po 8 tednih zdravljenja sta obe kombinaciji statistično značilno učinkoviteje znižali sistolični in diastolični krvni tlak kot odmerka amlodipina (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg pri 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg v primerjavi z -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg pri amlodipinu po 5 mg in 10 mg), odstotek uravnanega diastoličnega krvnega tlaka pa je bil večji v primerjavi z monoterapijama (56,7 %, 63,8 % pri kombinacijah 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg v primerjavi z 42 %, 56,7 % pri amlodipinu v odmerkih po 5 mg in 10 mg). Odstotek edemov je bil pri zdravljenju s kombinacijama po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg značilno manjši kot pri zdravljenju z amlodipinom po 10 mg (4,4 % v primerjavi s 24,9 %).

V drugi multicentrični, dvojno slepi študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom in paralelnimi skupinami je 947 naključnih bolnikov z neustrezno uravnano blago do hudo hipertenzijo med zdravljenjem z 10-mg odmerkom amlodipina jemalo zdravilo Twynsta (40 mg/10 mg ali 80 mg/10 mg) ali amlodipin kot samostojno zdravilo (10 mg). Po 8 tednih zdravljenja sta obe kombinaciji statistično značilno učinkoviteje od monoterapije z amlodipinom znižali diastolični in sistolični krvni tlak (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg pri 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg v primerjavi z -7,4/-6,5 mmHg pri amlodipinu po 10 mg); odstotek normalizacije diastoličnega krvnega tlaka je bil večji kot pri monoterapiji (63,7 % in 66,5 % pri odmerkih po 40 mg/10 mg in 80 mg/10 mg v primerjavi z 51,1 % pri amlodipinu v odmerkih po 10 mg).

V dveh odprtih, dolgotrajnih, nadaljevalnih študijah, ki sta potekali nadaljnjih 6 mesecev, je bil učinek zdravila Twynsta nespremenjen ves čas preskušanja. Poleg tega se je pri nekaterih bolnikih, pri katerih zdravilo Twynsta v odmerkih po 40 mg/10 mg ni ustrezno uravnalo krvnega tlaka, izkazalo, da se je le ta dodatno znižal, ko so odmerek zdravila Twynsta povečali na 80 mg/10 mg.

Skupna pojavnost neželenih učinkov je bila v kliničnih preskušanjih zdravila Twynsta majhna. Neželene učinke je imelo samo 12,7 % bolnikov. Najpogostejša neželena učinka sta bila periferni edem in omotica; glejte tudi poglavje 4.8. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so se ujemali z učinki, ki veljajo za pričakovane na podlagi varnostnih profilov učinkovin zdravila, telmisartana in amlodipina. Novih ali hujših neželenih učinkov niso zasledili. Z edemom povezani dogodki (periferni edem, generalizirani edem in edem) so bili dosledno manj pogosti pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Twynsta, kot pri bolnikih, ki so jemali amlodipin v odmerkih po 10 mg. V preskušanju z več dejavniki je bila pogostnost edemov pri zdravilu Twynsta po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg 1,3 %, pri zdravilu Twynsta po 40 mg/10 mg in 80 mg/10 mg 8,8 % in pri amlodipinu po 10 mg 18,4 %. Pri bolnikih z neuravnanim krvnim tlakom med zdravljenjem z amlodipinom v odmerkih po 5 mg, je bila pogostost edemov med jemanjem kombinacije v odmerkih po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg 4,4 % in med jemanjem amlodipina v odmerkih po 10 mg 24,9 %.

Antihipertenzivni učinek zdravila Twynsta je bil podoben pri bolnikih ne glede na starost in spol ter pri bolnikih s sladkorno boleznijo in brez nje.

Zdravila Twynsta niso preskušali pri drugih populacijah bolnikov, razen pri bolnikih s hipertenzijo. Telmisartan so preskušali v obsežni študiji o izidih zdravljenja, ki je zajela 25.620 bolnikov z velikim srčnožilnim tveganjem (ONTARGET). Amlodipin so preskušali pri bolnikih s kronično stabilno angino pektoris, vazospastično angino pektoris in z angiografijo dokazano koronarno arterijsko boleznijo.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Twynsta pri hipertenziji za vse podskupine pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika fiksne kombinacije odmerkov
Hitrost in obseg absorpcije zdravila Twynsta sta enakovredna biološki uporabnosti telmisartana in amlodipina, kadar jih bolniki jemljejo kot posamični tableti.

Absorpcija
Telmisartan se hitro absorbira, toda v različni količini. Povprečna absolutna biološka uporabnost telmisartana je približno 50 %. Kadar jemlje bolnik telmisartan s hrano, površina pod krivuljo plazemske koncentracije telmisartana v odvisnosti od časa ($AUC_{0-\infty}$) niha od približno 6 % (odmerek 40 mg) do približno 19 % (odmerek 160 mg). Tri ure po jemanju so plazemske koncentracije pri jemanju na tešče in s hrano podobne.

Po peroralnem jemanju terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže največjo raven v krvi po 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %.
Hrana ne vpliva na amlodipinovo biološko uporabnost.

Porazdelitev
Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %), predvsem albumin in kisli glikoprotein alfa-1. Povprečen navidezni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je približno 500 l.

Porazdelitveni volumen amlodipina je približno 21 l/kg. *In vitro* študije kažejo, da je približno 97,5 % amlodipina v obtoku pri bolnikih s hipertenzijo vezanega na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija
Telmisartan se s konjugacijo presnavlja v glukuronid matične spojine. Konjugat je farmakološko neaktiven.

Amlodipin se v jetrih obsežno (približno 90 %) presnavlja v neaktivne presnovke.

Izločanje
Za telmisartan je značilna farmakokinetika dvoeksponentne razgradnje s končno razpolovno dobo izločanja > 20 ur. Največja plazemska koncentracija (C_{max}) in, nekoliko manj, površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) se večata nesorazmerno glede na odmerek. Študije niso pokazale klinično pomembnega kopičenja telmisartana, kadar ga bolnik jemlje v priporočenih odmerkih. Plazemske koncentracije so bile pri ženskah večje kot pri moških, kar pa ne vpliva pomembneje na učinkovitost.

Telmisartan se po peroralnem (in intravenskem) dajanju skoraj izključno izloča z blatom, pretežno kot nespremenjena spojina. S sečem se kumulativno izloči manj kot 1 % odmerka. Skupni očistek iz plazme (Cl_{tot}) je v primerjavi z jetrnim krvnim pretokom (približno 1.500 ml/min) velik (približno 1.000 ml/min).

Amlodipin se iz plazme izloča dvofazno. Njegova končna razpolovna doba izločanja je približno 30 do 50 ur, kar se ujema z odmerjanjem enkrat na dan. Koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja se vzpostavijo po 7 do 8 dneh neprekinjenega jemanja. Deset odstotkov prvotnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov se izloči s sečem.

Linearnost/nelinearnost
Nekoliko zmanjšana površina pod krivuljo (AUC) za telmisartan predvidoma ne zmanjša terapevtske učinkovitosti. Razmerje med odmerki in plazemskimi koncentracijami ni linearno. Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) in nekoliko manj tudi AUC se pri odmerkih nad 40 mg večata nesorazmerno.

Za amlodipin je značilna linearna farmakokinetika.

Pediatrična populacija (mlajši od 18 let)
Za pediatrično populacijo ni na voljo podatkov o farmakokinetiki.

Spol
Telmisartanova koncentracija v plazmi je bila različna, C_{max} in AUC sta bili pri ženskah približno 3-krat oziroma 2-krat večji kot pri moških.

Starejši
Farmakokinetika telmisartana se med mladimi in starejšimi bolniki ne razlikuje.
Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših osebah podoben. Pri starejših bolnikih je opaziti manjšanje amlodipinovega očistka, zaradi česar se povečata AUC in razpolovna doba izločanja.

Ledvična okvara
Pri bolnikih z blago do zmerno in hudo ledvično okvaro so opazili podvojitev plazemskih koncentracij telmisartana. Bolnikom z ledvično okvaro, ki so se zdravili z dializo, so izmerili manjše koncentracije v plazmi. Telmisartan se pri bolnikih z ledvično okvaro obsežno veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti. Razpolovna doba izločanja pri bolnikih z ledvično okvaro ni spremenjena. Ledvična okvara ne vpliva pomembneje na farmakokinetiko amlodipina.

Jetrna okvara
Farmakokinetične študije so pri bolnikih z jetrno okvaro pokazale skoraj 100 % povečano absolutno biološko uporabnost. Razpolovna doba izločanja telmisartana se pri bolnikih z jetrno okvaro ne spremeni. Pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem je amlodipinov očistek manjši, zato je njegova AUC za približno 40 do 60 % večja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ker se neklinična profila telmisartanove in amlodipinove toksičnosti ne prekrivata, pri kombinaciji ni bilo pričakovati povečanja toksičnosti. To je potrdila (13-tedenska) študija o subkronični toksičnosti pri podganah, v kateri so testirali odmerke telmisartana in amlodipina po 3,2/0,8, 10/2,5 in 40/10 mg/kg.

Predklinični podatki o učinkovinah fiksne kombinacije odmerkov so navedeni v nadaljevanju.

Telmisartan
V predkliničnih študijah o varnosti so se po vnosu odmerkov, po katerih je bila izpostavljenost zdravilu primerljiva s tisto pri kliničnem terapevtskem razponu odmerjanja, zmanjšali parametri rdečih krvničk (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), spremenila se je ledvična hemodinamika (povečala se je vsebnost dušika sečnine v krvi in kreatinina) in povečala količina kalija v serumu normotenzivnih živali. Pri psih so zasledili razširjene ledvične tubule in atrofijo. Pri podganah in psih so zasledili še poškodbe želodčne sluznice (erozije, razjede ali vnetje). Te farmakološke neželene učinke, ki so jih odkrile predklinične študije tako pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze kot blokatorjih receptorjev angiotenzina II, so preprečili s peroralnim dajanjem fiziološke raztopine. Pri obeh vrstah se je povečala aktivnost renina v plazmi in se pojavila hipertrofija/hiperplazija ledvičnih jukstaglomerulnih celic. Kaže, da te spremembe, ki so skupna značilnost celotne skupine zdravil, kamor sodijo zaviralci angiotenzinske konvertaze in drugi blokatorji receptorjev angiotenzina II, niso klinično pomembne. Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, toda toksični odmerki telmisartana so vplivali na postnatalni razvoj mladičev in povzročili motnje, kot so manjša telesna masa in zapoznelo odpiranje oči.
Študije *in vitro* pri podganah in miših niso odkrile mutagenega niti pomembnega klastogenega ali kancerogenega delovanja.

Amlodipin
Reproduktivna toksikologija
Študije razmnoževanja pri podganah in miših so pokazale zapoznel porod, daljše trajanje poroda in manjše preživetja zaroda pri uporabi odmerkov, ki so približno 50-krat večji od največjega priporočenega odmerka pri ljudeh, izraženega v mg/kg.

Škodljivi učinki na plodnost
Peroralni odmerki amlodipinijevega maleata do 10 mg amlodipina na kilogram na dan (odmerek, ki je približno 8-krat* večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi 10 mg na dan na osnovi mg/m^2) niso vplivali na plodnost podgan (samci 64 dni in samice 14 dni pred parjenjem).
V drugi študiji na podganah, kjer so samcem 30 dni dajali amlodipinijev besilat v odmerkih, ki so primerljivi z odmerki pri ljudeh izraženimi v mg/kg, so ugotovili upad folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšanje gostote sperme in zmanjšanje števila zrelih spermatid in Sertolijevih celic.

Karcinogeneza, mutageneza
Pri podganah in miših, ki so jim dve leti dajali amlodipin v hrani v koncentracijah, izračunanih tako, da so dosegale ravni dnevnih odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso našli dokazov o kancerogenosti. Največji odmerek (pri miših podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg na osnovi mg/m^2, pri podganah pa dvakrat* večji) je bil blizu največjemu toleriranemu odmerku pri miših, ne pa pri podganah.
Študije mutagenosti niso pokazale učinkov na ravni genov ali kromosomov, ki bi bili povezani z zdravilom.

*Na podlagi bolnikove telesne mase 50 kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koloidni brezvodni silicijev dioksid
briljantno modro FCF (E133)
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
magnezijev stearat
koruzni škrob
meglumin
mikrokristalna celuloza
povidon K25
predgelirani škrob (pripravljen iz koruznega škroba)
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija (PA/Al/PVC/Al) v škatli po 14, 28, 56 ali 98 tablet ali perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek iz aluminija (PA/A1/PVC/Al) v kartonski škatli po 30 x 1, 90 x 1 tableta ter skupinsko pakiranje po 360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Telmisartan je treba zaradi higroskopskih lastnosti tablet shranjevati v zaprtem pretisnem omotu. Tablete je treba vzeti iz pretisnega omota tik pred uporabo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07. oktober 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 20. avgust 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu/.

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 40 mg/10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 168,64 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Modra in bela dvoslojna tableta ovalne oblike, dolžine približno 14 mm, z oznako A2 in znakom podjetja na belem sloju.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih:

Dodatno zdravljenje
Zdravilo Twynsta 40 mg/10 mg je indicirano pri odraslih bolnikih, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati z 10 mg amlodipina.

Nadomestno zdravljenje
Bolniki, ki jemljejo telmisartan in amlodipin v dveh ločenih tabletah, lahko začnejo jemati tablete zdravila Twynsta, ki vsebujejo enaka odmerka obeh učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Priporočeni odmerek tega zdravila je ena tableta na dan.

Največji priporočeni odmerek je ena tableta z 80 mg telmisartana/10 mg amlodipina na dan. To zdravilo je indicirano za dolgotrajno zdravljenje.

Hkratnega uživanja grenivke ali pitja grenivkinega soka z amlodipinom bolnikom ne priporočajo, ker se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost amlodipina, kar poveča njegove hipotenzivne učinke (glejte poglavje 4.5).

Dodatno zdravljenje
Tablete Twynsta 40 mg/10 mg lahko prejemajo bolniki, pri katerih krvnega tlaka ni mogoče ustrezno uravnati z 10 mg amlodipina.

Pred prehodom na fiksno kombinacijo priporočajo individualno prilagoditev odmerkov posameznih učinkovin (tj. amlodipina in telmisartana). Če je klinično primerno, se lahko odločimo za neposreden prehod z monoterapije na fiksno kombinacijo.

Bolnikom, ki se zdravijo z 10 mg amlodipina in imajo neželene učinke, kateri omejujejo velikost odmerka, npr. edeme, ga lahko zamenjamo z zdravilom Twynsta 40 mg/5 mg enkrat na dan in tako zmanjšamo odmerek amlodipina, ne da bi se zmanjšal pričakovani odziv na antihipertenzivno zdravljenje.

Nadomestno zdravljenje
Bolniki, ki jemljejo telmisartan in amlodipin v dveh ločenih tabletah, lahko začnejo enkrat na dan jemati tablete zdravila Twynsta, ki vsebujejo enaka odmerka obeh učinkovin v eni tableti.

Starejši (> 65 let)
Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati. Za zelo stare bolnike je na voljo malo podatkov.
Pri starejših bolnikih so priporočeni normalni režimi odmerjanja amlodipina, pri povečevanju odmerka pa je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara
Na voljo so omejene izkušnje z bolniki s hudo ledvično okvaro ali hemodializo.
Telmisartan/amlodipin je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno, ker se amlodipin z dializo ne odstrani, telmisartan pa se ne odstrani iz krvi s hemofiltracijo, niti ne z dializo (glejte tudi poglavje 4.4).
Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro ni treba prilagajati odmerka.

Jetrna okvara
Zdravilo Twynsta je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).
Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro je treba telmisartan/amlodipin dajati previdno. Odmerek telmisartana ne sme prekoračiti 40 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost telmisartana/amlodipina pri otrocih, ki so mlajši od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe
peroralna uporaba
Zdravilo Twynsta lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje. Zdravilo Twynsta je priporočeno jemati z nekaj tekočine.
Zdravilo Twynsta je treba zaradi higroskopskih lastnosti tablet shranjevati v zaprtem pretisnem omotu. Tablete je treba vzeti iz pretisnega omota tik pred uporabo (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini, derivate dihidropiridina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- bolezni z zaporo žolča in huda jetrna okvara,
- šok (tudi kardiogeni šok),
- zapora iztočnega trakta levega prekata (npr. aortna stenoza visoke stopnje),
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

Sočasna uporaba telmisartana/amlodipina in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m^2) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost
Zdravljenja z blokatorji receptorjev angiotenzina II se med nosečnostjo ne sme uvesti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje

zdravljenje z blokatorji receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z blokatorji receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Jetrna okvara
Telmisartan se pretežno izloča z žolčem. Pri bolnikih z boleznimi z zaporo žolča ali zmanjšanim jetrnim delovanjem je njegov očistek predvidoma manjši.
Pri bolnikih z jetrno okvaro je razpolovna doba amlodipina daljša, vrednosti AUC pa so višje; priporočila o odmerjanju še niso izdelana. Zato je treba amlodipin uvesti v manjših odmerkih, potrebna pa je tudi previdnost tako na začetku zdravljenja kot tudi pri povečanju odmerka. Telmisartan/amlodipin je treba pri teh bolnikih previdno uporabljati.

Ledvičnožilna hipertenzija
Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS), poveča nevarnost hude hipotenzije in ledvičnega popuščanja.

Ledvična okvara in presaditev ledvic
Kadar se telmisartan/amlodipin uporabljata pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem, je priporočeno redno spremljanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo telmisartana/amlodipina. Amlopidin se z dializo ne odstrani, telmisartan pa se ne odstrani iz krvi s hemofiltracijo, niti ne z dializo.

Bolniki z zmanjšanim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija
Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija npr. zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve količine soli v hrani, driske ali bruhanja se zlasti po prvem odmerku lahko pojavi simptomatična hipotenzija. Tovrstna stanja moramo uravnati pred zdravljenjem s telmisartanom. Bolnika, pri katerem se med zdravljenjem s telmisartanom/amlodipinom pojavi hipotenzija, je treba namestiti v ležeč položaj in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, lahko zdravljenje nadaljujemo.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.
Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema
Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z drugimi zdravili, katera delujejo na ta sistem, z akutno hipotenzijo, s hiperazotemijo, oligurijo in, redko, z akutno ledvično okvaro (glejte poglavje 4.8).

Primarni aldosteronizem
Na splošno se bolniki s primarnim aldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo z zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema, zato zanje zdravljenja s telmisartanom ne priporočamo.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija
Enako kot za druge vazodilatatorje velja posebna previdnost pri bolnikih z zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Nestabilna angina pektoris in akutni miokardni infarkt
Ni podatkov, na podlagi katerih bi lahko telmisartan/amlodipin uporabili pri nestabilni angini pektoris in med miokardnim infarktom ali v obdobju enega meseca po njem.

Bolniki s srčnim popuščanjem
V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji z amlodipinom pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (III. in IV. stopnja po NYHA), so bila poročila o pljučnem edemu pogostejša pri bolnikih, ki so jemali amlodipin, kot v skupini s placebom (glejte poglavje 5.1). Zato je treba bolnike s srčnim popuščanjem zdraviti previdno.
Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, saj se pri njih tveganje za bodoče kardiovaskularne dogodke in umrljivost lahko poveča.

Bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali antidiabetiki
Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki in telmisartanom, se lahko pojavi hipoglikemija, zato je pri njih treba razmisliti o spremljanju krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmerek insulina ali peroralnega antidiabetika.

Hiperkaliemija
Zdravila, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, lahko povzročijo hiperkaliemijo. Hiperkaliemija je lahko usodna za starejše bolnike in tiste z ledvičnim popuščanjem ali s sladkorno boleznijo ter vse, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki lahko povečajo raven kalija, in/ali bolnike s sočasnimi dogodki.

Pred odločitvijo za sočasno zdravljenje z zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem njihove uporabe.
Glavni dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije, ki jih je treba upoštevati, so:
- sladkorna bolezen, ledvična okvara, starost (> 70 let);
- kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, in/ali s kalijevimi nadomestki. Zdravila ali terapevtske skupine zdravil, ki lahko izzovejo hiperkaliemijo, so nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, blokatorji receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2); heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim;
- sočasni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, presnovna acidoza, poslabšanje ledvičnega delovanja, nenadno poslabšanje ledvične bolezni (npr. infekcijske bolezni), celična liza (npr. akutna ishemija uda, rabdomioliza, obsežna poškodba).

Pri teh bolnikih je treba natančno spremljati raven kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Starejši bolniki
Pri povečanju odmerka amlodipina pri starejših bolnikih je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sorbitol
Ena tableta vsebuje 168,64 mg sorbitola (E420).

Natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

Ishemična bolezen srca
Enako kot pri vseh antihipertenzivnih zdravilih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Intestinalni angioedem
Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in

driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje s telmisartanom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah niso zasledili medsebojnega delovanja učinkovin te fiksne kombinacije odmerkov.

Medsebojno delovanje, ki je povezano s kombinacijo
Študij medsebojnega delovanja zdravil niso izvedli.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati
Druga antihipertenzivna zdravila
Sočasno jemanje drugih antihipertenzivov lahko poveča učinek telmisartana/amlodipina.

Zdravila, ki znižujejo krvni tlak
Zdravila, ki zaradi svojih farmakoloških lastnosti lahko povečajo hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi tega zdravila, so npr. baklofen, amifostin, nevroleptiki ali antidepresivi. Alkohol lahko poslabša ortostatsko hipotenzijo.

Kortikosteroidi (sistemski)
Zmanjšajo antihipertenzivni učinek.

Medsebojno delovanje, ki je povezano s telmisartanom
Sočasne uporabe ne priporočamo
Diuretiki, ki zadržujejo kalij, ali kalijevi nadomestki
Blokatorji receptorjev angiotenzina II, kot je telmisartan, zmanjšajo izgubo kalija, ki jo povzročajo diuretiki. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid, kalijevi nadomestki ali nadomestki soli s kalijem lahko močno povečajo raven kalija v serumu. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati raven kalija v serumu.

Litij
Med sočasnim dajanjem litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze ter blokatorjev receptorjev angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju koncetracije litija v serumu in o toksičnih pojavih. Če je kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljati raven litija v serumu.

Druga antihipertenzivna zdravila, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost
Nesteroidna protivnetna zdravila
Nesteroidna protivnetna zdravila (tj. acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno; zaviralci ciklooksigenaze 2; in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek blokatorjev receptorjev angiotenzina II.
Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (npr. pri dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem) lahko sočasno dajanje blokatorjev receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje ledvičnega delovanja, tudi akutno ledvično odpoved, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo zlasti starejšim bolnikom dajati previdno. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih razmikih med njim pa je treba presoditi tudi o spremljanju ledvičnega delovanja.

Ramipril
V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC_{0-24} in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati
Digoksin
Pri hkratnem dajanju telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem telmisartana, prilagajanjem njegovega odmerka in ukinjanjem zdravljenja je treba spremljati koncentracijo digoksina in paziti, da ostane znotraj terapevtskega območja.

Medsebojno delovanje, ki je povezano z amlodipinom
Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost
Zaviralci CYP3A4
Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolni antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu, s čimer se poveča tveganje za hipotenzijo. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Induktorji CYP3A4
Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Dantrolen (infuzija)
Pri živalih so po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena opazili ventrikularno defibrilacijo in kardiovaskularni kolaps s smrtnim izidom v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je pri bolnikih, ki so dovzetni za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin.

Grenivka in grenivkin sok
Dajanje amlodipina z grenivko ali grenivkinim sokom se ne priporoča, saj se lahko biološka uporabnost pri nekaterih bolnikih poveča, kar povzroči povečan učinek na znižanje krvnega tlaka.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati
Takrolimus
Med sočasno uporabo takrolimusa in amlodipina obstaja tveganje za povečanje ravni takrolimusa v krvi, farmakokinetični mehanizem tega medsebojnega delovanja ni povsem raziskan. Da bi preprečili toksični učinek takrolimusa, je treba pri bolniku, ki se z njim zdravi, med sočasno uporabo amlodipina spremljati raven takrolimusa v krvi in, če je potrebno, prilagoditi njegov odmerek.

Ciklosporin
Raziskav o medsebojnem delovanju ciklosporina in amlodipina pri zdravih prostovoljcih in drugih populacijah niso opravili, z izjemo bolnikov s presajenimi ledvicami, pri katerih so zasledili različno veliko povečanje koncentracije ciklosporina pred naslednjim odmerkom (povprečje 0 do 40 %). Pri bolnikih s presajenimi ledvicami je treba presoditi, ali je med zdravljenjem z amlodipinom treba spremljati raven ciklosporina in odmerek slednjega po potrebi zmanjšati.

Zaviralci mehanistične tarče rapamicina (mTOR – Mechanistic Target of Rapamycin)
Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibak zaviralec CYP3A. Pri sočasni uporabi zaviralcev mTOR amlodipin lahko poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Simvastatin
Pri sočasnem, večkratnem dajanju 10 mg amlodipina in odmerkov simvastatina po 80 mg se je v primerjavi z dajanjem samega simvastatina do 77 % povečala izpostavljenost simvastatinu. Zato je potrebno bolnikom, ki jemljejo amlodipin, omejiti odmerek simvastatina na 20 mg na dan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Podatki o uporabi telmisartana/amlodipina pri nosečnicah so omejeni. Študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri živalih s telmisartanom/amlodipinom niso izvajali.

Telmisartan
Uporaba blokatorjev receptorjev angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba blokatorjev receptorjev angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Študije s telmisartanom na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi blokatorjev receptorjev angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z blokatorji receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdavljenje z blokatorji receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost blokatorjem receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksičnost pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksičnost pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).
V primeru izpostavljenosti blokatorjem receptorjev angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.
Otroke, katerih matere so prejemale blokatorje receptorjev angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Amlodipin
Varnost amlodipina med nosečnostjo pri človeku ni bila dokazana.
Študije na živalih so pri velikih odmerkih pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje
Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3-7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan.
Ker o uporabi telmisartana med dojenjem ni podatkov, se uporaba telmisartana/amlodipina med dojenjem ne priporoča. Prednost imajo alternativna zdravila, pri katerih je varnost uporabe med dojenjem, zlasti novorojenčka ali nedonošenčka, natančneje raziskana.

Plodnost
O uporabi fiksne kombinacije odmerkov ali posameznih sestavin ni na voljo podatkov iz nadzorovanih kliničnih študij.
Posebnih študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja s kombinacijo telmisartana in amlodipina niso izvajali.

Telmisartan v predkliničnih študijah ni vplival na plodnost pri moških in ženskah.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemičnih spremembah v glavah semenčic. Ni dovolj kliničnih podatkov o morebitnem vplivu amlodipina na plodnost. V eni študiji na podganah so opazili škodljive vplive na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Twynsta ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko med jemanjem antihipertenzivnih zdravil občasno pojavijo sinkopa, zaspanost, omotica ali vrtoglavica (glejte poglavje 4.8). Bolniki z opisanimi neželenimi učinki se morajo izogibati opravilom, pri katerih lahko pride do nesreče, npr. vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Najpogostejša neželena učinka sta omotica in periferni edem. Redko se lahko pojavi resna sinkopa (manj kot 1 primer na 1.000 bolnikov).

Neželeni učinki, o katerih so poročali za posamezni sestavini zdravila (telmisartan ali amlodipin), se lahko pojavijo tudi pri zdravilu Twynsta, čeprav jih v kliničnih študijah ali v obdobju po začetku trženja niso zasledili.

Tabelarični seznam neželenih učinkov
Varnost in prenašanje zdravila Twynsta so ocenili v petih nadzorovanih kliničnih študijah pri več kot 3.500 bolnikih, od katerih jih je več kot 2.500 jemalo telmisartan v kombinaciji z amlodipinom.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:
zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do <1/100), redki (≥ 1/10.000 do <1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Twynsta	Telmisartan	Amlodipine
Infekcijske in parazitske bolezni			
Občasni		okužbe zgornjih dihalnih poti, tudi faringitis in sinusitis, okužbe sečil vključno s cistitisom	
Redki	cistitis	sepsa, tudi s smrtnim izidom[1]	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Občasni		anemija	
Redki		trombocitopenija, eozinofilija	
Zelo redki			levkocitopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema			
Redki		preobčutljivost, anafilaktična reakcija	
Zelo redki			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje			
Občasni		hiperkaliemija	
Redki		hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo), hiponatriemija	
Zelo redki			hiperglikemija
Psihiatrične motnje			
Občasni			sprememba razpoloženja
Redki	depresija, tesnoba, nespečnost		zmedenost
Bolezni živčevja			
Pogostni	omotica		
Občasni	somnolenca, migrena, glavobol, parestezija		

Redki	sinkopa, periferna nevropatija, hipestezija, disgevzija, tremor		
Zelo redki			ekstrapiramidalni sindrom, hipertonija
Očesne bolezni			
Pogosti			motnje vida (vključno z diplopijo)
Občasni			okvarjen vid
Redki		motnja vida	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			
Občasni	vrtoglavica		tinitus
Srčne bolezni			
Občasni	bradikardija, palpitacije		
Redki		tahikardija	
Zelo redki			miokardni infarkt, aritmija, prekatna tahikardija, fibrilacija preddvorov
Žilne bolezni			
Občasni	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, vročinski oblivi		
Zelo redki			vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
Občasni	kašelj	dispneja	dispneja, rinitis
Zelo redki	intersticijska plučna bolezen[3]		

Bolezni prebavil			
Pogosti			spremenjeno iztrebljanje (vključno z diarejo in konstipacijo)
Občasni	abdominalna bolečina, driska, navzea	napenjanje	
Redki	bruhanje, hipertrofija dlesni, dispepsija, suha usta	neprijeten občutek v želodcu	
Zelo redki			pankreatitis, gastritis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
Redki		nenormalno jetrno delovanje, jetrna bolezen[2]	
Zelo redki			hepatitis, zlatenica, povečanje jetrnih encimov (večinoma se ujema s holestazo)
Bolezni kože in podkožja			
Občasni	pruritus	hiperhidroza	alopecija, purpura, obarvanost kože, hiperhidroza
Redki	ekcem, eritem, izpuščaj	angioedem (vključno s smrtnim izidom), medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj, urtikarija	
Zelo redki			angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotosenzitivnost
Neznana			toksična epidermalna nekroliza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
Pogosti			otekanje gležnjev
Občasni	artralgija, mišični krči (krči v nogah), mialgija		
Redki	bolečina v hrbtu, bolečina v okončini (bolečina v nogi)	bolečina v kitah (tendinitisu podobni simptomi)	
Bolezni sečil			
Občasni		ledvična okvara, tudi akutna ledvična odpoved	motnje mokrenja, polakiurija
Redki	nokturia		
Motnje reprodukcije in dojk			
Občasni	erektilna disfunkcija		ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
Pogostni	periferni edem		
Občasni	astenija, bolečina v prsih, utrujenost, edem		bolečina
Redki	slabo počutje	gripi podobna bolezen	
Preiskave			
Občasni	povečana raven jetrnih encimov	zvišana raven kreatinina v krvi	povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa
Redki	povečana raven sečne kisline v krvi	zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi, znižana raven hemoglobina	

[1] dogodek je lahko naključen ali povezan s še neznanim mehanizmom
[2] o večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja/ jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih učinkov
[3] v obdobju po začetku trženja telmisartana so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (pretežno intersticijske pljučnice in eozinofilne pljučnice)

Opis izbranih neželenih učinkov
Intestinalni angioedem
Po uporabi blokatorjev receptorjev za angiotenzin II so poročali o primerih intestinalnega angioedema (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi
Znaki in simptomi po prevelikem odmerku se predvidoma ujemajo s prekomernimi farmakološkimi učinki. Pričakovana prevladujoča znaka po zaužitju prevelikega odmerka telmisartana sta hipotenzija in tahikardija; poročali so še o bradikardiji, omotici, povečani ravni kreatinina v serumu in akutni ledvični odpovedi.
Prevelik odmerek amlodipina lahko povzroči prekomerno periferno vazodilatacijo, lahko pa tudi refleksno tahikardijo. Poročali so še o izraziti in verjetno podaljšani sistemski hipotenziji, ki se je stopnjevala do šoka, tudi s smrtnim izidom.
Redko so poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki je bil posledica prevelikega odmerjanja amlodipina in se lahko pokaže z zakasnitvijo (24-48 ur po zaužitju odmerka) ter zahteva umetno predihavanje. Sprožilni dejavniki so lahko zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočinami) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca.

Zdravljenje
Bolnika je treba natančno spremljati ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje. Ukrepi so odvisni od tega, koliko časa je preteklo od zaužitja zdravila, in od resnosti simptomov. Predlagani ukrepi so sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Po zaužitju prevelikega odmerka telmisartana in amlodipina je lahko koristno dajanje aktivnega oglja.
Pogosto je treba preveriti elektrolite v serumu in kreatinin. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj z dvignjenimi okončinami in hitro začeti nadomeščati sol in volumen. Uvesti je treba podporno zdravljenje.
Intravensko dajanje kalcijevega glukonata lahko ugodno deluje pri odpravi učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.
V nekaterih primerih bo morda koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba oglja v roku 2 ur po uporabi amlodipina 10 mg zmanjšala stopnjo absorpcije amlodipina. Amlopidin se ne odstrani z dializo, telmisartan pa se ne odstrani iz krvi s hemofiltracijo, niti ne z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem, blokatorji receptorjev za angiotenzin II in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09DB04

Zdravilo Twynsta vsebuje kombinacijo dveh antihipertenzivnih spojin s komplementarnima mehanizmoma za uravnavo krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: blokator receptorjev angiotenzina II, telmisartan, in dihidropiridinski zaviralec kalcijevih kanalčkov, amlodipin. Kombinacija obeh učinkovin ima aditivni antihipertenzivni učinek in znižuje krvni tlak učinkoviteje kot posamični učinkovini.
En odmerek zdravila Twynsta na dan učinkovito in enakomerno znižuje krvni tlak vseh 24 ur znotraj terapevtskega razpona odmerkov.

Telmisartan
Telmisartan je peroralno aktiven blokator receptorjev angiotenzina II (tipa AT_1) s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodriva angiotenzin II z njegovega vezivnega mesta na podtipu receptorja AT_1, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT_1 nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Na receptor AT_1 se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT_2 niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega količino telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku

ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalčkov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) – encima, ki tudi razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, katere povzroča bradikinin.

Pri ljudeh odmerek telmisartana 80 mg skoraj povsem zavre povečanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek postopno zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja.

Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka potrjujejo razmerja med najmanjšimi in največjimi vrednostmi, ki so bila v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih po vnosu odmerkov po 40 in 80 mg telmisartana dosledno večja od 80 %. Rezultati študij kažejo na nakazano povezanost med odmerkom in časom, v katerem se povrnejo začetne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka. Za diastolični krvni tlak si ti podatki nasprotujejo.

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Prispevek diuretičnega in natriuretičnega učinka zdravila k hipotenzivnemu še ni podrobneje raziskan. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preskušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno poveča na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

Pogostnost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, kar dokazujejo rezultati kliničnih preskušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).
Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.
Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov in umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.
Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo.

Amlodipin
Amlodipin je zaviralec pritoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (počasi delujoč blokator kanalčkov ali antagonist pretoka kalcijevih ionov) in zavira pritok kalcijevih ionov skozi membrano v srčno in žilno gladko mišico. Mehanizem amlodipinovega antihipertenzivnega delovanja temelji na neposrednem relaksantnem učinku na gladko žilno mišico, ki zniža periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Amlodipin deluje relativno selektivno na krvne žile, njegov učinek na gladke mišice krvnih žil je večji od učinka na srčne mišične celice.

Pri bolnikih s hipertenzijo en odmerek na dan vseh 24 ur klinično pomembno znižuje krvni tlak v ležečem in stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja pri zdravljenju z amlodipinom ne prihaja do pojava akutne hipotenzije.
Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem se je po dajanju amlodipina v terapevtskih odmerkih zmanjšal žilni upor v ledvicah, povečala pa sta se hitrost glomerulne filtracije in efektivni pretok plazme skozi ledvice, ne da bi se spremenila filtracijska frakcija ali proteinurija.

Amlodipina ne povezujejo z neželenimi presnovnimi učinki ali spremembami ravni lipidov v plazmi, zato je primerno zdravilo za bolnike z astmo, sladkorno boleznijo ali protinom.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem
V študijah o hemodinamiki in nadzorovanih kliničnih preskušanjih z obremenitvijo, v katerih so sodelovali bolniki s srčnim popuščanjem II. do IV. stopnje po NYHA, se po dajanju amlodipina klinično stanje bolnikov ni poslabšalo, kar so pokazale meritve prenašanja napora, iztisne frakcije levega prekata in klinična simptomatika.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE), v kateri so bolniki s srčnim popuščanjem III. do IV. stopnje po NYHA jemali digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin pri srčnem popuščanju ne poveča tveganja smrti niti umrljivosti in zbolevnosti.

V dolgotrajni, nadaljevalni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) zdravljenja z amlodipinom pri bolnikih s srčnim popuščanjem III. in IV. stopnje po NYHA, ki niso imeli kliničnih simptomov ali objektivnih izvidov, ki bi kazali na obstoječo ishemično bolezen, in so se zdravili s stabilnimi odmerki zaviralcev ACE, digitalisa in diuretikov, amlodipin ni vplival na skupno srčnožilno umrljivost. Pri isti populaciji bolnikov so amlodipin povezovali s povečanim številom poročil o pljučnem edemu.

Telmisartan/amlodipin
V 8-tedenski, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani faktorski študiji pri paralelnih skupinah naključno izbranih bolnikov, ki je zajela 1.461 bolnikov z blago do hudo hipertenzijo (srednji diastolični krvni tlak v sedečem položaju ≥ 95 in ≤ 119 mmHg), sta bila znižanje diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka ter odstotek uravnanega krvnega tlaka pri zdravljenju s kombiniranimi odmerki zdravila Twynsta značilno večja kot pri zdravljenju s posamičnima učinkovinama.

Zdravilo Twynsta je odvisno od velikosti odmerkov, ki so bili znotraj terapevtskega razpona odmerjanja, znižalo sistolični in diastolični krvni tlak, in sicer za -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) in -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Diastolični krvni tlak se je znižal na manj kot 90 mmHg pri 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % oziroma 85,3 % bolnikov. Vrednosti so prilagojene glede na izhodiščne podatke in državo.

Večji del antihipertenzivnega učinka se je razvil v dveh tednih po začetku zdravljenja.
V podskupini 1.050 bolnikov z zmerno do hudo hipertenzijo (DKT ≥ 100 mmHg) je pri 32,7 do 51,8 % bolnikov krvni tlak dovolj znižala monoterapija s telmisartanom ali amlodipinom. Srednje spremembe sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka so bile pri zdravljenju s kombinacijo, ki je vsebovala 5 mg amlodipina (-22,2/-17,2 mmHg pri odmerku po 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg pri odmerku po 80 mg/5 mg) primerljive z doseženimi z 10-mg odmerkom amlodipina, ali celo večje (-21,0/-17,6 mmHg) in povezane z značilno manjšim odstotkom edemov (1,4 % pri odmerku po 40 mg/5 mg; 0,5 % pri odmerku po 80 mg/5 mg; 17,6 % pri odmerku amlodipina po 10 mg).

Spremljanje krvnega tlaka z ambulantnim prenosnim merilnikom pri podskupini 562 bolnikov je potrdilo izsledke o znižanju sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v 24-urnem razmiku med dvema odmerkoma, ki so bili opaženi v kliniki.

V multicentrični, dvojno slepi študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom in paralelnimi skupinami je 1.097 naključno izbranih bolnikov z blago do hudo neustrezno uravnano hipertenzijo med zdravljenjem s 5 mg amlodipina jemalo zdravilo Twynsta (40 mg/5 mg ali 80 mg/5 mg) ali amlodipin kot samostojno zdravilo (5 mg ali 10 mg). Po 8 tednih zdravljenja sta obe kombinaciji statistično značilno učinkoviteje znižali sistolični in diastolični krvni tlak kot odmerka amlodipina (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg pri 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg v primerjavi z -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg pri amlodipinu po 5 mg in 10 mg), odstotek uravnanega diastoličnega krvnega tlaka pa je bil večji v primerjavi z monoterapijama (56,7 %, 63,8 % pri kombinacijah 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg v primerjavi z 42 %, 56,7 % pri amlodipinu v odmerkih po 5 mg in 10 mg). Odstotek edemov je bil pri zdravljenju s kombinacijama po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg značilno manjši kot pri zdravljenju z amlodipinom po 10 mg (4,4 % v primerjavi s 24,9 %).

V drugi multicentrični, dvojno slepi študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom in paralelnimi skupinami je 947 naključnih bolnikov z neustrezno uravnano blago do hudo hipertenzijo med zdravljenjem z 10-mg odmerkom amlodipina jemalo zdravilo Twynsta (40 mg/10 mg ali 80 mg/10 mg) ali amlodipin kot samostojno zdravilo (10 mg). Po 8 tednih zdravljenja sta obe kombinaciji statistično značilno učinkoviteje od monoterapije z amlodipinom znižali diastolični in sistolični krvni tlak (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg pri 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg v primerjavi z -7,4/-6,5 mmHg pri amlodipinu po 10 mg); odstotek normalizacije diastoličnega krvnega tlaka je bil večji kot pri monoterapiji (63,7 % in 66,5 % pri odmerkih po 40 mg/10 mg in 80 mg/10 mg v primerjavi z 51,1 % pri amlodipinu v odmerkih po 10 mg).

V dveh odprtih, dolgotrajnih, nadaljevalnih študijah, ki sta potekali nadaljnjih 6 mesecev, je bil učinek zdravila Twynsta nespremenjen ves čas preskušanja. Poleg tega se je pri nekaterih bolnikih, pri katerih zdravilo Twynsta v odmerkih po 40 mg/10 mg ni ustrezno uravnalo krvnega tlaka, izkazalo, da se je le ta dodatno znižal, ko so odmerek zdravila Twynsta povečali na 80 mg/10 mg.

Skupna pojavnost neželenih učinkov je bila v kliničnih preskušanjih zdravila Twynsta majhna. Neželene učinke je imelo samo 12,7 % bolnikov. Najpogostejša neželena učinka sta bila periferni edem in omotica; glejte tudi poglavje 4.8. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so se ujemali z učinki, ki veljajo za pričakovane na podlagi varnostnih profilov učinkovin zdravila, telmisartana in amlodipina. Novih ali hujših neželenih učinkov niso zasledili. Z edemom povezani dogodki (periferni edem, generalizirani edem in edem) so bili dosledno manj pogosti pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Twynsta, kot pri bolnikih, ki so jemali amlodipin v odmerkih po 10 mg. V preskušanju z več dejavniki je bila pogostnost edemov pri zdravilu Twynsta po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg 1,3 %, pri zdravilu Twynsta po 40 mg/10 mg in 80 mg/10 mg 8,8 % in pri amlodipinu po 10 mg 18,4 %. Pri bolnikih z neuravnanim krvnim tlakom med zdravljenjem z amlodipinom v odmerkih po 5 mg, je bila pogostost edemov med jemanjem kombinacije v odmerkih po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg 4,4 % in med jemanjem amlodipina v odmerkih po 10 mg 24,9 %.

Antihipertenzivni učinek zdravila Twynsta je bil podoben pri bolnikih ne glede na starost in spol ter pri bolnikih s sladkorno boleznijo in brez nje.

Zdravila Twynsta niso preskušali pri drugih populacijah bolnikov, razen pri bolnikih s hipertenzijo. Telmisartan so preskušali v obsežni študiji o izidih zdravljenja, ki je zajela 25.620 bolnikov z velikim srčnožilnim tveganjem (ONTARGET). Amlodipin so preskušali pri bolnikih s kronično stabilno angino pektoris, vazospastično angino pektoris in z angiografijo dokazano koronarno arterijsko boleznijo.

Pediatrična populacija
Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Twynsta pri hipertenziji za vse podskupine pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika fiksne kombinacije odmerkov
Hitrost in obseg absorpcije zdravila Twynsta sta enakovredna biološki uporabnosti telmisartana in amlodipina, kadar jih bolniki jemljejo kot posamični tableti.

Absorpcija
Telmisartan se hitro absorbira, toda v različni količini. Povprečna absolutna biološka uporabnost telmisartana je približno 50 %. Kadar jemlje bolnik telmisartan s hrano, površina pod krivuljo plazemske koncentracije telmisartana v odvisnosti od časa ($AUC_{0-\infty}$) niha od približno 6 % (odmerek 40 mg) do približno 19 % (odmerek 160 mg). Tri ure po jemanju so plazemske koncentracije pri jemanju na tešče in s hrano podobne.

Po peroralnem jemanju terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže največjo raven v krvi po 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %.
Hrana ne vpliva na amlodipinovo biološko uporabnost.

Porazdelitev
Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %), predvsem albumin in kisli glikoprotein alfa-1. Povprečen navidezni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je približno 500 l.

Porazdelitveni volumen amlodipina je približno 21 l/kg. *In vitro* študije kažejo, da je približno 97,5 % amlodipina v obtoku pri bolnikih s hipertenzijo vezanega na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija
Telmisartan se s konjugacijo presnavlja v glukuronid matične spojine. Konjugat je farmakološko neaktiven.

Amlodipin se v jetrih obsežno (približno 90 %) presnavlja v neaktivne presnovke.

Izločanje
Za telmisartan je značilna farmakokinetika dvoeksponentne razgradnje s končno razpolovno dobo izločanja > 20 ur. Največja plazemska koncentracija (C_{max}) in, nekoliko manj, površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) se večata nesorazmerno glede na odmerek. Študije niso pokazale klinično pomembnega kopičenja telmisartana, kadar ga bolnik jemlje v priporočenih odmerkih. Plazemske koncentracije so bile pri ženskah večje kot pri moških, kar pa ne vpliva pomembneje na učinkovitost.

Telmisartan se po peroralnem (in intravenskem) dajanju skoraj izključno izloča z blatom, pretežno kot nespremenjena spojina. S sečem se kumulativno izloči manj kot 1 % odmerka. Skupni očistek iz plazme (Cl_{tot}) je v primerjavi z jetrnim krvnim pretokom (približno 1.500 ml/min) velik (približno 1.000 ml/min).

Amlodipin se iz plazme izloča dvofazno. Njegova končna razpolovna doba izločanja je približno 30 do 50 ur, kar se ujema z odmerjanjem enkrat na dan. Koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja se vzpostavijo po 7 do 8 dneh neprekinjenega jemanja. Deset odstotkov prvotnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov se izloči s sečem.

Linearnost/nelinearnost
Nekoliko zmanjšana površina pod krivuljo (AUC) za telmisartan predvidoma ne zmanjša terapevtske

učinkovitosti. Razmerje med odmerki in plazemskimi koncentracijami ni linearno. Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) in nekoliko manj tudi AUC se pri odmerkih nad 40 mg večata nesorazmerno.

Za amlodipin je značilna linearna farmakokinetika.

Pediatrična populacija (mlajši od 18 let)
Za pediatrično populacijo ni na voljo podatkov o farmakokinetiki.

Spol
Telmisartanova koncentracija v plazmi je bila različna, C_{max} in AUC sta bili pri ženskah približno 3-krat oziroma 2-krat večji kot pri moških.

Starejši
Farmakokinetika telmisartana se med mladimi in starejšimi bolniki ne razlikuje.
Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših osebah podoben. Pri starejših bolnikih je opaziti manjšanje amlodipinovega očistka, zaradi česar se povečata AUC in razpolovna doba izločanja.

Ledvična okvara
Pri bolnikih z blago do zmerno in hudo ledvično okvaro so opazili podvojitev plazemskih koncentracij telmisartana. Bolnikom z ledvično okvaro, ki so se zdravili z dializo, so izmerili manjše koncentracije v plazmi. Telmisartan se pri bolnikih z ledvično okvaro obsežno veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti. Razpolovna doba izločanja pri bolnikih z ledvično okvaro ni spremenjena. Ledvična okvara ne vpliva pomembneje na farmakokinetiko amlodipina.

Jetrna okvara
Farmakokinetične študije so pri bolnikih z jetrno okvaro pokazale skoraj 100 % povečano absolutno biološko uporabnost. Razpolovna doba izločanja telmisartana se pri bolnikih z jetrno okvaro ne spremeni. Pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem je amlodipinov očistek manjši, zato je njegova AUC za približno 40 do 60 % večja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ker se neklinična profila telmisartanove in amlodipinove toksičnosti ne prekrivata, pri kombinaciji ni bilo pričakovati povečanja toksičnosti. To je potrdila (13-tedenska) študija o subkronični toksičnosti pri podganah, v kateri so testirali odmerke telmisartana in amlodipina po 3,2/0,8, 10/2,5 in 40/10 mg/kg.

Predklinični podatki o učinkovinah fiksne kombinacije odmerkov so navedeni v nadaljevanju.

Telmisartan
V predkliničnih študijah o varnosti so se po vnosu odmerkov, po katerih je bila izpostavljenost zdravilu primerljiva s tisto pri kliničnem terapevtskem razponu odmerjanja, zmanjšali parametri rdečih krvniček (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), spremenila se je ledvična hemodinamika (povečala se je vsebnost dušika sečnine v krvi in kreatinina) in povečala količina kalija v serumu normotenzivnih živali. Pri psih so zasledili razširjene ledvične tubule in atrofijo. Pri podganah in psih so zasledili še poškodbe želodčne sluznice (erozije, razjede ali vnetje). Te farmakološke neželene učinke, ki so jih odkrile predklinične študije tako pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze kot blokatorjih receptorjev angiotenzina II, so preprečili s peroralnim dajanjem fiziološke raztopine. Pri obeh vrstah se je povečala aktivnost renina v plazmi in se pojavila hipertrofija/hiperplazija ledvičnih jukstaglomerulnih celic. Kaže, da te spremembe, ki so skupna značilnost celotne skupine zdravil, kamor sodijo zaviralci angiotenzinske konvertaze in drugi blokatorji receptorjev angiotenzina II, niso klinično pomembne. Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, toda toksični odmerki telmisartana so vplivali na postnatalni razvoj mladičev in povzročili motnje, kot so manjša telesna masa in zapoznelo odpiranje oči.

Študije *in vitro* pri podganah in miših niso odkrile mutagenega niti pomembnega klastogenega ali kancerogenega delovanja.

Amlodipin
Reproduktivna toksikologija
Študije razmnoževanja pri podganah in miših so pokazale zapoznel porod, daljše trajanje poroda in manjše preživetja zaroda pri uporabi odmerkov, ki so približno 50-krat večji od največjega priporočenega odmerka pri ljudeh, izraženega v mg/kg.

Škodljivi učinki na plodnost
Peroralni odmerki amlodipinijevega maleata do 10 mg amlodipina na kilogram na dan (odmerek, ki je približno 8-krat* večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi 10 mg na dan na osnovi mg/m^2) niso vplivali na plodnost podgan (samci 64 dni in samice 14 dni pred parjenjem).
V drugi študiji na podganah, kjer so samcem 30 dni dajali amlodipinijev besilat v odmerkih, ki so primerljivi z odmerki pri ljudeh izraženimi v mg/kg, so ugotovili upad folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšanje gostote sperme in zmanjšanje števila zrelih spermatid in Sertolijevih celic.

Karcinogeneza, mutageneza
Pri podganah in miših, ki so jim dve leti dajali amlodipin v hrani v koncentracijah, izračunanih tako, da so dosegale ravni dnevnih odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso našli dokazov o kancerogenosti. Največji odmerek (pri miših podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg na osnovi mg/m^2, pri podganah pa dvakrat* večji) je bil blizu največjemu toleriranemu odmerku pri miših, ne pa pri podganah.
Študije mutagenosti niso pokazale učinkov na ravni genov ali kromosomov, ki bi bili povezani z zdravilom.

*Na podlagi bolnikove telesne mase 50 kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koloidni brezvodni silicijev dioksid
briljantno modro FCF (E133)
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
magnezijev stearat
koruzni škrob
meglumin
mikrokristalna celuloza
povidon K25
predgelirani škrob (pripravljen iz koruznega škroba)
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija (PA/Al/PVC/Al) v škatli po 14, 28, 56 ali 98 tablet ali perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek iz aluminija (PA/A1/PVC/Al) v kartonski škatli po 30 x 1, 90 x 1 tableta ter skupinsko pakiranje po 360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Telmisartan je treba zaradi higroskopskih lastnosti tablet shranjevati v zaprtem pretisnem omotu.
Tablete je treba vzeti iz pretisnega omota tik pred uporabo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07. oktober 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 20. avgust 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu/.

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 80 mg/5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 337,28 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Modra in bela dvoslojna tableta ovalne oblike, dolžine približno 16 mm, z oznako A3 in znakom podjetja na belem sloju.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih:

Dodatno zdravljenje
Zdravilo Twynsta 80 mg/5 mg je indicirano pri odraslih bolnikih, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati z zdravilom Twynsta 40 mg/5 mg.

Nadomestno zdravljenje
Bolniki, ki jemljejo telmisartan in amlodipin v dveh ločenih tabletah, lahko začnejo jemati tablete zdravila Twynsta, ki vsebujejo enaka odmerka obeh učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Priporočeni odmerek tega zdravila je ena tableta na dan.

Največji priporočeni odmerek je ena tableta z 80 mg telmisartana/10 mg amlodipina na dan. To zdravilo je indicirano za dolgotrajno zdravljenje.

Hkratnega uživanja grenivke ali pitja grenivkinega soka z amlodipinom bolnikom ne priporočajo, ker se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost amlodipina, kar poveča njegove hipotenzivne učinke (glejte poglavje 4.5).

Dodatno zdravljenje
Tablete Twynsta 80 mg/5 mg lahko prejemajo bolniki, pri katerih krvnega tlaka ni mogoče ustrezno uravnati z zdravilom Twynsta 40 mg/5 mg.

Pred prehodom na fiksno kombinacijo priporočajo individualno prilagoditev odmerkov posameznih učinkovin (tj. amlodipina in telmisartana). Če je klinično primerno, se lahko odločimo za neposreden prehod z monoterapije na fiksno kombinacijo.

Bolnikom, ki se zdravijo z 10 mg amlodipina in imajo neželene učinke, kateri omejujejo velikost odmerka, npr. edeme, ga lahko zamenjamo z zdravilom Twynsta 40 mg/5 mg enkrat na dan in tako zmanjšamo odmerek amlodipina, ne da bi se zmanjšal pričakovani odziv na antihipertenzivno zdravljenje.

Nadomestno zdravljenje
Bolniki, ki jemljejo telmisartan in amlodipin v dveh ločenih tabletah, lahko začnejo enkrat na dan jemati tablete zdravila Twynsta, ki vsebujejo enaka odmerka obeh učinkovin v eni tableti.

Starejši (> 65 let)
Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati. Za zelo stare bolnike je na voljo malo podatkov.
Pri starejših bolnikih so priporočeni normalni režimi odmerjanja amlodipina, pri povečevanju odmerka pa je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara
Na voljo so omejene izkušnje z bolniki s hudo ledvično okvaro ali hemodializo.
Telmisartan/amlodipin je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno, ker se amlodipin ne odstrani z dializo, telmisartan pa se ne odstrani iz krvi s hemofiltracijo, niti ne z dializo (glejte tudi poglavje 4.4).
Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro ni treba prilagajati odmerka.

Jetrna okvara
Zdravilo Twynsta je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).
Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro je treba telmisartan/amlodipin dajati previdno. Odmerek telmisartana ne sme prekoračiti 40 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost telmisartana/amlodipina pri otrocih, ki so mlajši od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe
peroralna uporaba
Zdravilo Twynsta lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje. Zdravilo Twynsta je priporočeno jemati z nekaj tekočine.
Zdravilo Twynsta je treba zaradi higroskopskih lastnosti tablet shranjevati v zaprtem pretisnem omotu. Tablete je treba vzeti iz pretisnega omota tik pred uporabo (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini, derivate dihidropiridina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- bolezni z zaporo žolča in huda jetrna okvara,
- šok (tudi kardiogeni šok),
- zapora iztočnega trakta levega prekata (npr. aortna stenoza visoke stopnje),
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

Sočasna uporaba telmisartana/amlodipina in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m^2) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost
Zdravljenja z blokatorji receptorjev angiotenzina II se med nosečnostjo ne sme uvesti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z blokatorji receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z

blokatorji receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Jetrna okvara
Telmisartan se pretežno izloča z žolčem. Pri bolnikih z boleznimi z zaporo žolča ali zmanjšanim jetrnim delovanjem je njegov očistek predvidoma manjši.
Pri bolnikih z jetrno okvaro je razpolovna doba amlodipina daljša, vrednosti AUC pa so višje; priporočila o odmerjanju še niso izdelana. Zato je treba amlodipin uvesti v manjših odmerkih, potrebna pa je tudi previdnost tako na začetku zdravljenja kot tudi pri povečanju odmerka. Telmisartan/amlodipin je treba pri teh bolnikih previdno uporabljati.

Ledvičnožilna hipertenzija
Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS), poveča nevarnost hude hipotenzije in ledvičnega popuščanja.

Ledvična okvara in presaditev ledvic
Kadar se telmisartan/amlodipin uporabljata pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem, je priporočeno redno spremljanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo telmisartana/amlodipina. Amlopidin se ne odstrani z dializo, telmisartan pa se ne odstrani iz krvi s hemofiltracijo, niti ne z dializo.

Bolniki z zmanjšanim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija
Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija npr. zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve količine soli v hrani, driske ali bruhanja se zlasti po prvem odmerku lahko pojavi simptomatična hipotenzija. Tovrstna stanja moramo uravnati pred zdravljenjem s telmisartanom. Bolnika, pri katerem se med zdravljenjem s telmisartanom/amlodipinom pojavi hipotenzija, je treba namestiti v ležeč položaj in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, lahko zdravljenje nadaljujemo.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.
Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema
Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z drugimi zdravili, katera delujejo na ta sistem, z akutno hipotenzijo, s hiperazotemijo, oligurijo in, redko, z akutno ledvično okvaro (glejte poglavje 4.8).

Primarni aldosteronizem
Na splošno se bolniki s primarnim aldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo z zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema, zato zanje zdravljenja s telmisartanom ne priporočamo.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija
Enako kot za druge vazodilatatorje velja posebna previdnost pri bolnikih z zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Nestabilna angina pektoris in akutni miokardni infarkt
Ni podatkov, na podlagi katerih bi lahko telmisartan/amlodipin uporabili pri nestabilni angini pektoris in med miokardnim infarktom ali v obdobju enega meseca po njem.

Bolniki s srčnim popuščanjem
V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji z amlodipinom pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (III. in IV. stopnja po NYHA), so bila poročila o pljučnem edemu pogostejša pri bolnikih, ki so jemali amlodipin, kot v skupini s placebom (glejte poglavje 5.1). Zato je treba bolnike s srčnim popuščanjem zdraviti previdno.
Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, saj se pri njih tveganje za bodoče kardiovaskularne dogodke in umrljivost lahko poveča.

Bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali antidiabetiki
Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki in telmisartanom, se lahko pojavi hipoglikemija, zato je pri njih treba razmisliti o spremljanju krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmerek insulina ali peroralnega antidiabetika.

Hiperkaliemija
Zdravila, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, lahko povzročijo hiperkaliemijo. Hiperkaliemija je lahko usodna za starejše bolnike in tiste z ledvičnim popuščanjem ali s sladkorno boleznijo ter vse, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki lahko povečajo raven kalija, in/ali bolnike s sočasnimi dogodki.

Pred odločitvijo za sočasno zdravljenje z zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem njihove uporabe.
Glavni dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije, ki jih je treba upoštevati, so:
- sladkorna bolezen, ledvična okvara, starost (> 70 let);
- kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, in/ali s kalijevimi nadomestki. Zdravila ali terapevtske skupine zdravil, ki lahko izzovejo hiperkaliemijo, so nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, blokatorji receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2); heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim;
- sočasni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, presnovna acidoza, poslabšanje ledvičnega delovanja, nenadno poslabšanje ledvične bolezni (npr. infekcijske bolezni), celična liza (npr. akutna ishemija uda, rabdomioliza, obsežna poškodba).

Pri teh bolnikih je treba natančno spremljati raven kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Starejši bolniki
Pri povečanju odmerka amlodipina pri starejših bolnikih je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sorbitol
To zdravilo vsebuje 337,28 mg sorbitola v eni tableti.
Sorbitol je vir fruktoze. Uporabe zdravila Twynsta ne priporočamo pri bolnikih z dedno intoleranco za fruktozo.

Natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Ishemična bolezen srca
Enako kot pri vseh antihipertenzivnih zdravilih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Intestinalni angioedem
Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje s telmisartanom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah niso zasledili medsebojnega delovanja učinkovin te fiksne kombinacije odmerkov.

Medsebojno delovanje, ki je povezano s kombinacijo
Študij medsebojnega delovanja zdravil niso izvedli.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati
Druga antihipertenzivna zdravila
Sočasno jemanje drugih antihipertenzivov lahko poveča učinek telmisartana/amlodipina.

Zdravila, ki znižujejo krvni tlak
Zdravila, ki zaradi svojih farmakoloških lastnosti lahko povečajo hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi tega zdravila, so npr. baklofen, amifostin, nevroleptiki ali antidepresivi. Alkohol lahko poslabša ortostatsko hipotenzijo.

Kortikosteroidi (sistemski)
Zmanjšajo antihipertenzivni učinek.

Medsebojno delovanje, ki je povezano s telmisartanom
Sočasne uporabe ne priporočamo
Diuretiki, ki zadržujejo kalij, ali kalijevi nadomestki
Blokatorji receptorjev angiotenzina II, kot je telmisartan, zmanjšajo izgubo kalija, ki jo povzročajo diuretiki. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid, kalijevi nadomestki ali nadomestki soli s kalijem lahko močno povečajo raven kalija v serumu. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati raven kalija v serumu.

Litij
Med sočasnim dajanjem litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze ter blokatorjev receptorjev angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju koncetracije litija v serumu in o toksičnih pojavih. Če je kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljati raven litija v serumu.

Druga antihipertenzivna zdravila, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost
Nesteroidna protivnetna zdravila
Nesteroidna protivnetna zdravila (tj. acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno; zaviralci ciklooksigenaze 2; in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek blokatorjev receptorjev angiotenzina II.
Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (npr. pri dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem) lahko sočasno dajanje blokatorjev receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje ledvičnega delovanja, tudi akutno ledvično odpoved, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo zlasti

starejšim bolnikom dajati previdno. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih razmikih med njim pa je treba presoditi tudi o spremljanju ledvičnega delovanja.

Ramipril
V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC_{0-24} in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati
Digoksin
Pri hkratnem dajanju telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem telmisartana, prilagajanjem njegovega odmerka in ukinjanjem zdravljenja je treba spremljati koncentracijo digoksina in paziti, da ostane znotraj terapevtskega območja.

Medsebojno delovanje, ki je povezano z amlodipinom
Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost
Zaviralci CYP3A4
Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolni antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu, s čimer se poveča tveganje za hipotenzijo. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Induktorji CYP3A4
Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Dantrolen (infuzija)
Pri živalih so po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena opazili ventrikularno defibrilacijo in kardiovaskularni kolaps s smrtnim izidom v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je pri bolnikih, ki so dovzetni za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin.

Grenivka in grenivkin sok
Dajanje amlodipina z grenivko ali grenivkinim sokom se ne priporoča, saj se lahko biološka uporabnost pri nekaterih bolnikih poveča, kar povzroči povečan učinek na znižanje krvnega tlaka.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati
Takrolimus
Med sočasno uporabo takrolimusa in amlodipina obstaja tveganje za povečanje ravni takrolimusa v krvi, toda farmakokinetični mehanizem tega medsebojnega delovanja ni povsem raziskan. Da bi preprečili toksični učinek takrolimusa, je treba pri bolniku, ki se z njim zdravi, med sočasno uporabo amlodipina spremljati raven takrolimusa v krvi in, če je potrebno, prilagoditi njegov odmerek.

Ciklosporin
Raziskav o medsebojnem delovanju ciklosporina in amlodipina pri zdravih prostovoljcih in drugih populacijah niso opravili, z izjemo bolnikov s presajenimi ledvicami, pri katerih so zasledili različno veliko povečanje koncentracije ciklosporina pred naslednjim odmerkom (povprečje 0 do 40 %). Pri bolnikih s presajenimi ledvicami je treba presoditi, ali je med zdravljenjem z amlodipinom treba spremljati raven ciklosporina in odmerek slednjega po potrebi zmanjšati.

Zaviralci mehanistične tarče rapamicina (mTOR – Mechanistic Target of Rapamycin)
Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibak zaviralec CYP3A. Pri sočasni uporabi zaviralcev mTOR amlodipin lahko poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Simvastatin
Pri sočasnem, večkratnem dajanju 10 mg amlodipina in odmerkov simvastatina po 80 mg se je v primerjavi z dajanjem samega simvastatina do 77 % povečala izpostavljenost simvastatinu. Zato je potrebno bolnikom, ki jemljejo amlodipin, omejiti odmerek simvastatina na 20 mg na dan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Podatki o uporabi telmisartana/amlodipina pri nosečnicah so omejeni. Študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri živalih s telmisartanom/amlodipinom niso izvajali.

Telmisartan
Uporaba blokatorjev receptorjev angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba blokatorjev receptorjev angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Študije s telmisartanom na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi blokatorjev receptorjev angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z blokatorji receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdavljenje z blokatorji receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost blokatorjem receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksičnost pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksičnost pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).
V primeru izpostavljenosti blokatorjem receptorjev angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.
Otroke, katerih matere so prejemale blokatorje receptorjev angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Amlodipin
Varnost amlodipina med nosečnostjo pri človeku ni bila dokazana.
Študije na živalih so pri velikih odmerkih pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje
Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3-7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan.
Ker o uporabi telmisartana med dojenjem ni podatkov, se uporaba telmisartana/amlodipina med dojenjem ne priporoča. Prednost imajo alternativna zdravila, pri katerih je varnost uporabe med dojenjem, zlasti novorojenčka ali nedonošenčka, natančneje raziskana.

Plodnost
O uporabi fiksne kombinacije odmerkov ali posameznih sestavin ni na voljo podatkov iz nadzorovanih kliničnih študij.
Posebnih študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja s kombinacijo telmisartana in amlodipina niso izvajali.

Telmisartan v predkliničnih študijah ni vplival na plodnost pri moških in ženskah.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemičnih spremembah v glavah semenčic. Ni dovolj kliničnih podatkov o morebitnem vplivu amlodipina na plodnost. V eni študiji na podganah so opazili škodljive vplive na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Twynsta ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko med jemanjem antihipertenzivnih zdravil občasno pojavijo sinkopa, zaspanost, omotica ali vrtoglavica (glejte poglavje 4.8). Bolniki z opisanimi neželenimi učinki se morajo izogibati opravilom, pri katerih lahko pride do nesreče, npr. vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Najpogostejša neželena učinka sta omotica in periferni edem. Redko se lahko pojavi resna sinkopa (manj kot 1 primer na 1.000 bolnikov).

Neželeni učinki, o katerih so poročali za posamezni sestavini zdravila (telmisartan ali amlodipin), se lahko pojavijo tudi pri zdravilu Twynsta, čeprav jih v kliničnih študijah ali v obdobju po začetku trženja niso zasledili.

Tabelarični seznam neželenih učinkov
Varnost in prenašanje zdravila Twynsta so ocenili v petih nadzorovanih kliničnih študijah pri več kot 3.500 bolnikih, od katerih jih je več kot 2.500 jemalo telmisartan v kombinaciji z amlodipinom.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:
zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do <1/100), redki (≥ 1/10.000 do <1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Twynsta	Telmisartan	Amlodipine
Infekcijske in parazitske bolezni			
Občasni		okužbe zgornjih dihalnih poti, tudi faringitis in sinusitis, okužbe sečil vključno s cistitisom	
Redki	cistitis	sepsa, tudi s smrtnim izidom[1]	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Občasni		anemija	
Redki		trombocitopenija, eozinofilija	
Zelo redki			levkocitopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema			
Redki		preobčutljivost, anafilaktična reakcija	
Zelo redki			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje			
Občasni		hiperkaliemija	
Redki		hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo), hiponatriemija	
Zelo redki			hiperglikemija
Psihiatrične motnje			
Občasni			sprememba razpoloženja
Redki	depresija, tesnoba, nespečnost		zmedenost
Bolezni živčevja			
Pogostni	omotica		
Občasni	somnolenca, migrena, glavobol, parestezija		

Redki	sinkopa, periferna nevropatija, hipestezija, disgevzija, tremor		
Zelo redki			ekstrapiramidalni sindrom, hipertonija
Očesne bolezni			
Pogosti			motnje vida (vključno z diplopijo)
Občasni			okvarjen vid
Redki		motnja vida	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			
Občasni	vrtoglavica		tinitus
Srčne bolezni			
Občasni	bradikardija, palpitacije		
Redki		tahikardija	
Zelo redki			miokardni infarkt, aritmija, prekatna tahikardija, fibrilacija preddvorov
Žilne bolezni			
Občasni	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, vročinski oblivi		
Zelo redki			vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
Občasni	kašelj	dispneja	dispneja, rinitis
Zelo redki	intersticijska plučna bolezen[3]		

Bolezni prebavil			
Pogosti			spremenjeno iztrebljanje (vključno z diarejo in konstipacijo)
Občasni	abdominalna bolečina, driska, navzea	napenjanje	
Redki	bruhanje, hipertrofija dlesni, dispepsija, suha usta	neprijeten občutek v želodcu	
Zelo redki			pankreatitis, gastritis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
Redki		nenormalno jetrno delovanje, jetrna bolezen[2]	
Zelo redki			hepatitis, zlatenica, povečanje jetrnih encimov (večinoma se ujema s holestazo)
Bolezni kože in podkožja			
Občasni	pruritus	hiperhidroza	alopecija, purpura, obarvanost kože, hiperhidroza
Redki	ekcem, eritem, izpuščaj	angioedem (vključno s smrtnim izidom), medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj, urtikarija	
Zelo redki			angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotosenzitivnost
Neznana			toksična epidermalna nekroliza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
Pogosti			otekanje gležnjev
Občasni	artralgija, mišični krči (krči v nogah), mialgija		
Redki	bolečina v hrbtu, bolečina v okončini (bolečina v nogi)	bolečina v kitah (tendinitisu podobni simptomi)	
Bolezni sečil			
Občasni		ledvična okvara, tudi akutna ledvična odpoved	motnje mokrenja, polakiurija
Redki	nokturia		
Motnje reprodukcije in dojk			
Občasni	erektilna disfunkcija		ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
Pogostni	periferni edem		
Občasni	astenija, bolečina v prsih, utrujenost, edem		bolečina
Redki	slabo počutje	gripi podobna bolezen	
Preiskave			
Občasni	povečana raven jetrnih encimov	zvišana raven kreatinina v krvi	povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa
Redki	povečana raven sečne kisline v krvi	zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi, znižana raven hemoglobina	

[1] dogodek je lahko naključen ali povezan s še neznanim mehanizmom
[2] o večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja/ jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih učinkov
[3] v obdobju po začetku trženja telmisartana so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (pretežno intersticijske pljučnice in eozinofilne pljučnice)

Opis izbranih neželenih učinkov
Intestinalni angioedem
Po uporabi blokatorjev receptorjev za angiotenzin II so poročali o primerih intestinalnega angioedema (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi
Znaki in simptomi po prevelikem odmerku se predvidoma ujemajo s prekomernimi farmakološkimi učinki. Pričakovana prevladujoča znaka po zaužitju prevelikega odmerka telmisartana sta hipotenzija in tahikardija; poročali so še o bradikardiji, omotici, povečani ravni kreatinina v serumu in akutni ledvični odpovedi.
Prevelik odmerek amlodipina lahko povzroči prekomerno periferno vazodilatacijo, lahko pa tudi refleksno tahikardijo. Poročali so še o izraziti in verjetno podaljšani sistemski hipotenziji, ki se je stopnjevala do šoka, tudi s smrtnim izidom.
Redko so poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki je bil posledica prevelikega odmerjanja amlodipina in se lahko pokaže z zakasnitvijo (24-48 ur po zaužitju odmerka) ter zahteva umetno predihavanje. Sprožilni dejavniki so lahko zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočinami) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca.

Zdravljenje
Bolnika je treba natančno spremljati ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje. Ukrepi so odvisni od tega, koliko časa je preteklo od zaužitja zdravila, in od resnosti simptomov. Predlagani ukrepi so sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Po zaužitju prevelikega odmerka telmisartana in amlodipina je lahko koristno dajanje aktivnega oglja.
Pogosto je treba preveriti elektrolite v serumu in kreatinin. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj z dvignjenimi okončinami in hitro začeti nadomeščati sol in volumen. Uvesti je treba podporno zdravljenje.
Intravensko dajanje kalcijevega glukonata lahko ugodno deluje pri odpravi učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.
V nekaterih primerih bo morda koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba oglja v roku 2 ur po uporabi amlodipina 10 mg zmanjšala stopnjo absorpcije amlodipina. Amlopidin se ne odstrani z dializo, telmisartan pa se ne odstrani iz krvi s hemofiltracijo, niti ne z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem, blokatorji receptorjev za angiotenzin II in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09DB04

Zdravilo Twynsta vsebuje kombinacijo dveh antihipertenzivnih spojin s komplementarnima mehanizmoma za uravnavo krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: blokator receptorjev angiotenzina II, telmisartan, in dihidropiridinski zaviralec kalcijevih kanalčkov, amlodipin. Kombinacija obeh učinkovin ima aditivni antihipertenzivni učinek in znižuje krvni tlak učinkoviteje kot posamični učinkovini.
En odmerek zdravila Twynsta na dan učinkovito in enakomerno znižuje krvni tlak vseh 24 ur znotraj terapevtskega razpona odmerkov.

Telmisartan
Telmisartan je peroralno aktiven blokator receptorjev angiotenzina II (tipa AT_1) s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodriva angiotenzin II z njegovega vezivnega mesta na podtipu receptorja AT_1, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT_1 nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Na receptor AT_1 se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT_2 niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega količino telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku

ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalčkov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) – encima, ki tudi razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, katere povzroča bradikinin.

Pri ljudeh odmerek telmisartana 80 mg skoraj povsem zavre povečanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek postopno zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja.

Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka potrjujejo razmerja med najmanjšimi in največjimi vrednostmi, ki so bila v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih po vnosu odmerkov po 40 in 80 mg telmisartana dosledno večja od 80 %. Rezultati študij kažejo na nakazano povezanost med odmerkom in časom, v katerem se povrnejo začetne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka. Za diastolični krvni tlak si ti podatki nasprotujejo.

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Prispevek diuretičnega in natriuretičnega učinka zdravila k hipotenzivnemu še ni podrobneje raziskan. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preskušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno poveča na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

Pogostnost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, kar dokazujejo rezultati kliničnih preskušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).
Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.
Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov in umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.
Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo.

Amlodipin
Amlodipin je zaviralec pritoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (počasi delujoč blokator kanalčkov ali antagonist pretoka kalcijevih ionov) in zavira pritok kalcijevih ionov skozi membrano v srčno in žilno gladko mišico. Mehanizem amlodipinovega antihipertenzivnega delovanja temelji na neposrednem relaksantnem učinku na gladko žilno mišico, ki zniža periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Amlodipin deluje relativno selektivno na krvne žile, njegov učinek na gladke mišice krvnih žil je večji od učinka na srčne mišične celice.

Pri bolnikih s hipertenzijo en odmerek na dan vseh 24 ur klinično pomembno znižuje krvni tlak v ležečem in stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja pri zdravljenju z amlodipinom ne prihaja do pojava akutne hipotenzije.
Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem se je po dajanju amlodipina v terapevtskih odmerkih zmanjšal žilni upor v ledvicah, povečala pa sta se hitrost glomerulne filtracije in efektivni pretok plazme skozi ledvice, ne da bi se spremenila filtracijska frakcija ali proteinurija.

Amlodipina ne povezujejo z neželenimi presnovnimi učinki ali spremembami ravni lipidov v plazmi, zato je primerno zdravilo za bolnike z astmo, sladkorno boleznijo ali protinom.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem
V študijah o hemodinamiki in nadzorovanih kliničnih preskušanjih z obremenitvijo, v katerih so sodelovali bolniki s srčnim popuščanjem II. do IV. stopnje po NYHA, se po dajanju amlodipina klinično stanje bolnikov ni poslabšalo, kar so pokazale meritve prenašanja napora, iztisne frakcije levega prekata in klinična simptomatika.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE), v kateri so bolniki s srčnim popuščanjem III. do IV. stopnje po NYHA jemali digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin pri srčnem popuščanju ne poveča tveganja smrti niti umrljivosti in zbolevnosti.

V dolgotrajni, nadaljevalni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) zdravljenja z amlodipinom pri bolnikih s srčnim popuščanjem III. in IV. stopnje po NYHA, ki niso imeli kliničnih simptomov ali objektivnih izvidov, ki bi kazali na obstoječo ishemično bolezen, in so se zdravili s stabilnimi odmerki zaviralcev ACE, digitalisa in diuretikov, amlodipin ni vplival na skupno srčnožilno umrljivost. Pri isti populaciji bolnikov so amlodipin povezovali s povečanim številom poročil o pljučnem edemu.

Telmisartan/amlodipin
V 8-tedenski, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani faktorski študiji pri paralelnih skupinah naključno izbranih bolnikov, ki je zajela 1.461 bolnikov z blago do hudo hipertenzijo (srednji diastolični krvni tlak v sedečem položaju ≥ 95 in ≤ 119 mmHg), sta bila znižanje diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka ter odstotek uravnanega krvnega tlaka pri zdravljenju s kombiniranimi odmerki zdravila Twynsta značilno večja kot pri zdravljenju s posamičnima učinkovinama.

Zdravilo Twynsta je odvisno od velikosti odmerkov, ki so bili znotraj terapevtskega razpona odmerjanja, znižalo sistolični in diastolični krvni tlak, in sicer za -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) in -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Diastolični krvni tlak se je znižal na manj kot 90 mmHg pri 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % oziroma 85,3 % bolnikov. Vrednosti so prilagojene glede na izhodiščne podatke in državo.

Večji del antihipertenzivnega učinka se je razvil v dveh tednih po začetku zdravljenja.
V podskupini 1.050 bolnikov z zmerno do hudo hipertenzijo (DKT ≥ 100 mmHg) je pri 32,7 do 51,8 % bolnikov krvni tlak dovolj znižala monoterapija s telmisartanom ali amlodipinom. Srednje spremembe sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka so bile pri zdravljenju s kombinacijo, ki je vsebovala 5 mg amlodipina (-22,2/-17,2 mmHg pri odmerku po 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg pri odmerku po 80 mg/5 mg) primerljive z doseženimi z 10-mg odmerkom amlodipina, ali celo večje (-21,0/-17,6 mmHg) in povezane z značilno manjšim odstotkom edemov (1,4 % pri odmerku po 40 mg/5 mg; 0,5 % pri odmerku po 80 mg/5 mg; 17,6 % pri odmerku amlodipina po 10 mg).

Spremljanje krvnega tlaka z ambulantnim prenosnim merilnikom pri podskupini 562 bolnikov je potrdilo izsledke o znižanju sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v 24-urnem razmiku med dvema odmerkoma, ki so bili opaženi v kliniki.

V multicentrični, dvojno slepi študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom in paralelnimi skupinami je 1.097 naključno izbranih bolnikov z blago do hudo neustrezno uravnano hipertenzijo med zdravljenjem s 5 mg amlodipina jemalo zdravilo Twynsta (40 mg/5 mg ali 80 mg/5 mg) ali amlodipin kot samostojno zdravilo (5 mg ali 10 mg). Po 8 tednih zdravljenja sta obe kombinaciji statistično značilno učinkoviteje znižali sistolični in diastolični krvni tlak kot odmerka amlodipina (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg pri 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg v primerjavi z -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg pri amlodipinu po 5 mg in 10 mg), odstotek uravnanega diastoličnega krvnega tlaka pa je bil večji v primerjavi z monoterapijama (56,7 %, 63,8 % pri kombinacijah 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg v primerjavi z 42 %, 56,7 % pri amlodipinu v odmerkih po 5 mg in 10 mg). Odstotek edemov je bil pri zdravljenju s kombinacijama po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg značilno manjši kot pri zdravljenju z amlodipinom po 10 mg (4,4 % v primerjavi s 24,9 %).

V drugi multicentrični, dvojno slepi študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom in paralelnimi skupinami je 947 naključnih bolnikov z neustrezno uravnano blago do hudo hipertenzijo med zdravljenjem z 10-mg odmerkom amlodipina jemalo zdravilo Twynsta (40 mg/10 mg ali 80 mg/10 mg) ali amlodipin kot samostojno zdravilo (10 mg). Po 8 tednih zdravljenja sta obe kombinaciji statistično značilno učinkoviteje od monoterapije z amlodipinom znižali diastolični in sistolični krvni tlak (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg pri 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg v primerjavi z -7,4/-6,5 mmHg pri amlodipinu po 10 mg); odstotek normalizacije diastoličnega krvnega tlaka je bil večji kot pri monoterapiji (63,7 % in 66,5 % pri odmerkih po 40 mg/10 mg in 80 mg/10 mg v primerjavi z 51,1 % pri amlodipinu v odmerkih po 10 mg).

V dveh odprtih, dolgotrajnih, nadaljevalnih študijah, ki sta potekali nadaljnjih 6 mesecev, je bil učinek zdravila Twynsta nespremenjen ves čas preskušanja. Poleg tega se je pri nekaterih bolnikih, pri katerih zdravilo Twynsta v odmerkih po 40 mg/10 mg ni ustrezno uravnalo krvnega tlaka, izkazalo, da se je le ta dodatno znižal, ko so odmerek zdravila Twynsta povečali na 80 mg/10 mg.

Skupna pojavnost neželenih učinkov je bila v kliničnih preskušanjih zdravila Twynsta majhna. Neželene učinke je imelo samo 12,7 % bolnikov. Najpogostejša neželena učinka sta bila periferni edem in omotica; glejte tudi poglavje 4.8. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so se ujemali z učinki, ki veljajo za pričakovane na podlagi varnostnih profilov učinkovin zdravila, telmisartana in amlodipina. Novih ali hujših neželenih učinkov niso zasledili. Z edemom povezani dogodki (periferni edem, generalizirani edem in edem) so bili dosledno manj pogosti pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Twynsta, kot pri bolnikih, ki so jemali amlodipin v odmerkih po 10 mg. V preskušanju z več dejavniki je bila pogostnost edemov pri zdravilu Twynsta po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg 1,3 %, pri zdravilu Twynsta po 40 mg/10 mg in 80 mg/10 mg 8,8 % in pri amlodipinu po 10 mg 18,4 %. Pri bolnikih z neuravnanim krvnim tlakom med zdravljenjem z amlodipinom v odmerkih po 5 mg, je bila pogostost edemov med jemanjem kombinacije v odmerkih po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg 4,4 % in med jemanjem amlodipina v odmerkih po 10 mg 24,9 %.

Antihipertenzivni učinek zdravila Twynsta je bil podoben pri bolnikih ne glede na starost in spol ter pri bolnikih s sladkorno boleznijo in brez nje.

Zdravila Twynsta niso preskušali pri drugih populacijah bolnikov, razen pri bolnikih s hipertenzijo. Telmisartan so preskušali v obsežni študiji o izidih zdravljenja, ki je zajela 25.620 bolnikov z velikim srčnožilnim tveganjem (ONTARGET). Amlodipin so preskušali pri bolnikih s kronično stabilno angino pektoris, vazospastično angino pektoris in z angiografijo dokazano koronarno arterijsko boleznijo.

Pediatrična populacija
Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Twynsta pri hipertenziji za vse podskupine pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika fiksne kombinacije odmerkov
Hitrost in obseg absorpcije zdravila Twynsta sta enakovredna biološki uporabnosti telmisartana in amlodipina, kadar jih bolniki jemljejo kot posamični tableti.

Absorpcija
Telmisartan se hitro absorbira, toda v različni količini. Povprečna absolutna biološka uporabnost telmisartana je približno 50 %. Kadar jemlje bolnik telmisartan s hrano, površina pod krivuljo plazemske koncentracije telmisartana v odvisnosti od časa ($AUC_{0-\infty}$) niha od približno 6 % (odmerek 40 mg) do približno 19 % (odmerek 160 mg). Tri ure po jemanju so plazemske koncentracije pri jemanju na tešče in s hrano podobne.

Po peroralnem jemanju terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže največjo raven v krvi po 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %.
Hrana ne vpliva na amlodipinovo biološko uporabnost.

Porazdelitev
Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %), predvsem albumin in kisli glikoprotein alfa-1. Povprečen navidezni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je približno 500 l.

Porazdelitveni volumen amlodipina je približno 21 l/kg. *In vitro* študije kažejo, da je približno 97,5 % amlodipina v obtoku pri bolnikih s hipertenzijo vezanega na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija
Telmisartan se s konjugacijo presnavlja v glukuronid matične spojine. Konjugat je farmakološko neaktiven.

Amlodipin se v jetrih obsežno (približno 90 %) presnavlja v neaktivne presnovke.

Izločanje
Za telmisartan je značilna farmakokinetika dvoeksponentne razgradnje s končno razpolovno dobo izločanja > 20 ur. Največja plazemska koncentracija (C_{max}) in, nekoliko manj, površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) se večata nesorazmerno glede na odmerek. Študije niso pokazale klinično pomembnega kopičenja telmisartana, kadar ga bolnik jemlje v priporočenih odmerkih. Plazemske koncentracije so bile pri ženskah večje kot pri moških, kar pa ne vpliva pomembneje na učinkovitost.

Telmisartan se po peroralnem (in intravenskem) dajanju skoraj izključno izloča z blatom, pretežno kot nespremenjena spojina. S sečem se kumulativno izloči manj kot 1 % odmerka. Skupni očistek iz plazme (Cl_{tot}) je v primerjavi z jetrnim krvnim pretokom (približno 1.500 ml/min) velik (približno 1.000 ml/min).

Amlodipin se iz plazme izloča dvofazno. Njegova končna razpolovna doba izločanja je približno 30 do 50 ur, kar se ujema z odmerjanjem enkrat na dan. Koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja se vzpostavijo po 7 do 8 dneh neprekinjenega jemanja. Deset odstotkov prvotnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov se izloči s sečem.

Linearnost/nelinearnost
Nekoliko zmanjšana površina pod krivuljo (AUC) za telmisartan predvidoma ne zmanjša terapevtske

učinkovitosti. Razmerje med odmerki in plazemskimi koncentracijami ni linearno. Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) in nekoliko manj tudi AUC se pri odmerkih nad 40 mg večata nesorazmerno.

Za amlodipin je značilna linearna farmakokinetika.

Pediatrična populacija (mlajši od 18 let)
Za pediatrično populacijo ni na voljo podatkov o farmakokinetiki.

Spol
Telmisartanova koncentracija v plazmi je bila različna, C_{max} in AUC sta bili pri ženskah približno 3-krat oziroma 2-krat večji kot pri moških.

Starejši
Farmakokinetika telmisartana se med mladimi in starejšimi bolniki ne razlikuje.
Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših osebah podoben. Pri starejših bolnikih je opaziti manjšanje amlodipinovega očistka, zaradi česar se povečata AUC in razpolovna doba izločanja.

Ledvična okvara
Pri bolnikih z blago do zmerno in hudo ledvično okvaro so opazili podvojitev plazemskih koncentracij telmisartana. Bolnikom z ledvično okvaro, ki so se zdravili z dializo, so izmerili manjše koncentracije v plazmi. Telmisartan se pri bolnikih z ledvično okvaro obsežno veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti. Razpolovna doba izločanja pri bolnikih z ledvično okvaro ni spremenjena. Ledvična okvara ne vpliva pomembneje na farmakokinetiko amlodipina.

Jetrna okvara
Farmakokinetične študije so pri bolnikih z jetrno okvaro pokazale skoraj 100 % povečano absolutno biološko uporabnost. Razpolovna doba izločanja telmisartana se pri bolnikih z jetrno okvaro ne spremeni. Pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem je amlodipinov očistek manjši, zato je njegova AUC za približno 40 do 60 % večja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ker se neklinična profila telmisartanove in amlodipinove toksičnosti ne prekrivata, pri kombinaciji ni bilo pričakovati povečanja toksičnosti. To je potrdila (13-tedenska) študija o subkronični toksičnosti pri podganah, v kateri so testirali odmerke telmisartana in amlodipina po 3,2/0,8, 10/2,5 in 40/10 mg/kg.

Predklinični podatki o učinkovinah fiksne kombinacije odmerkov so navedeni v nadaljevanju.

Telmisartan
V predkliničnih študijah o varnosti so se po vnosu odmerkov, po katerih je bila izpostavljenost zdravilu primerljiva s tisto pri kliničnem terapevtskem razponu odmerjanja, zmanjšali parametri rdečih krvniček (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), spremenila se je ledvična hemodinamika (povečala se je vsebnost dušika sečnine v krvi in kreatinina) in povečala količina kalija v serumu normotenzivnih živali. Pri psih so zasledili razširjene ledvične tubule in atrofijo. Pri podganah in psih so zasledili še poškodbe želodčne sluznice (erozije, razjede ali vnetje). Te farmakološke neželene učinke, ki so jih odkrile predklinične študije tako pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze kot blokatorjih receptorjev angiotenzina II, so preprečili s peroralnim dajanjem fiziološke raztopine. Pri obeh vrstah se je povečala aktivnost renina v plazmi in se pojavila hipertrofija/hiperplazija ledvičnih jukstaglomerulnih celic. Kaže, da te spremembe, ki so skupna značilnost celotne skupine zdravil, kamor sodijo zaviralci angiotenzinske konvertaze in drugi blokatorji receptorjev angiotenzina II, niso klinično pomembne. Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, toda toksični odmerki telmisartana so vplivali na postnatalni razvoj mladičev in povzročili motnje, kot so manjša telesna masa in zapoznelo odpiranje oči.

Študije *in vitro* pri podganah in miših niso odkrile mutagenega niti pomembnega klastogenega ali kancerogenega delovanja.

Amlodipin
Reproduktivna toksikologija
Študije razmnoževanja pri podganah in miših so pokazale zapoznel porod, daljše trajanje poroda in manjše preživetja zaroda pri uporabi odmerkov, ki so približno 50-krat večji od največjega priporočenega odmerka pri ljudeh, izraženega v mg/kg.

Škodljivi učinki na plodnost
Peroralni odmerki amlodipinijevega maleata do 10 mg amlodipina na kilogram na dan (odmerek, ki je približno 8-krat* večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi 10 mg na dan na osnovi mg/m^2) niso vplivali na plodnost podgan (samci 64 dni in samice 14 dni pred parjenjem).
V drugi študiji na podganah, kjer so samcem 30 dni dajali amlodipinijev besilat v odmerkih, ki so primerljivi z odmerki pri ljudeh izraženimi v mg/kg, so ugotovili upad folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšanje gostote sperme in zmanjšanje števila zrelih spermatid in Sertolijevih celic.

Karcinogeneza, mutageneza
Pri podganah in miših, ki so jim dve leti dajali amlodipin v hrani v koncentracijah, izračunanih tako, da so dosegale ravni dnevnih odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso našli dokazov o kancerogenosti. Največji odmerek (pri miših podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg na osnovi mg/m^2, pri podganah pa dvakrat* večji) je bil blizu največjemu toleriranemu odmerku pri miših, ne pa pri podganah.
Študije mutagenosti niso pokazale učinkov na ravni genov ali kromosomov, ki bi bili povezani z zdravilom.

*Na podlagi bolnikove telesne mase 50 kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koloidni brezvodni silicijev dioksid
briljantno modro FCF (E133)
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
magnezijev stearat
koruzni škrob
meglumin
mikrokristalna celuloza
povidon K25
predgelirani škrob (pripravljen iz koruznega škroba)
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija (PA/Al/PVC/Al) v škatli po 14, 28, 56 ali 98 tablet ali perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek iz aluminija (PA/A1/PVC/Al) v kartonski škatli po 30 x 1, 90 x 1 tableta ter skupinsko pakiranje po 360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Telmisartan je treba zaradi higroskopskih lastnosti tablet shranjevati v zaprtem pretisnem omotu.
Tablete je treba vzeti iz pretisnega omota tik pred uporabo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07. oktober 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 20. avgust 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu/.

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 80 mg/10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 337,28 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Modra in bela dvoslojna tableta ovalne oblike, dolžine približno 16 mm, z oznako A4 in znakom podjetja na belem sloju.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih:

Dodatno zdravljenje
Zdravilo Twynsta 80 mg/10 mg je indicirano pri odraslih bolnikih, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati z zdravilom Twynsta 40 mg/10 mg ali zdravilom Twynsta 80 mg/5 mg.

Nadomestno zdravljenje
Bolniki, ki jemljejo telmisartan in amlodipin v dveh ločenih tabletah, lahko začnejo jemati tablete zdravila Twynsta, ki vsebujejo enaka odmerka obeh učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Priporočeni odmerek tega zdravila je ena tableta na dan.

Največji priporočeni odmerek je ena tableta z 80 mg telmisartana/10 mg amlodipina na dan. To zdravilo je indicirano za dolgotrajno zdravljenje.

Hkratnega uživanja grenivke ali pitja grenivkinega soka z amlodipinom bolnikom ne priporočajo, ker se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost amlodipina, kar poveča njegove hipotenzivne učinke (glejte poglavje 4.5).

Dodatno zdravljenje
Tablete Twynsta 80 mg/10 mg lahko prejemajo bolniki, pri katerih krvnega tlaka ni mogoče ustrezno uravnati z zdravilom Twynsta 40 mg/10 mg ali zdravilom Twynsta 80 mg/5 mg.

Pred prehodom na fiksno kombinacijo priporočajo individualno prilagoditev odmerkov posameznih učinkovin (tj. amlodipina in telmisartana). Če je glede na klinično stanje primerno, se lahko odločimo za neposreden prehod z monoterapije na fiksno kombinacijo.

Bolnikom, ki se zdravijo z 10 mg amlodipina in imajo neželene učinke, kateri omejujejo velikost odmerka, npr. edeme, ga lahko zamenjamo z zdravilomTwynsta 40 mg/5 mg enkrat na dan in tako zmanjšamo odmerek amlodipina, ne da bi se zmanjšal pričakovani odziv na antihipertenzivno zdravljenje.

Nadomestno zdravljenje
Bolniki, ki jemljejo telmisartan in amlodipin v dveh ločenih tabletah, lahko začnejo enkrat na dan jemati tablete zdravila Twynsta, ki vsebujejo enaka odmerka obeh učinkovin v eni tableti.

Starejši (> 65 let)
Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati. Za zelo stare bolnike je na voljo malo podatkov.
Pri starejših bolnikih so priporočeni normalni režimi odmerjanja amlodipina, pri povečevanju odmerka pa je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara
Na voljo so omejene izkušnje z bolniki s hudo ledvično okvaro ali hemodializo.
Telmisartan/amlodipin je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno, ker se amlodipin med dializo ne odstrani, telmisartan pa se ne odstrani iz krvi s hemofiltracijo, niti ne z dializo (glejte tudi poglavje 4.4).
Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro ni treba prilagajati odmerka.

Jetrna okvara
Zdravilo Twynsta je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).
Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro je treba telmisartan/amlodipin dajati previdno. Odmerek telmisartana ne sme prekoračiti 40 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost telmisartana/amlodipina pri otrocih, ki so mlajši od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe
peroralna uporaba
Zdravilo Twynsta lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje. Zdravilo Twynsta je priporočeno jemati z nekaj tekočine.
Zdravilo Twynsta je treba zaradi higroskopskih lastnosti tablet shranjevati v zaprtem pretisnem omotu. Tablete je treba vzeti iz pretisnega omota tik pred uporabo (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini, derivate dihidropiridina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- bolezni z zaporo žolča in huda jetrna okvara,
- šok (tudi kardiogeni šok),
- zapora iztočnega trakta levega prekata (npr. aortna stenoza visoke stopnje),
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

Sočasna uporaba telmisartana/amlodipina in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m^2) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost
Zdravljenja z blokatorji receptorjev angiotenzina II se med nosečnostjo ne sme uvesti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje

zdravljenje z blokatorji receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z blokatorji receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Jetrna okvara
Telmisartan se pretežno izloča z žolčem. Pri bolnikih z boleznimi z zaporo žolča ali zmanjšanim jetrnim delovanjem je njegov očistek predvidoma manjši.
Pri bolnikih z jetrno okvaro je razpolovna doba amlodipina daljša, vrednosti AUC pa so višje; priporočila o odmerjanju še niso izdelana. Zato je treba amlodipin uvesti v manjših odmerkih, potrebna pa je tudi previdnost tako na začetku zdravljenja kot tudi pri povečanju odmerka. Telmisartan/amlodipin je treba pri teh bolnikih previdno uporabljati.

Ledvičnožilna hipertenzija
Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS), poveča nevarnost hude hipotenzije in ledvičnega popuščanja.

Ledvična okvara in presaditev ledvic
Kadar se telmisartan/amlodipin uporabljata pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem, je priporočeno redno spremljanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo telmisartana/amlodipina. Amlopidin se ne odstrani z dializo, telmisartan pa se ne odstrani iz krvi s hemofiltracijo, niti ne z dializo.

Bolniki z zmanjšanim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija
Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija npr. zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve količine soli v hrani, driske ali bruhanja se zlasti po prvem odmerku lahko pojavi simptomatična hipotenzija. Tovrstna stanja moramo uravnati pred zdravljenjem s telmisartanom. Bolnika, pri katerem se med zdravljenjem s telmisartanom/amlodipinom pojavi hipotenzija, je treba namestiti v ležeč položaj in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, lahko zdravljenje nadaljujemo.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.
Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema
Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z drugimi zdravili, katera delujejo na ta sistem, z akutno hipotenzijo, s hiperazotemijo, oligurijo in, redko, z akutno ledvično okvaro (glejte poglavje 4.8).

Primarni aldosteronizem
Na splošno se bolniki s primarnim aldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo z zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema, zato zanje zdravljenja s telmisartanom ne priporočamo.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija
Enako kot za druge vazodilatatorje velja posebna previdnost pri bolnikih z zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Nestabilna angina pektoris in akutni miokardni infarkt
Ni podatkov, na podlagi katerih bi lahko telmisartan/amlodipin uporabili pri nestabilni angini pektoris in med miokardnim infarktom ali v obdobju enega meseca po njem.

Bolniki s srčnim popuščanjem
V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji z amlodipinom pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (III. in IV. stopnja po NYHA), so bila poročila o pljučnem edemu pogostejša pri bolnikih, ki so jemali amlodipin, kot v skupini s placebom (glejte poglavje 5.1). Zato je treba bolnike s srčnim popuščanjem zdraviti previdno.
Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, saj se pri njih tveganje za bodoče kardiovaskularne dogodke in umrljivost lahko poveča.

Bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali antidiabetiki
Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki in telmisartanom, se lahko pojavi hipoglikemija, zato je pri njih treba razmisliti o spremljanju krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmerek insulina ali peroralnega antidiabetika.

Hiperkaliemija
Zdravila, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, lahko povzročijo hiperkaliemijo. Hiperkaliemija je lahko usodna za starejše bolnike in tiste z ledvičnim popuščanjem ali s sladkorno boleznijo ter vse, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki lahko povečajo raven kalija, in/ali bolnike s sočasnimi dogodki.

Pred odločitvijo za sočasno zdravljenje z zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem njihove uporabe.
Glavni dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije, ki jih je treba upoštevati, so:
- sladkorna bolezen, ledvična okvara, starost (> 70 let);
- kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, in/ali s kalijevimi nadomestki. Zdravila ali terapevtske skupine zdravil, ki lahko izzovejo hiperkaliemijo, so nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, blokatorji receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2); heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim;
- sočasni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, presnovna acidoza, poslabšanje ledvičnega delovanja, nenadno poslabšanje ledvične bolezni (npr. infekcijske bolezni), celična liza (npr. akutna ishemija uda, rabdomioliza, obsežna poškodba).

Pri teh bolnikih je treba natančno spremljati raven kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Starejši bolniki
Pri povečanju odmerka amlodipina pri starejših bolnikih je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sorbitol
To zdravilo vsebuje 337,28 mg sorbitola v eni tableti.
Sorbitol je vir fruktoze. Uporabe zdravila Twynsta ne priporočamo pri bolnikih z dedno intoleranco za fruktozo.

Natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Ishemična bolezen srca
Enako kot pri vseh antihipertenzivnih zdravilih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Intestinalni angioedem
Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje s telmisartanom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah niso zasledili medsebojnega delovanja učinkovin te fiksne kombinacije odmerkov.

Medsebojno delovanje, ki je povezano s kombinacijo
Študij medsebojnega delovanja zdravil niso izvedli.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati
Druga antihipertenzivna zdravila
Sočasno jemanje drugih antihipertenzivov lahko poveča učinek telmisartana/amlodipina.

Zdravila, ki znižujejo krvni tlak
Zdravila, ki zaradi svojih farmakoloških lastnosti lahko povečajo hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi tega zdravila, so npr. baklofen, amifostin, nevroleptiki ali antidepresivi. Alkohol lahko poslabša ortostatsko hipotenzijo.

Kortikosteroidi (sistemski)
Zmanjšajo antihipertenzivni učinek.

Medsebojno delovanje, ki je povezano s telmisartanom
Sočasne uporabe ne priporočamo
Diuretiki, ki zadržujejo kalij, ali kalijevi nadomestki
Blokatorji receptorjev angiotenzina II, kot je telmisartan, zmanjšajo izgubo kalija, ki jo povzročajo diuretiki. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid, kalijevi nadomestki ali nadomestki soli s kalijem lahko močno povečajo raven kalija v serumu. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati raven kalija v serumu.

Litij
Med sočasnim dajanjem litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze ter blokatorjev receptorjev angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju koncetracije litija v serumu in o toksičnih pojavih. Če je kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljati raven litija v serumu.

Druga antihipertenzivna zdravila, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost
Nesteroidna protivnetna zdravila
Nesteroidna protivnetna zdravila (tj. acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno; zaviralci ciklooksigenaze 2; in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek blokatorjev receptorjev angiotenzina II.
Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (npr. pri dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem) lahko sočasno dajanje blokatorjev receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje ledvičnega delovanja, tudi akutno ledvično odpoved, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo zlasti

starejšim bolnikom dajati previdno. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih razmikih med njim pa je treba presoditi tudi o spremljanju ledvičnega delovanja.

Ramipril
V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC_{0-24} in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati
Digoksin
Pri hkratnem dajanju telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem telmisartana, prilagajanjem njegovega odmerka in ukinjanjem zdravljenja je treba spremljati koncentracijo digoksina in paziti, da ostane znotraj terapevtskega območja.

Medsebojno delovanje, ki je povezano z amlodipinom
Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost
Zaviralci CYP3A4
Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolni antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu, s čimer se poveča tveganje za hipotenzijo. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Induktorji CYP3A4
Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Dantrolen (infuzija)
Pri živalih so po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena opazili ventrikularno defibrilacijo in kardiovaskularni kolaps s smrtnim izidom v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je pri bolnikih, ki so dovzetni za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin.

Grenivka in grenivkin sok
Dajanje amlodipina z grenivko ali grenivkinim sokom se ne priporoča, saj se lahko biološka uporabnost pri nekaterih bolnikih poveča, kar povzroči povečan učinek na znižanje krvnega tlaka.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati
Takrolimus
Med sočasno uporabo takrolimusa in amlodipina obstaja tveganje za povečanje ravni takrolimusa v krvi, toda farmakokinetični mehanizem tega medsebojnega delovanja ni povsem raziskan. Da bi preprečili toksični učinek takrolimusa, je treba pri bolniku, ki se z njim zdravi, med sočasno uporabo amlodipina spremljati raven takrolimusa v krvi in, če je potrebno, prilagoditi njegov odmerek.

Ciklosporin
Raziskav o medsebojnem delovanju ciklosporina in amlodipina pri zdravih prostovoljcih in drugih populacijah niso opravili, z izjemo bolnikov s presajenimi ledvicami, pri katerih so zasledili različno veliko povečanje koncentracije ciklosporina pred naslednjim odmerkom (povprečje 0 do 40 %). Pri bolnikih s presajenimi ledvicami je treba presoditi, ali je med zdravljenjem z amlodipinom treba spremljati raven ciklosporina in odmerek slednjega po potrebi zmanjšati.

Zaviralci mehanistične tarče rapamicina (mTOR – Mechanistic Target of Rapamycin)
Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibak zaviralec CYP3A. Pri sočasni uporabi zaviralcev mTOR amlodipin lahko poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Simvastatin
Pri sočasnem, večkratnem dajanju 10 mg amlodipina in odmerkov simvastatina po 80 mg se je v primerjavi z dajanjem samega simvastatina do 77 % povečala izpostavljenost simvastatinu. Zato je potrebno bolnikom, ki jemljejo amlodipin, omejiti odmerek simvastatina na 20 mg na dan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Podatki o uporabi telmisartana/amlodipina pri nosečnicah so omejeni. Študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri živalih s telmisartanom/amlodipinom niso izvajali.

Telmisartan
Uporaba blokatorjev receptorjev angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba blokatorjev receptorjev angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Študije s telmisartanom na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi blokatorjev receptorjev angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z blokatorji receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdavljenje z blokatorji receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost blokatorjem receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksičnost pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksičnost pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).
V primeru izpostavljenosti blokatorjem receptorjev angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.
Otroke, katerih matere so prejemale blokatorje receptorjev angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Amlodipin
Varnost amlodipina med nosečnostjo pri človeku ni bila dokazana.
Študije na živalih so pri velikih odmerkih pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje
Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3-7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan.
Ker o uporabi telmisartana med dojenjem ni podatkov, se uporaba telmisartana/amlodipina med dojenjem ne priporoča. Prednost imajo alternativna zdravila, pri katerih je varnost uporabe med dojenjem, zlasti novorojenčka ali nedonošenčka, natančneje raziskana.

Plodnost
O uporabi fiksne kombinacije odmerkov ali posameznih sestavin ni na voljo podatkov iz nadzorovanih kliničnih študij.
Posebnih študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja s kombinacijo telmisartana in amlodipina niso izvajali.

Telmisartan v predkliničnih študijah ni vplival na plodnost pri moških in ženskah.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemičnih spremembah v glavah semenčic. Ni dovolj kliničnih podatkov o morebitnem vplivu amlodipina na plodnost. V eni študiji na podganah so opazili škodljive vplive na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Twynsta ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko med jemanjem antihipertenzivnih zdravil občasno pojavijo sinkopa, zaspanost, omotica ali vrtoglavica (glejte poglavje 4.8). Bolniki z opisanimi neželenimi učinki se morajo izogibati opravilom, pri katerih lahko pride do nesreče, npr. vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Najpogostejša neželena učinka sta omotica in periferni edem. Redko se lahko pojavi resna sinkopa (manj kot 1 primer na 1.000 bolnikov).

Neželeni učinki, o katerih so poročali za posamezni sestavini zdravila (telmisartan ali amlodipin), se lahko pojavijo tudi pri zdravilu Twynsta, čeprav jih v kliničnih študijah ali v obdobju po začetku trženja niso zasledili.

Tabelarični seznam neželenih učinkov
Varnost in prenašanje zdravila Twynsta so ocenili v petih nadzorovanih kliničnih študijah pri več kot 3.500 bolnikih, od katerih jih je več kot 2.500 jemalo telmisartan v kombinaciji z amlodipinom.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:
zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do <1/100), redki (≥ 1/10.000 do <1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Twynsta	Telmisartan	Amlodipine
Infekcijske in parazitske bolezni			
Občasni		okužbe zgornjih dihalnih poti, tudi faringitis in sinusitis, okužbe sečil vključno s cistitisom	
Redki	cistitis	sepsa, tudi s smrtnim izidom[1]	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Občasni		anemija	
Redki		trombocitopenija, eozinofilija	
Zelo redki			levkocitopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema			
Redki		preobčutljivost, anafilaktična reakcija	
Zelo redki			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje			
Občasni		hiperkaliemija	
Redki		hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo), hiponatriemija	
Zelo redki			hiperglikemija
Psihiatrične motnje			
Občasni			sprememba razpoloženja
Redki	depresija, tesnoba, nespečnost		zmedenost
Bolezni živčevja			
Pogostni	omotica		
Občasni	somnolenca, migrena, glavobol, parestezija		

Redki	sinkopa, periferna nevropatija, hipestezija, disgevzija, tremor		
Zelo redki			ekstrapiramidalni sindrom, hipertonija
Očesne bolezni			
Pogosti			motnje vida (vključno z diplopijo)
Občasni			okvarjen vid
Redki		motnja vida	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			
Občasni	vrtoglavica		tinitus
Srčne bolezni			
Občasni	bradikardija, palpitacije		
Redki		tahikardija	
Zelo redki			miokardni infarkt, aritmija, prekatna tahikardija, fibrilacija preddvorov
Žilne bolezni			
Občasni	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, vročinski oblivi		
Zelo redki			vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
Občasni	kašelj	dispneja	dispneja, rinitis
Zelo redki	intersticijska plučna bolezen[3]		

Bolezni prebavil			
Pogosti			spremenjeno iztrebljanje (vključno z diarejo in konstipacijo)
Občasni	abdominalna bolečina, driska, navzea	napenjanje	
Redki	bruhanje, hipertrofija dlesni, dispepsija, suha usta	neprijeten občutek v želodcu	
Zelo redki			pankreatitis, gastritis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
Redki		nenormalno jetrno delovanje, jetrna bolezen[2]	
Zelo redki			hepatitis, zlatenica, povečanje jetrnih encimov (večinoma se ujema s holestazo)
Bolezni kože in podkožja			
Občasni	pruritus	hiperhidroza	alopecija, purpura, obarvanost kože, hiperhidroza
Redki	ekcem, eritem, izpuščaj	angioedem (vključno s smrtnim izidom), medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj, urtikarija	
Zelo redki			angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotosenzitivnost
Neznana			toksična epidermalna nekroliza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
Pogosti			otekanje gležnjev
Občasni	artralgija, mišični krči (krči v nogah), mialgija		
Redki	bolečina v hrbtu, bolečina v okončini (bolečina v nogi)	bolečina v kitah (tendinitisu podobni simptomi)	
Bolezni sečil			
Občasni		ledvična okvara, tudi akutna ledvična odpoved	motnje mokrenja, polakiurija
Redki	nokturia		
Motnje reprodukcije in dojk			
Občasni	erektilna disfunkcija		ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
Pogostni	periferni edem		
Občasni	astenija, bolečina v prsih, utrujenost, edem		bolečina
Redki	slabo počutje	gripi podobna bolezen	
Preiskave			
Občasni	povečana raven jetrnih encimov	zvišana raven kreatinina v krvi	povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa
Redki	povečana raven sečne kisline v krvi	zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi, znižana raven hemoglobina	

[1] dogodek je lahko naključen ali povezan s še neznanim mehanizmom
[2] o večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja/ jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih učinkov
[3] v obdobju po začetku trženja telmisartana so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (pretežno intersticijske pljučnice in eozinofilne pljučnice)

Opis izbranih neželenih učinkov
Intestinalni angioedem
Po uporabi blokatorjev receptorjev za angiotenzin II so poročali o primerih intestinalnega angioedema (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi
Znaki in simptomi po prevelikem odmerku se predvidoma ujemajo s prekomernimi farmakološkimi učinki. Pričakovana prevladujoča znaka po zaužitju prevelikega odmerka telmisartana sta hipotenzija in tahikardija; poročali so še o bradikardiji, omotici, povečani ravni kreatinina v serumu in akutni ledvični odpovedi.
Prevelik odmerek amlodipina lahko povzroči prekomerno periferno vazodilatacijo, lahko pa tudi refleksno tahikardijo. Poročali so še o izraziti in verjetno podaljšani sistemski hipotenziji, ki se je stopnjevala do šoka, tudi s smrtnim izidom.
Redko so poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki je bil posledica prevelikega odmerjanja amlodipina in se lahko pokaže z zakasnitvijo (24-48 ur po zaužitju odmerka) ter zahteva umetno predihavanje. Sprožilni dejavniki so lahko zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočinami) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca.

Zdravljenje
Bolnika je treba natančno spremljati ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje. Ukrepi so odvisni od tega, koliko časa je preteklo od zaužitja zdravila, in od resnosti simptomov. Predlagani ukrepi so sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Po zaužitju prevelikega odmerka telmisartana in amlodipina je lahko koristno dajanje aktivnega oglja.
Pogosto je treba preveriti elektrolite v serumu in kreatinin. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj z dvignjenimi okončinami in hitro začeti nadomeščati sol in volumen. Uvesti je treba podporno zdravljenje.
Intravensko dajanje kalcijevega glukonata lahko ugodno deluje pri odpravi učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.
V nekaterih primerih bo morda koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba oglja v roku 2 ur po uporabi amlodipina 10 mg zmanjšala stopnjo absorpcije amlodipina. Amplopidin se ne odstrani z dializo, telmisartan pa se ne odstrani iz krvi s hemofiltracijo, niti ne z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem, blokatorji receptorjev za angiotenzin II in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09DB04

Zdravilo Twynsta vsebuje kombinacijo dveh antihipertenzivnih spojin s komplementarnima mehanizmoma za uravnavo krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: blokator receptorjev angiotenzina II, telmisartan, in dihidropiridinski zaviralec kalcijevih kanalčkov, amlodipin. Kombinacija obeh učinkovin ima aditivni antihipertenzivni učinek in znižuje krvni tlak učinkoviteje kot posamični učinkovini.
En odmerek zdravila Twynsta na dan učinkovito in enakomerno znižuje krvni tlak vseh 24 ur znotraj terapevtskega razpona odmerkov.

Telmisartan
Telmisartan je peroralno aktiven blokator receptorjev angiotenzina II (tipa AT_1) s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodriva angiotenzin II z njegovega vezivnega mesta na podtipu receptorja AT_1, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT_1 nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Na receptor AT_1 se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT_2 niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega količino telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku

ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalčkov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) – encima, ki tudi razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, katere povzroča bradikinin.

Pri ljudeh odmerek telmisartana 80 mg skoraj povsem zavre povečanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek postopno zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja.

Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka potrjujejo razmerja med najmanjšimi in največjimi vrednostmi, ki so bila v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih po vnosu odmerkov po 40 in 80 mg telmisartana dosledno večja od 80 %. Rezultati študij kažejo na nakazano povezanost med odmerkom in časom, v katerem se povrnejo začetne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka. Za diastolični krvni tlak si ti podatki nasprotujejo.

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Prispevek diuretičnega in natriuretičnega učinka zdravila k hipotenzivnemu še ni podrobneje raziskan. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preskušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno poveča na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

Pogostnost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, kar dokazujejo rezultati kliničnih preskušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).
Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.
Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov in umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.
Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo.

Amlodipin
Amlodipin je zaviralec pritoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (počasi delujoč blokator kanalčkov ali antagonist pretoka kalcijevih ionov) in zavira pritok kalcijevih ionov skozi membrano v srčno in žilno gladko mišico. Mehanizem amlodipinovega antihipertenzivnega delovanja temelji na neposrednem relaksantnem učinku na gladko žilno mišico, ki zniža periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Amlodipin deluje relativno selektivno na krvne žile, njegov učinek na gladke mišice krvnih žil je večji od učinka na srčne mišične celice.

Pri bolnikih s hipertenzijo en odmerek na dan vseh 24 ur klinično pomembno znižuje krvni tlak v ležečem in stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja pri zdravljenju z amlodipinom ne prihaja do pojava akutne hipotenzije.
Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem se je po dajanju amlodipina v terapevtskih odmerkih zmanjšal žilni upor v ledvicah, povečala pa sta se hitrost glomerulne filtracije in efektivni pretok plazme skozi ledvice, ne da bi se spremenila filtracijska frakcija ali proteinurija.

Amlodipina ne povezujejo z neželenimi presnovnimi učinki ali spremembami ravni lipidov v plazmi, zato je primerno zdravilo za bolnike z astmo, sladkorno boleznijo ali protinom.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem
V študijah o hemodinamiki in nadzorovanih kliničnih preskušanjih z obremenitvijo, v katerih so sodelovali bolniki s srčnim popuščanjem II. do IV. stopnje po NYHA, se po dajanju amlodipina klinično stanje bolnikov ni poslabšalo, kar so pokazale meritve prenašanja napora, iztisne frakcije levega prekata in klinična simptomatika.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE), v kateri so bolniki s srčnim popuščanjem III. do IV. stopnje po NYHA jemali digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin pri srčnem popuščanju ne poveča tveganja smrti niti umrljivosti in zbolevnosti.

V dolgotrajni, nadaljevalni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) zdravljenja z amlodipinom pri bolnikih s srčnim popuščanjem III. in IV. stopnje po NYHA, ki niso imeli kliničnih simptomov ali objektivnih izvidov, ki bi kazali na obstoječo ishemično bolezen, in so se zdravili s stabilnimi odmerki zaviralcev ACE, digitalisa in diuretikov, amlodipin ni vplival na skupno srčnožilno umrljivost. Pri isti populaciji bolnikov so amlodipin povezovali s povečanim številom poročil o pljučnem edemu.

Telmisartan/amlodipin
V 8-tedenski, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani faktorski študiji pri paralelnih skupinah naključno izbranih bolnikov, ki je zajela 1.461 bolnikov z blago do hudo hipertenzijo (srednji diastolični krvni tlak v sedečem položaju ≥ 95 in ≤ 119 mmHg), sta bila znižanje diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka ter odstotek uravnanega krvnega tlaka pri zdravljenju s kombiniranimi odmerki zdravila Twynsta značilno večja kot pri zdravljenju s posamičnima učinkovinama.

Zdravilo Twynsta je odvisno od velikosti odmerkov, ki so bili znotraj terapevtskega razpona odmerjanja, znižalo sistolični in diastolični krvni tlak, in sicer za -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) in -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Diastolični krvni tlak se je znižal na manj kot 90 mmHg pri 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % oziroma 85,3 % bolnikov. Vrednosti so prilagojene glede na izhodiščne podatke in državo.

Večji del antihipertenzivnega učinka se je razvil v dveh tednih po začetku zdravljenja.
V podskupini 1.050 bolnikov z zmerno do hudo hipertenzijo (DKT ≥ 100 mmHg) je pri 32,7 do 51,8 % bolnikov krvni tlak dovolj znižala monoterapija s telmisartanom ali amlodipinom. Srednje spremembe sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka so bile pri zdravljenju s kombinacijo, ki je vsebovala 5 mg amlodipina (-22,2/-17,2 mmHg pri odmerku po 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg pri odmerku po 80 mg/5 mg) primerljive z doseženimi z 10-mg odmerkom amlodipina, ali celo večje (-21,0/-17,6 mmHg) in povezane z značilno manjšim odstotkom edemov (1,4 % pri odmerku po 40 mg/5 mg; 0,5 % pri odmerku po 80 mg/5 mg; 17,6 % pri odmerku amlodipina po 10 mg).

Spremljanje krvnega tlaka z ambulantnim prenosnim merilnikom pri podskupini 562 bolnikov je potrdilo izsledke o znižanju sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v 24-urnem razmiku med dvema odmerkoma, ki so bili opaženi v kliniki.

V multicentrični, dvojno slepi študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom in paralelnimi skupinami je 1.097 naključno izbranih bolnikov z blago do hudo neustrezno uravnano hipertenzijo med zdravljenjem s 5 mg amlodipina jemalo zdravilo Twynsta (40 mg/5 mg ali 80 mg/5 mg) ali amlodipin kot samostojno zdravilo (5 mg ali 10 mg). Po 8 tednih zdravljenja sta obe kombinaciji statistično značilno učinkoviteje znižali sistolični in diastolični krvni tlak kot odmerka amlodipina (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg pri 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg v primerjavi z -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg pri amlodipinu po 5 mg in 10 mg), odstotek uravnanega diastoličnega krvnega tlaka pa je bil večji v primerjavi z monoterapijama (56,7 %, 63,8 % pri kombinacijah 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg v primerjavi z 42 %, 56,7 % pri amlodipinu v odmerkih po 5 mg in 10 mg). Odstotek edemov je bil pri zdravljenju s kombinacijama po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg značilno manjši kot pri zdravljenju z amlodipinom po 10 mg (4,4 % v primerjavi s 24,9 %).

V drugi multicentrični, dvojno slepi študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom in paralelnimi skupinami je 947 naključnih bolnikov z neustrezno uravnano blago do hudo hipertenzijo med zdravljenjem z 10-mg odmerkom amlodipina jemalo zdravilo Twynsta (40 mg/10 mg ali 80 mg/10 mg) ali amlodipin kot samostojno zdravilo (10 mg). Po 8 tednih zdravljenja sta obe kombinaciji statistično značilno učinkoviteje od monoterapije z amlodipinom znižali diastolični in sistolični krvni tlak (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg pri 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg v primerjavi z -7,4/-6,5 mmHg pri amlodipinu po 10 mg); odstotek normalizacije diastoličnega krvnega tlaka je bil večji kot pri monoterapiji (63,7 % in 66,5 % pri odmerkih po 40 mg/10 mg in 80 mg/10 mg v primerjavi z 51,1 % pri amlodipinu v odmerkih po 10 mg).

V dveh odprtih, dolgotrajnih, nadaljevalnih študijah, ki sta potekali nadaljnjih 6 mesecev, je bil učinek zdravila Twynsta nespremenjen ves čas preskušanja. Poleg tega se je pri nekaterih bolnikih, pri katerih zdravilo Twynsta v odmerkih po 40 mg/10 mg ni ustrezno uravnalo krvnega tlaka, izkazalo, da se je le ta dodatno znižal, ko so odmerek zdravila Twynsta povečali na 80 mg/10 mg.

Skupna pojavnost neželenih učinkov je bila v kliničnih preskušanjih zdravila Twynsta majhna. Neželene učinke je imelo samo 12,7 % bolnikov. Najpogostejša neželena učinka sta bila periferni edem in omotica; glejte tudi poglavje 4.8. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so se ujemali z učinki, ki veljajo za pričakovane na podlagi varnostnih profilov učinkovin zdravila, telmisartana in amlodipina. Novih ali hujših neželenih učinkov niso zasledili. Z edemom povezani dogodki (periferni edem, generalizirani edem in edem) so bili dosledno manj pogosti pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Twynsta, kot pri bolnikih, ki so jemali amlodipin v odmerkih po 10 mg. V preskušanju z več dejavniki je bila pogostnost edemov pri zdravilu Twynsta po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg 1,3 %, pri zdravilu Twynsta po 40 mg/10 mg in 80 mg/10 mg 8,8 % in pri amlodipinu po 10 mg 18,4 %. Pri bolnikih z neuravnanim krvnim tlakom med zdravljenjem z amlodipinom v odmerkih po 5 mg, je bila pogostost edemov med jemanjem kombinacije v odmerkih po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg 4,4 % in med jemanjem amlodipina v odmerkih po 10 mg 24,9 %.

Antihipertenzivni učinek zdravila Twynsta je bil podoben pri bolnikih ne glede na starost in spol ter pri bolnikih s sladkorno boleznijo in brez nje.

Zdravila Twynsta niso preskušali pri drugih populacijah bolnikov, razen pri bolnikih s hipertenzijo. Telmisartan so preskušali v obsežni študiji o izidih zdravljenja, ki je zajela 25.620 bolnikov z velikim srčnožilnim tveganjem (ONTARGET). Amlodipin so preskušali pri bolnikih s kronično stabilno angino pektoris, vazospastično angino pektoris in z angiografijo dokazano koronarno arterijsko boleznijo.

Pediatrična populacija
Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Twynsta pri hipertenziji za vse podskupine pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika fiksne kombinacije odmerkov
Hitrost in obseg absorpcije zdravila Twynsta sta enakovredna biološki uporabnosti telmisartana in amlodipina, kadar jih bolniki jemljejo kot posamični tableti.

Absorpcija
Telmisartan se hitro absorbira, toda v različni količini. Povprečna absolutna biološka uporabnost telmisartana je približno 50 %. Kadar jemlje bolnik telmisartan s hrano, površina pod krivuljo plazemske koncentracije telmisartana v odvisnosti od časa ($AUC_{0-\infty}$) niha od približno 6 % (odmerek 40 mg) do približno 19 % (odmerek 160 mg). Tri ure po jemanju so plazemske koncentracije pri jemanju na tešče in s hrano podobne.

Po peroralnem jemanju terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže največjo raven v krvi po 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %.
Hrana ne vpliva na amlodipinovo biološko uporabnost.

Porazdelitev
Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %), predvsem albumin in kisli glikoprotein alfa-1. Povprečen navidezni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je približno 500 l.

Porazdelitveni volumen amlodipina je približno 21 l/kg. *In vitro* študije kažejo, da je približno 97,5 % amlodipina v obtoku pri bolnikih s hipertenzijo vezanega na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija
Telmisartan se s konjugacijo presnavlja v glukuronid matične spojine. Konjugat je farmakološko neaktiven.

Amlodipin se v jetrih obsežno (približno 90 %) presnavlja v neaktivne presnovke.

Izločanje
Za telmisartan je značilna farmakokinetika dvoeksponentne razgradnje s končno razpolovno dobo izločanja > 20 ur. Največja plazemska koncentracija (C_{max}) in, nekoliko manj, površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) se večata nesorazmerno glede na odmerek. Študije niso pokazale klinično pomembnega kopičenja telmisartana, kadar ga bolnik jemlje v priporočenih odmerkih. Plazemske koncentracije so bile pri ženskah večje kot pri moških, kar pa ne vpliva pomembneje na učinkovitost.

Telmisartan se po peroralnem (in intravenskem) dajanju skoraj izključno izloča z blatom, pretežno kot nespremenjena spojina. S sečem se kumulativno izloči manj kot 1 % odmerka. Skupni očistek iz plazme (Cl_{tot}) je v primerjavi z jetrnim krvnim pretokom (približno 1.500 ml/min) velik (približno 1.000 ml/min).

Amlodipin se iz plazme izloča dvofazno. Njegova končna razpolovna doba izločanja je približno 30 do 50 ur, kar se ujema z odmerjanjem enkrat na dan. Koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja se vzpostavijo po 7 do 8 dneh neprekinjenega jemanja. Deset odstotkov prvotnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov se izloči s sečem.

Linearnost/nelinearnost
Nekoliko zmanjšana površina pod krivuljo (AUC) za telmisartan predvidoma ne zmanjša terapevtske

učinkovitosti. Razmerje med odmerki in plazemskimi koncentracijami ni linearno. Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) in nekoliko manj tudi AUC se pri odmerkih nad 40 mg večata nesorazmerno.

Za amlodipin je značilna linearna farmakokinetika.

Pediatrična populacija (mlajši od 18 let)
Za pediatrično populacijo ni na voljo podatkov o farmakokinetiki.

Spol
Telmisartanova koncentracija v plazmi je bila različna, C_{max} in AUC sta bili pri ženskah približno 3-krat oziroma 2-krat večji kot pri moških.

Starejši
Farmakokinetika telmisartana se med mladimi in starejšimi bolniki ne razlikuje.
Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših osebah podoben. Pri starejših bolnikih je opaziti manjšanje amlodipinovega očistka, zaradi česar se povečata AUC in razpolovna doba izločanja.

Ledvična okvara
Pri bolnikih z blago do zmerno in hudo ledvično okvaro so opazili podvojitev plazemskih koncentracij telmisartana. Bolnikom z ledvično okvaro, ki so se zdravili z dializo, so izmerili manjše koncentracije v plazmi. Telmisartan se pri bolnikih z ledvično okvaro obsežno veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti. Razpolovna doba izločanja pri bolnikih z ledvično okvaro ni spremenjena. Ledvična okvara ne vpliva pomembneje na farmakokinetiko amlodipina.

Jetrna okvara
Farmakokinetične študije so pri bolnikih z jetrno okvaro pokazale skoraj 100 % povečano absolutno biološko uporabnost. Razpolovna doba izločanja telmisartana se pri bolnikih z jetrno okvaro ne spremeni. Pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem je amlodipinov očistek manjši, zato je njegova AUC za približno 40 do 60 % večja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ker se neklinična profila telmisartanove in amlodipinove toksičnosti ne prekrivata, pri kombinaciji ni bilo pričakovati povečanja toksičnosti. To je potrdila (13-tedenska) študija o subkronični toksičnosti pri podganah, v kateri so testirali odmerke telmisartana in amlodipina po 3,2/0,8, 10/2,5 in 40/10 mg/kg.

Predklinični podatki o učinkovinah fiksne kombinacije odmerkov so navedeni v nadaljevanju.

Telmisartan
V predkliničnih študijah o varnosti so se po vnosu odmerkov, po katerih je bila izpostavljenost zdravilu primerljiva s tisto pri kliničnem terapevtskem razponu odmerjanja, zmanjšali parametri rdečih krvničk (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), spremenila se je ledvična hemodinamika (povečala se je vsebnost dušika sečnine v krvi in kreatinina) in povečala količina kalija v serumu normotenzivnih živali. Pri psih so zasledili razširjene ledvične tubule in atrofijo. Pri podganah in psih so zasledili še poškodbe želodčne sluznice (erozije, razjede ali vnetje). Te farmakološke neželene učinke, ki so jih odkrile predklinične študije tako pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze kot blokatorjih receptorjev angiotenzina II, so preprečili s peroralnim dajanjem fiziološke raztopine. Pri obeh vrstah se je povečala aktivnost renina v plazmi in se pojavila hipertrofija/hiperplazija ledvičnih jukstaglomerulnih celic. Kaže, da te spremembe, ki so skupna značilnost celotne skupine zdravil, kamor sodijo zaviralci angiotenzinske konvertaze in drugi blokatorji receptorjev angiotenzina II, niso klinično pomembne. Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, toda toksični odmerki telmisartana so vplivali na postnatalni razvoj mladičev in povzročili motnje, kot so manjša telesna masa in zapoznelo odpiranje oči.

Študije *in vitro* pri podganah in miših niso odkrile mutagenega niti pomembnega klastogenega ali kancerogenega delovanja.

Amlodipin
Reproduktivna toksikologija
Študije razmnoževanja pri podganah in miših so pokazale zapoznel porod, daljše trajanje poroda in manjše preživetja zaroda pri uporabi odmerkov, ki so približno 50-krat večji od največjega priporočenega odmerka pri ljudeh, izraženega v mg/kg.

Škodljivi učinki na plodnost
Peroralni odmerki amlodipinijevega maleata do 10 mg amlodipina na kilogram na dan (odmerek, ki je približno 8-krat* večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi 10 mg na dan na osnovi mg/m^2) niso vplivali na plodnost podgan (samci 64 dni in samice 14 dni pred parjenjem).
V drugi študiji na podganah, kjer so samcem 30 dni dajali amlodipinijev besilat v odmerkih, ki so primerljivi z odmerki pri ljudeh izraženimi v mg/kg, so ugotovili upad folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšanje gostote sperme in zmanjšanje števila zrelih spermatid in Sertolijevih celic.

Karcinogeneza, mutageneza
Pri podganah in miših, ki so jim dve leti dajali amlodipin v hrani v koncentracijah, izračunanih tako, da so dosegale ravni dnevnih odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso našli dokazov o kancerogenosti. Največji odmerek (pri miših podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg na osnovi mg/m^2, pri podganah pa dvakrat* večji) je bil blizu največjemu toleriranemu odmerku pri miših, ne pa pri podganah.
Študije mutagenosti niso pokazale učinkov na ravni genov ali kromosomov, ki bi bili povezani z zdravilom.

*Na podlagi bolnikove telesne mase 50 kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koloidni brezvodni silicijev dioksid
briljantno modro FCF (E133)
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
magnezijev stearat
koruzni škrob
meglumin
mikrokristalna celuloza
povidon K25
predgelirani škrob (pripravljen iz koruznega škroba)
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija (PA/Al/PVC/Al) v škatli po 14, 28, 56 ali 98 tablet ali perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek iz aluminija (PA/A1/PVC/Al) v kartonski škatli po 30 x 1, 90 x 1 tableta ter skupinsko pakiranje po 360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Telmisartan je treba zaradi higroskopskih lastnosti tablet shranjevati v zaprtem pretisnem omotu.
Tablete je treba vzeti iz pretisnega omota tik pred uporabo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07. oktober 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 20. avgust 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu/.

PRILOGA II

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Nemčija

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA – 40 mg/5 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 40 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
30 x 1 tableta
56 tablet
90 x 1 tableta
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Twynsta 40 mg/5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJE OZNAČEVANJE PRI SKUPINSKEM PAKIRANJU PO 360 TABLET (4 PAKIRANJA PO 90 x 1 TABLETA) – Z MODRIM OKENCEM – 40 mg/5 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 40 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupinsko pakiranje: 360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/648/007 (360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Twynsta 40 mg/5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA OVOJNINA PRI SKUPINSKEM PAKIRANJU PO 360 TABLET (4 PAKIRANJA PO 90 x 1 TABLETA) – BREZ MODREGA OKENCA – 40 mg/5 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 40 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 tablet
Del skupinskega pakiranja, ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/648/007 (360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Twynsta 40 mg/5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot s 7 tabletami – 40 mg/5 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 40 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot za enkratni odmerek z 10 tabletami – 40 mg/5 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 40 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA – 40 mg/10 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 40 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
30 x 1 tableta
56 tablet
90 x 1 tableta
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Twynsta 40 mg/10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJE OZNAČEVANJE PRI SKUPINSKEM PAKIRANJU PO 360 TABLET (4 PAKIRANJA PO 90 x 1 TABLETA) – Z MODRIM OKENCEM – 40 mg/10 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 40 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupinsko pakiranje: 360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/648/014 (360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Twynsta 40 mg/10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA OVOJNINA PRI SKUPINSKEM PAKIRANJU PO 360 TABLET (4 PAKIRANJA PO 90 x 1 TABLETA) – BREZ MODREGA OKENCA – 40 mg/10 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 40 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 tablet
Del skupinskega pakiranja, ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/648/014 (360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Twynsta 40 mg/10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot s 7 tabletami – 40 mg/10 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 40 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot za enkratni odmerek z 10 tabletami – 40 mg/10 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 40 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA – 80 mg/5 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
30 x 1 tableta
56 tablet
90 x 1 tableta
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Twynsta 80 mg/5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJE OZNAČEVANJE PRI SKUPINSKEM PAKIRANJU PO 360 TABLET (4 PAKIRANJA PO 90 x 1 TABLETA) – Z MODRIM OKENCEM – 80 mg/5 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupinsko pakiranje: 360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Twynsta 80 mg/5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA OVOJNINA PRI SKUPINSKEM PAKIRANJU PO 360 TABLET (4 PAKIRANJA PO 90 x 1 TABLETA) – BREZ MODREGA OKENCA – 80 mg/5 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 tablet
Del skupinskega pakiranja, ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Twynsta 80 mg/5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot s 7 tabletami – 80 mg/5 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot za enkratni odmerek z 10 tabletami – 80 mg/5 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA – 80 mg/10 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
30 x 1 tableta
56 tablet
90 x 1 tableta
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Twynsta 80 mg/10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJE OZNAČEVANJE PRI SKUPINSKEM PAKIRANJU PO 360 TABLET (4 PAKIRANJA PO 90 x 1 TABLETA) – Z MODRIM OKENCEM – 80 mg/10 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupinsko pakiranje: 360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Twynsta 80 mg/10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA OVOJNINA PRI SKUPINSKEM PAKIRANJU PO 360 TABLET (4 PAKIRANJA PO 90 x 1 TABLETO) – BREZ MODREGA OKENCA – 80 mg/10 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 tablet
Del skupinskega pakiranja, ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Twynsta 80 mg/10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot s 7 tabletami – 80 mg/10 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot za enkratni odmerek z 10 tabletami – 80 mg/10 mg

1. IME ZDRAVILA

Twynsta 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Twynsta 40 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo
1. Kaj je zdravilo Twynsta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Twynsta
3. Kako jemati zdravilo Twynsta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Twynsta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Twynsta in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Twynsta vsebuje dve učinkovini, telmisartan in amlodipin. Obe učinkovini uravnavata visok krvni tlak:
- Telmisartan sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo »blokatorji receptorjev angiotenzina II«. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu, oži žile in tako povečuje krvni tlak. Telmisartan deluje tako, da zavira učinek angiotenzina II.
- Amlodipin sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo »zaviralci kalcijevih kanalčkov«. Amlodipin preprečuje prehajanje kalcija v stene krvnih žil, kar zaustavi oženje krvnih žil.

To pomeni, da obe učinkovini preprečujeta oženje krvnih žil. Žile se sprostijo in krvni tlak se zniža.

Zdravilo Twynsta je namenjeno zdravljenju visokega krvnega tlaka:
- pri odraslih bolnikih, katerim sam amlodipin ne zadošča za uravnavanje krvnega tlaka,
- pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo telmisartan in amlodipin ločeno in želijo jemati enaka odmerka v eni tableti.

Če visokega krvnega tlaka ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v različnih organih, zaradi česar se poveča nevarnost resnih dogodkov, kot so srčni infarkt, srčno popuščanje ali ledvična odpoved, možganska kap ali slepota. Visok krvni tlak običajno ne povzroča simptomov, dokler se ne razvijejo poškodbe. Krvni tlak je treba redno meriti in preverjati, ali je znotraj normalnih vrednosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Twynsta

Ne jemljite zdravila Twynsta
- če ste alergični na telmisartan ali amlodipin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste alergični na druga zdravila dihidropiridinskega tipa (vrsta zaviralcev kalcijevih kanalčkov);
- če ste noseči več kot 3 mesece. (Bolje je, da zdravila Twynsta tudi v zgodnji nosečnosti ne uporabljate – glejte poglavje Nosečnost);
- če imate hude težave z jetri ali zaporo žolča (težave z odtekanjem žolča iz jeter in žolčnika);

- če imate zoženo aortno srčno zaklopko (aortna stenoza) ali kardiogeni šok (stanje, ko vaše srce ne črpa dovolj krvi za oskrbovanje telesa);
- če imate po srčni kapi srčno popuščanje;
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in se zdravite z zdravilom za zniževanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Če imate katero od naštetih stanj, o tem obvestite zdravnika ali farmacevta, preden boste vzeli zdravilo Twynsta.

Opozorila in previdnostni ukrepi
Pred začetkom jemanja zdravila Twynsta se posvetujte z zdravnikom, če imate ali ste kadar koli v preteklosti imeli katero od naslednjih stanj ali bolezni:
- ledvično bolezen ali ledvični presadek,
- zožene krvne žile, ki vodijo do ene ali obeh ledvic (stenoza ledvične arterije),
- jetrno bolezen,
- težave s srcem,
- zvišano raven aldosterona (ki povzroči zadrževanje vode in soli v telesu ter neravnovesje različnih mineralov v krvi),
- nizek krvni tlak (hipotenzija), ki se pojavi, če ste dehidrirani (prevelika izguba vode v telesu) ali imate pomanjkanje soli zaradi diuretičnega zdravljenja (»tablet za odvajanje vode«), dieto z majhno vsebnostjo soli, drisko ali bruhate,
- zvišano raven kalija v krvi,
- sladkorno bolezen,
- zožitev aorte (aortna stenoza),
- bolečino v prsnem košu, ki je povezana s srcem in se pojavlja tudi med mirovanjem ali minimalnim naporom (nestabilna angina pektoris),
- srčni napad v preteklih štirih tednih.

Pred začetkom jemanja zdravila Twynsta se posvetujte z zdravnikom:
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
  - zaviralec ACE (npr. enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo,
  - aliskiren,
  Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi. Glejte tudi »Ne jemljite zdravila Twynsta«.
- če ste starejši in vam je treba povečati odmerek.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pri vas po jemanju zdravila Twynsta pojavijo bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje ali driska. O nadaljnjem zdravljenju bo odločil zdravnik. Ne prenehajte jemati zdravila Twynsta sami od sebe.

Če boste operirani ali boste prejeli anestezijo, morate vašemu zdravniku povedati, da jemljete zdravilo Twynsta.

Otroci in mladostniki
Zdravila Twynsta ne priporočamo pri otrocih in mladostnikih do 18. leta.

Druga zdravila in zdravilo Twynsta
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmerek teh zdravil ali uvesti druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morali katero od teh zdravil prenehati jemati. To velja zlasti za spodaj našteta zdravila:
- zdravila z litijem za zdravljenje nekaterih oblik depresije,
- zdravila, ki lahko zvišajo raven kalija v krvi, npr. nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij (nekatere »tablete za odvajanje vode«);
- blokatorji receptorjev angiotenzina II,

- zaviralci ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma »Ne jemljite zdravila Twynsta« in »Opozorila in previdnostni ukrepi«
- nesteroidna protivnetna zdravila (npr. acetilsalicilna kislina ali ibuprofen), heparin, imunosupresivi (npr. ciklosporin ali takrolimus) in antibiotik trimetoprim;
- rifampicin, eritromicin, klaritromicin (antibiotiki),
- šentjanževka,
- dantrolen (infuzija v primeru patoloških odstopanj v telesni temperaturi),
- zdravila, ki spreminjajo delovanje vašega imunskega sistema (npr. sirolimus, temsirolimus in everolimus),
- zdravila za zdravljenje okužbe s HIV ali AIDSa (npr. ritonavir) ali za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol),
- diltiazem (zdravilo za srce),
- simvastatin, za zdravljenje zvišanih ravni holesterola;
- digoksin.

Enako kot pri drugih zdravilih za znižanje krvnega tlaka se lahko učinek zdravila Twynsta zmanjša, če jemljete nesteroidna protivnetna zdravila (npr. acetilsalicilno kislino ali ibuprofen) ali kortikosteroide.

Zdravilo Twynsta lahko poveča učinek drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali zdravil, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. baklofen, amifostin, nevroleptiki ali antidepresivi).

Zdravilo Twynsta skupaj s hrano in pijačo
Stanje z nizkim krvnim tlakom lahko poslabša alkohol. Ta učinek lahko opazite kot omotico, ko vstajate.

Ko jemljete zdravilo Twynsta, ne smete piti grenivkinega soka ali jesti grenivke. Grenivka in grenivkin sok lahko pri nekaterih bolnikih povečata količino učinkovine amlodipina v krvi in okrepita učinek zdravila Twynsta na znižanje krvnega tlaka.

Nosečnost in dojenje
Nosečnost
Zdravniku morate povedati, če menite, da bi lahko bili noseči ali če načrtujete zanositev. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravilo Twynsta prenehate jemati, preden boste zanosili ali takoj ko boste vedeli, da ste noseči, in vam svetoval, da namesto zdravila Twynsta jemljete drugo zdravilo. Zdravila Twynsta v zgodnji nosečnosti ne priporočajo; ne smete pa ga jemati, ko boste noseči več kot 3 mesece, ker lahko po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje
Dokazano je, da se amlodipin v majhnih količinah izloča v materino mleko.
Povejte zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojiti. Zdravila Twynsta ne priporočajo materam, ki dojijo. Če boste želeli dojiti, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, zlasti če je vaš otrok novorojenček ali se je prezgodaj rodil.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Pri nekaterih ljudeh se lahko med zdravljenjem visokega krvnega tlaka pojavijo neželeni učinki, kot so omedlevica, zaspanost, omotica ali občutek vrtenja (vrtoglavica). Če opazite naštete neželene učinke, ne vozite ali upravljajte strojev.

Zdravilo Twynsta vsebuje sorbitol
To zdravilo vsebuje 168,64 mg sorbitola v eni tableti.

Zdravilo Twynsta vsebuje natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Twynsta

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Twynsta je ena tableta na dan. Tableto poskušajte vzeti vsak dan ob isti uri.
Tableto vzemite iz pretisnega omota, tik preden jo boste zaužili.

Zdravilo Twynsta lahko jemljete s hrano ali brez nje. Tablete morate vzeti z nekaj vode ali druge brezalkoholne pijače.

Če imate motnje jetrnega delovanja, običajni odmerek zdravila ne sme biti večji od ene tablete po 40 mg/5 mg ali ene tablete po 40 mg/10 mg na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Twynsta, kot bi smeli
Če pomotoma vzamete preveč tablet, morate nemudoma poklicati svojega zdravnika, farmacevta ali oddelek za nujno pomoč v najbližji bolnišnici. Posledica je lahko nizek krvni tlak ali hitro bitje srca. Poročali so tudi o počasnem bitju srca, omotici, zmanjšanem ledvičnem delovanju, tudi ledvični odpovedi, izrazito in dolgotrajno znižanem krvnem tlaku, tudi šoku in smrti.

V vaših pljučih se lahko nabere odvečna tekočina (pljučni edem), kar povzroči zasoplost, ki se lahko pojavi 24-48 ur po zaužitju odmerka.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Twynsta
Če ste odmerek zdravila pozabili vzeti, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nadaljujte z jemanjem kot običajno. Če en dan na tableto pozabite, vzemite naslednji dan običajen odmerek. **Ne** vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Twynsta
Pomembno je, da jemljete zdravilo Twynsta vsak dan, dokler vam zdravnik ne naroči drugače. Če menite, da je učinek zdravila Twynsta premočan ali prešibak, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo

Nemudoma morate obiskati zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Sepsa (pogosto poimenovana tudi »zastrupitev krvi«, je huda okužba vsega telesa z visoko temperaturo, ki povzroča občutek hude obolelosti), hitro otekanje kože in sluznice (angioedem); ti neželeni učinki so redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), toda zelo resni, zato morajo bolniki takoj prenehati z jemanjem zdravila in nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Brez zdravljenja so ti učinki lahko usodni za bolnika. Povečano pojavnost sepse so opazili samo pri telmisartanu, vendar je pri zdravilu Twynsta ne moremo izključiti.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
Omotica, otekanje gležnjev (edem).

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Zaspanost, migrena, glavobol, mravljinci ali neobčutljivost v dlaneh ali stopalih, občutek vrtenja (vrtoglavica), počasen srčni utrip, palpitacije (zaznavanje bitja srca), nizek krvni tlak (hipotenzija), omotica med vstajanjem (ortostatska hipotenzija), rdečica, kašelj, želodčna bolečina (trebušna bolečina), driska, siljenje na bruhanje (navzea), srbenje, bolečina v sklepih, mišični krči, mišična bolečina, nezmožnost erekcije, oslabelost, bolečina v prsih, utrujenost, oteklina (edem), zvišana raven jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)
Okužba sečnega mehurja, občutek žalosti (depresija), tesnoba, nespečnost, omedlevica, okvara živcev v dlaneh ali stopalih, zmanjšana občutljivost na dotik, motnje okušanja, tresavica, bruhanje, povečanje dlesni, nelagodje v trebuhu, suha usta, ekcem (kožno obolenje), pordela koža, izpuščaj, bolečina v hrbtu, bolečina v nogi, potreba po mokrenju ponoči, slabo počutje (bolehnost), povečana raven sečne kisline v krvi.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)
Napredujoče brazgotinjenje pljučnega tkiva (intersticijska pljučna bolezen [pretežno pljučnica intersticija in pljučnica s povečanim številom eozinofilcev]).

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri učinkovinah zdravila telmisartanu ali amlodipinu in se lahko pojavijo tudi pri zdravilu Twynsta:

Telmisartan
Pri bolnikih, ki so jemali samo telmisartan, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Okužbe sečil, okužbe zgornjih dihalnih poti (npr. bolečine v grlu, vnetje sinusov, prehlad), pomanjkanje rdečih krvničk (anemija), visoka raven kalija v krvi, zasoplost, napenjanje, povečano znojenje, ledvična okvara, tudi nenadna odpoved delovanja ledvic, zvišana raven kreatinina.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)
Povečanje števila nekaterih belih krvničk (eozinofilija), majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. izpuščaj, srbenje, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), nizka raven krvnega sladkorja (pri bolnikih s sladkorno boleznijo), motnje vida, hitro bitje srca, želodčne motnje, nenormalno jetrno delovanje, koprivnica (urtikarija), izpuščaj zaradi zdravila, vnetje kit, gripi podobna bolezen (npr. mišična bolečina, splošno slabo počutje), zmanjšana količina hemoglobina (krvne beljakovine), zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi, nizka raven natrija.
O večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih učinkov.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Intestinalni angioedem: po uporabi podobnih zdravil so poročali o oteklosti črevesja s simptomi, kot so bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in driska.

Amlodipin
Pri bolnikih, ki so jemali samo amlodipin, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
Spremenjeno iztrebljanje, driska, težavno izločanje blata, motnje vida, dvojni vid, otekanje gležnjev.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Spremembe razpoloženja, motnje vida, zvonjenje v ušesih, zasoplost, kihanje/izcedek iz nosu, izpadanje las, neobičajne modrice ali krvavitve (poškodba rdečih krvničk), razbarvanost kože, povečano znojenje, težave pri mokrenju, povečana potreba po mokrenju, zlasti ponoči; povečanje prsi pri moških, bolečina, povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)
Zmedenost.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)
Zmanjšano število belih krvničk (levkopenija), majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. izpuščaj, srbenje, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), prevelika količina sladkorja v krvi, posamični primeri nenadzorovanih sunkovitih kratkih gibov, srčni napad, nepravilno bitje srca, vnetje krvnih žil, vnetje trebušne slinavke, vnetje želodčne sluznice (gastritis), vnetje jeter, porumenela koža (zlatenica), zvišana raven jetrnih encimov z zlatenico, hitro otekanje kože in sluznic (angioedem), hude kožne reakcije, koprivnica (urtikarija), hude alergijske reakcije z nastajanjem mehurjev na koži in sluznicah (eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), povečana občutljivost kože za sončne žarke, povečana mišična napetost.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Hude alergijske reakcije z nastajanjem mehurjev na koži in sluznicah (toksična epidermalna nekroliza).

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Twynsta

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago. Tableto zdravila Twynsta vzemite iz pretisnega omota, tik preden jo boste zaužili.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Twynsta
- Učinkovini sta telmisartan in amlodipin.
  Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

- Druge sestavine zdravila so koloidni brezvodni silicijev dioksid, briljantno modro FCF (E133), črni železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), magnezijev stearat, koruzni škrob, meglumin, mikrokristalna celuloza, povidon K25, predgelirani škrob pripravljen iz koruznega škroba, natrijev hidroksid (glejte poglavje 2), sorbitol (E420) (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Twynsta in vsebina pakiranja
Tablete Twynsta po 40 mg/5 mg so modre in bele dvoslojne tablete ovalne oblike, dolžine približno 14 mm, z oznako A1 in znakom podjetja na belem sloju.

Zdravilo Twynsta je na voljo v škatlah po 14, 28, 56 ali 98 tablet v pretisnih omotih iz aluminija ali po 30 x 1, 90 x 1 tableta ali 360 (4 x 90 x 1) tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek iz aluminija.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Nemčija

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη 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 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
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 Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

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

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

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 28 00

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu/.

Navodilo za uporabo

Twynsta 40 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo
1. Kaj je zdravilo Twynsta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Twynsta
3. Kako jemati zdravilo Twynsta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Twynsta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Twynsta in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Twynsta vsebuje dve učinkovini, telmisartan in amlodipin. Obe učinkovini uravnavata visok krvni tlak:
- Telmisartan sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo »blokatorji receptorjev angiotenzina II«. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu, oži žile in tako povečuje krvni tlak. Telmisartan deluje tako, da zavira učinek angiotenzina II.
- Amlodipin sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo »zaviralci kalcijevih kanalčkov«. Amlodipin preprečuje prehajanje kalcija v stene krvnih žil, kar zaustavi oženje krvnih žil.

To pomeni, da obe učinkovini preprečujeta oženje krvnih žil. Žile se sprostijo in krvni tlak se zniža.

Zdravilo Twynsta je namenjeno zdravljenju visokega krvnega tlaka:
- pri odraslih bolnikih, katerim sam amlodipin ne zadošča za uravnavanje krvnega tlaka,
- pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo telmisartan in amlodipin ločeno in želijo jemati enaka odmerka v eni tableti.

Če visokega krvnega tlaka ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v različnih organih, zaradi česar se poveča nevarnost resnih dogodkov, kot so srčni infarkt, srčno popuščanje ali ledvična odpoved, možganska kap ali slepota. Visok krvni tlak običajno ne povzroča simptomov, dokler se ne razvijejo poškodbe. Krvni tlak je treba redno meriti in preverjati, ali je znotraj normalnih vrednosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Twynsta

Ne jemljite zdravila Twynsta
- če ste alergični na telmisartan ali amlodipin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste alergični na druga zdravila dihidropiridinskega tipa (vrsta zaviralcev kalcijevih kanalčkov);
- če ste noseči več kot 3 mesece. (Bolje je, da zdravila Twynsta tudi v zgodnji nosečnosti ne uporabljate – glejte poglavje Nosečnost);
- če imate hude težave z jetri ali zaporo žolča (težave z odtekanjem žolča iz jeter in žolčnika);

- če imate zoženo aortno srčno zaklopko (aortna stenoza) ali kardiogeni šok (stanje, ko vaše srce ne črpa dovolj krvi za oskrbovanje telesa);
- če imate po srčni kapi srčno popuščanje;
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in se zdravite z zdravilom za zniževanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Če imate katero od naštetih stanj, o tem obvestite zdravnika ali farmacevta, preden boste vzeli zdravilo Twynsta.

Opozorila in previdnostni ukrepi
Pred začetkom jemanja zdravila Twynsta se posvetujte z zdravnikom, če imate ali ste kadar koli v preteklosti imeli katero od naslednjih stanj ali bolezni:
- ledvično bolezen ali ledvični presadek,
- zožene krvne žile, ki vodijo do ene ali obeh ledvic (stenoza ledvične arterije),
- jetrno bolezen,
- težave s srcem,
- zvišano raven aldosterona (ki povzroči zadrževanje vode in soli v telesu ter neravnovesje različnih mineralov v krvi),
- nizek krvni tlak (hipotenzija), ki se pojavi, če ste dehidrirani (prevelika izguba vode v telesu) ali imate pomanjkanje soli zaradi diuretičnega zdravljenja (»tablet za odvajanje vode«), dieto z majhno vsebnostjo soli, drisko ali bruhate,
- zvišano raven kalija v krvi,
- sladkorno bolezen,
- zožitev aorte (aortna stenoza),
- bolečino v prsnem košu, ki je povezana s srcem in se pojavlja tudi med mirovanjem ali minimalnim naporom (nestabilna angina pektoris),
- srčni napad v preteklih štirih tednih.

Pred začetkom jemanja zdravila Twynsta se posvetujte z zdravnikom:
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
  - zaviralec ACE (npr. enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo,
  - aliskiren,
  Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi. Glejte tudi »Ne jemljite zdravila Twynsta«.
- če ste starejši in vam je treba povečati odmerek.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pri vas po jemanju zdravila Twynsta pojavijo bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje ali driska. O nadaljnjem zdravljenju bo odločil zdravnik. Ne prenehajte jemati zdravila Twynsta sami od sebe.

Če boste operirani ali boste prejeli anestezijo, morate vašemu zdravniku povedati, da jemljete zdravilo Twynsta.

Otroci in mladostniki
Zdravila Twynsta ne priporočamo pri otrocih in mladostnikih do 18. leta.

Druga zdravila in zdravilo Twynsta
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmerek teh zdravil ali uvesti druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morali katero od teh zdravil prenehati jemati. To velja zlasti za spodaj našteta zdravila:
- zdravila z litijem za zdravljenje nekaterih oblik depresije,
- zdravila, ki lahko zvišajo raven kalija v krvi, npr. nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij (nekatere »tablete za odvajanje vode«);
- blokatorji receptorjev angiotenzina II,

- zaviralci ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma »Ne jemljite zdravila Twynsta« in »Opozorila in previdnostni ukrepi«
- nesteroidna protivnetna zdravila (npr. acetilsalicilna kislina ali ibuprofen), heparin, imunosupresivi (npr. ciklosporin ali takrolimus) in antibiotik trimetoprim;
- rifampicin, eritromicin, klaritromicin (antibiotiki),
- šentjanževka,
- dantrolen (infuzija v primeru patoloških odstopanj v telesni temperaturi),
- zdravila, ki spreminjajo delovanje vašega imunskega sistema (npr. sirolimus, temsirolimus in everolimus),
- zdravila za zdravljenje okužbe s HIV ali AIDSa (npr. ritonavir) ali za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol),
- diltiazem (zdravilo za srce),
- simvastatin, za zdravljenje zvišanih ravni holesterola;
- digoksin.

Enako kot pri drugih zdravilih za znižanje krvnega tlaka se lahko učinek zdravila Twynsta zmanjša, če jemljete nesteroidna protivnetna zdravila (npr. acetilsalicilno kislino ali ibuprofen) ali kortikosteroide.

Zdravilo Twynsta lahko poveča učinek drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali zdravil, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. baklofen, amifostin, nevroleptiki ali antidepresivi).

Zdravilo Twynsta skupaj s hrano in pijačo
Stanje z nizkim krvnim tlakom lahko poslabša alkohol. Ta učinek lahko opazite kot omotico, ko vstajate.

Ko jemljete zdravilo Twynsta, ne smete piti grenivkinega soka ali jesti grenivke. Grenivka in grenivkin sok lahko pri nekaterih bolnikih povečata količino učinkovine amlodipina v krvi in okrepita učinek zdravila Twynsta na znižanje krvnega tlaka.

Nosečnost in dojenje
Nosečnost
Zdravniku morate povedati, če menite, da bi lahko bili noseči ali če načrtujete zanositev. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravilo Twynsta prenehate jemati, preden boste zanosili ali takoj ko boste vedeli, da ste noseči, in vam svetoval, da namesto zdravila Twynsta jemljete drugo zdravilo. Zdravila Twynsta v zgodnji nosečnosti ne priporočajo; ne smete pa ga jemati, ko boste noseči več kot 3 mesece, ker lahko po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje
Dokazano je, da se amlodipin v majhnih količinah izloča v materino mleko.
Povejte zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojiti. Zdravila Twynsta ne priporočajo materam, ki dojijo. Če boste želeli dojiti, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, zlasti če je vaš otrok novorojenček ali se je prezgodaj rodil.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Pri nekaterih ljudeh se lahko med zdravljenjem visokega krvnega tlaka pojavijo neželeni učinki, kot so omedlevica, zaspanost, omotica ali občutek vrtenja (vrtoglavica). Če opazite naštete neželene učinke, ne vozite ali upravljajte strojev.

Zdravilo Twynsta vsebuje sorbitol
To zdravilo vsebuje 168,64 mg sorbitola v eni tableti.

Zdravilo Twynsta vsebuje natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Twynsta

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Twynsta je ena tableta na dan. Tableto poskušajte vzeti vsak dan ob isti uri.
Tableto vzemite iz pretisnega omota, tik preden jo boste zaužili.

Zdravilo Twynsta lahko jemljete s hrano ali brez nje. Tablete morate vzeti z nekaj vode ali druge brezalkoholne pijače.

Če imate motnje jetrnega delovanja, običajni odmerek zdravila ne sme biti večji od ene tablete po 40 mg/5 mg ali ene tablete po 40 mg/10 mg na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Twynsta, kot bi smeli
Če pomotoma vzamete preveč tablet, morate nemudoma poklicati svojega zdravnika, farmacevta ali oddelek za nujno pomoč v najbližji bolnišnici. Posledica je lahko nizek krvni tlak ali hitro bitje srca. Poročali so tudi o počasnem bitju srca, omotici, zmanjšanem ledvičnem delovanju, tudi ledvični odpovedi, izrazito in dolgotrajno znižanem krvnem tlaku, tudi šoku in smrti.

V vaših pljučih se lahko nabere odvečna tekočina (pljučni edem), kar povzroči zasoplost, ki se lahko pojavi 24-48 ur po zaužitju odmerka.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Twynsta
Če ste odmerek zdravila pozabili vzeti, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nadaljujte z jemanjem kot običajno. Če en dan na tableto pozabite, vzemite naslednji dan običajen odmerek. **Ne** vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Twynsta
Pomembno je, da jemljete zdravilo Twynsta vsak dan, dokler vam zdravnik ne naroči drugače. Če menite, da je učinek zdravila Twynsta premočan ali prešibak, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo

Nemudoma morate obiskati zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Sepsa (pogosto poimenovana tudi »zastrupitev krvi«, je huda okužba vsega telesa z visoko temperaturo, ki povzroča občutek hude obolelosti), hitro otekanje kože in sluznice (angioedem); ti neželeni učinki so redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), toda zelo resni, zato morajo bolniki takoj prenehati z jemanjem zdravila in nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Brez zdravljenja so ti učinki lahko usodni za bolnika. Povečano pojavnost sepse so opazili samo pri telmisartanu, vendar je pri zdravilu Twynsta ne moremo izključiti.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
Omotica, otekanje gležnjev (edem).

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Zaspanost, migrena, glavobol, mravljinci ali neobčutljivost v dlaneh ali stopalih, občutek vrtenja (vrtoglavica), počasen srčni utrip, palpitacije (zaznavanje bitja srca), nizek krvni tlak (hipotenzija), omotica med vstajanjem (ortostatska hipotenzija), rdečica, kašelj, želodčna bolečina (trebušna bolečina), driska, siljenje na bruhanje (navzea), srbenje, bolečina v sklepih, mišični krči, mišična bolečina, nezmožnost erekcije, oslabelost, bolečina v prsih, utrujenost, oteklina (edem), zvišana raven jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)
Okužba sečnega mehurja, občutek žalosti (depresija), tesnoba, nespečnost, omedlevica, okvara živcev v dlaneh ali stopalih, zmanjšana občutljivost na dotik, motnje okušanja, tresavica, bruhanje, povečanje dlesni, nelagodje v trebuhu, suha usta, ekcem (kožno obolenje), pordela koža, izpuščaj, bolečina v hrbtu, bolečina v nogi, potreba po mokrenju ponoči, slabo počutje (bolehnost), povečana raven sečne kisline v krvi.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)
Napredujoče brazgotinjenje pljučnega tkiva (intersticijska pljučna bolezen [pretežno pljučnica intersticija in pljučnica s povečanim številom eozinofilcev]).

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri učinkovinah zdravila telmisartanu ali amlodipinu in se lahko pojavijo tudi pri zdravilu Twynsta:

Telmisartan
Pri bolnikih, ki so jemali samo telmisartan, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Okužbe sečil, okužbe zgornjih dihalnih poti (npr. bolečine v grlu, vnetje sinusov, prehlad), pomanjkanje rdečih krvničk (anemija), visoka raven kalija v krvi, zasoplost, napenjanje, povečano znojenje, ledvična okvara, tudi nenadna odpoved delovanja ledvic, zvišana raven kreatinina.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)
Povečanje števila nekaterih belih krvničk (eozinofilija), majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. izpuščaj, srbenje, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), nizka raven krvnega sladkorja (pri bolnikih s sladkorno boleznijo), motnje vida, hitro bitje srca, želodčne motnje, nenormalno jetrno delovanje, koprivnica (urtikarija), izpuščaj zaradi zdravila, vnetje kit, gripi podobna bolezen (npr. mišična bolečina, splošno slabo počutje), zmanjšana količina hemoglobina (krvne beljakovine), zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi, nizka raven natrija.
O večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih učinkov.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Intestinalni angioedem: po uporabi podobnih zdravil so poročali o oteklosti črevesja s simptomi, kot so bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in driska.

Amlodipin
Pri bolnikih, ki so jemali samo amlodipin, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
Spremenjeno iztrebljanje, driska, težavno izločanje blata, motnje vida, dvojni vid, otekanje gležnjev.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Spremembe razpoloženja, motnje vida, zvonjenje v ušesih, zasoplost, kihanje/izcedek iz nosu, izpadanje las, neobičajne modrice ali krvavitve (poškodba rdečih krvničk), razbarvanost kože, povečano znojenje, težave pri mokrenju, povečana potreba po mokrenju, zlasti ponoči; povečanje prsi pri moških, bolečina, povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)
Zmedenost.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)
Zmanjšano število belih krvničk (levkopenija), majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. izpuščaj, srbenje, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), prevelika količina sladkorja v krvi, posamični primeri nenadzorovanih sunkovitih kratkih gibov, srčni napad, nepravilno bitje srca, vnetje krvnih žil, vnetje trebušne slinavke, vnetje želodčne sluznice (gastritis), vnetje jeter, porumenela koža (zlatenica), zvišana raven jetrnih encimov z zlatenico, hitro otekanje kože in sluznic (angioedem), hude kožne reakcije, koprivnica (urtikarija), hude alergijske reakcije z nastajanjem mehurjev na koži in sluznicah (eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), povečana občutljivost kože za sončne žarke, povečana mišična napetost.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Hude alergijske reakcije z nastajanjem mehurjev na koži in sluznicah (toksična epidermalna nekroliza).

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Twynsta

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago. Tableto zdravila Twynsta vzemite iz pretisnega omota, tik preden jo boste zaužili.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Twynsta
- Učinkovini sta telmisartan in amlodipin.
  Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

- Druge sestavine zdravila so koloidni brezvodni silicijev dioksid, briljantno modro FCF (E133), črni železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), magnezijev stearat, koruzni škrob, meglumin, mikrokristalna celuloza, povidon K25, predgelirani škrob pripravljen iz koruznega škroba, natrijev hidroksid (glejte poglavje 2), sorbitol (E420) (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Twynsta in vsebina pakiranja
Tablete Twynsta po 40 mg/10 mg so modre in bele dvoslojne tablete ovalne oblike, dolžine približno 14 mm, z oznako A2 in znakom podjetja na belem sloju.

Zdravilo Twynsta je na voljo v škatlah po 14, 28, 56 ali 98 tablet v pretisnih omotih iz aluminija ali po 30 x 1, 90 x 1 tableta ali 360 (4 x 90 x 1) tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek iz aluminija.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Nemčija

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη 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 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
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 Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

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

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

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 28 00

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu/.

Navodilo za uporabo

Twynsta 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo
1. Kaj je zdravilo Twynsta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Twynsta
3. Kako jemati zdravilo Twynsta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Twynsta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Twynsta in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Twynsta vsebuje dve učinkovini, telmisartan in amlodipin. Obe učinkovini uravnavata visok krvni tlak:
- Telmisartan sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo »blokatorji receptorjev angiotenzina II«. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu, oži žile in tako povečuje krvni tlak. Telmisartan deluje tako, da zavira učinek angiotenzina II.
- Amlodipin sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo »zaviralci kalcijevih kanalčkov«. Amlodipin preprečuje prehajanje kalcija v stene krvnih žil, kar zaustavi oženje krvnih žil.

To pomeni, da obe učinkovini preprečujeta oženje krvnih žil. Žile se sprostijo in krvni tlak se zniža.

Zdravilo Twynsta je namenjeno zdravljenju visokega krvnega tlaka:
- pri odraslih bolnikih, katerim sam amlodipin ne zadošča za uravnavanje krvnega tlaka,
- pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo telmisartan in amlodipin ločeno in želijo jemati enaka odmerka v eni tableti.

Če visokega krvnega tlaka ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v različnih organih, zaradi česar se poveča nevarnost resnih dogodkov, kot so srčni infarkt, srčno popuščanje ali ledvična odpoved, možganska kap ali slepota. Visok krvni tlak običajno ne povzroča simptomov, dokler se ne razvijejo poškodbe. Krvni tlak je treba redno meriti in preverjati, ali je znotraj normalnih vrednosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Twynsta

Ne jemljite zdravila Twynsta
- če ste alergični na telmisartan ali amlodipin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste alergični na druga zdravila dihidropiridinskega tipa (vrsta zaviralcev kalcijevih kanalčkov);
- če ste noseči več kot 3 mesece. (Bolje je, da zdravila Twynsta tudi v zgodnji nosečnosti ne uporabljate – glejte poglavje Nosečnost);
- če imate hude težave z jetri ali zaporo žolča (težave z odtekanjem žolča iz jeter in žolčnika);

- če imate zoženo aortno srčno zaklopko (aortna stenoza) ali kardiogeni šok (stanje, ko vaše srce ne črpa dovolj krvi za oskrbovanje telesa);
- če imate po srčni kapi srčno popuščanje;
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in se zdravite z zdravilom za zniževanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Če imate katero od naštetih stanj, o tem obvestite zdravnika ali farmacevta, preden boste vzeli zdravilo Twynsta.

Opozorila in previdnostni ukrepi
Pred začetkom jemanja zdravila Twynsta se posvetujte z zdravnikom, če imate ali ste kadar koli v preteklosti imeli katero od naslednjih stanj ali bolezni:
- ledvično bolezen ali ledvični presadek,
- zožene krvne žile, ki vodijo do ene ali obeh ledvic (stenoza ledvične arterije),
- jetrno bolezen,
- težave s srcem,
- zvišano raven aldosterona (ki povzroči zadrževanje vode in soli v telesu ter neravnovesje različnih mineralov v krvi),
- nizek krvni tlak (hipotenzija), ki se pojavi, če ste dehidrirani (prevelika izguba vode v telesu) ali imate pomanjkanje soli zaradi diuretičnega zdravljenja (»tablet za odvajanje vode«), dieto z majhno vsebnostjo soli, drisko ali bruhate,
- zvišano raven kalija v krvi,
- sladkorno bolezen,
- zožitev aorte (aortna stenoza),
- bolečino v prsnem košu, ki je povezana s srcem in se pojavlja tudi med mirovanjem ali minimalnim naporom (nestabilna angina pektoris),
- srčni napad v preteklih štirih tednih.

Pred začetkom jemanja zdravila Twynsta se posvetujte z zdravnikom:
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
  - zaviralec ACE (npr. enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo,
  - aliskiren,
  Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi. Glejte tudi »Ne jemljite zdravila Twynsta«.
- če ste starejši in vam je treba povečati odmerek.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pri vas po jemanju zdravila Twynsta pojavijo bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje ali driska. O nadaljnjem zdravljenju bo odločil zdravnik. Ne prenehajte jemati zdravila Twynsta sami od sebe.

Če boste operirani ali boste prejeli anestezijo, morate vašemu zdravniku povedati, da jemljete zdravilo Twynsta.

Otroci in mladostniki
Zdravila Twynsta ne priporočamo pri otrocih in mladostnikih do 18. leta.

Druga zdravila in zdravilo Twynsta
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmerek teh zdravil ali uvesti druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morali katero od teh zdravil prenehati jemati. To velja zlasti za spodaj našteta zdravila:
- zdravila z litijem za zdravljenje nekaterih oblik depresije,
- zdravila, ki lahko zvišajo raven kalija v krvi, npr. nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij (nekatere »tablete za odvajanje vode«);
- blokatorji receptorjev angiotenzina II,

- zaviralci ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma »Ne jemljite zdravila Twynsta« in »Opozorila in previdnostni ukrepi«
- nesteroidna protivnetna zdravila (npr. acetilsalicilna kislina ali ibuprofen), heparin, imunosupresivi (npr. ciklosporin ali takrolimus) in antibiotik trimetoprim;
- rifampicin, eritromicin, klaritromicin (antibiotiki),
- šentjanževka,
- dantrolen (infuzija v primeru patoloških odstopanj v telesni temperaturi),
- zdravila, ki spreminjajo delovanje vašega imunskega sistema (npr. sirolimus, temsirolimus in everolimus),
- zdravila za zdravljenje okužbe s HIV ali AIDSa (npr. ritonavir) ali za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol),
- diltiazem (zdravilo za srce),
- simvastatin, za zdravljenje zvišanih ravni holesterola;
- digoksin.

Enako kot pri drugih zdravilih za znižanje krvnega tlaka se lahko učinek zdravila Twynsta zmanjša, če jemljete nesteroidna protivnetna zdravila (npr. acetilsalicilno kislino ali ibuprofen) ali kortikosteroide.

Zdravilo Twynsta lahko poveča učinek drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali zdravil, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. baklofen, amifostin, nevroleptiki ali antidepresivi).

Zdravilo Twynsta skupaj s hrano in pijačo
Stanje z nizkim krvnim tlakom lahko poslabša alkohol. Ta učinek lahko opazite kot omotico, ko vstajate.

Ko jemljete zdravilo Twynsta, ne smete piti grenivkinega soka ali jesti grenivke. Grenivka in grenivkin sok lahko pri nekaterih bolnikih povečata količino učinkovine amlodipina v krvi in okrepita učinek zdravila Twynsta na znižanje krvnega tlaka.

Nosečnost in dojenje
Nosečnost
Zdravniku morate povedati, če menite, da bi lahko bili noseči ali če načrtujete zanositev. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravilo Twynsta prenehate jemati, preden boste zanosili ali takoj ko boste vedeli, da ste noseči, in vam svetoval, da namesto zdravila Twynsta jemljete drugo zdravilo. Zdravila Twynsta v zgodnji nosečnosti ne priporočajo; ne smete pa ga jemati, ko boste noseči več kot 3 mesece, ker lahko po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje
Dokazano je, da se amlodipin v majhnih količinah izloča v materino mleko.
Povejte zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojiti. Zdravila Twynsta ne priporočajo materam, ki dojijo. Če boste želeli dojiti, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, zlasti če je vaš otrok novorojenček ali se je prezgodaj rodil.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Pri nekaterih ljudeh se lahko med zdravljenjem visokega krvnega tlaka pojavijo neželeni učinki, kot so omedlevica, zaspanost, omotica ali občutek vrtenja (vrtoglavica). Če opazite naštete neželene učinke, ne vozite ali upravljajte strojev.

Zdravilo Twynsta vsebuje sorbitol
To zdravilo vsebuje 337,28 mg sorbitola v eni tableti.

Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete ali dobite to zdravilo.

Zdravilo Twynsta vsebuje natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Twynsta

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Twynsta je ena tableta na dan. Tableto poskušajte vzeti vsak dan ob isti uri.
Tableto vzemite iz pretisnega omota, tik preden jo boste zaužili.

Zdravilo Twynsta lahko jemljete s hrano ali brez nje. Tablete morate vzeti z nekaj vode ali druge brezalkoholne pijače.

Če imate motnje jetrnega delovanja, običajni odmerek zdravila ne sme biti večji od ene tablete po 40 mg/5 mg ali ene tablete po 40 mg/10 mg na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Twynsta, kot bi smeli
Če pomotoma vzamete preveč tablet, morate nemudoma poklicati svojega zdravnika, farmacevta ali oddelek za nujno pomoč v najbližji bolnišnici. Posledica je lahko nizek krvni tlak ali hitro bitje srca. Poročali so tudi o počasnem bitju srca, omotici, zmanjšanem ledvičnem delovanju, tudi ledvični odpovedi, izrazito in dolgotrajno znižanem krvnem tlaku, tudi šoku in smrti.

V vaših pljučih se lahko nabere odvečna tekočina (pljučni edem), kar povzroči zasoplost, ki se lahko pojavi 24-48 ur po zaužitju odmerka.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Twynsta
Če ste odmerek zdravila pozabili vzeti, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nadaljujte z jemanjem kot običajno. Če en dan na tableto pozabite, vzemite naslednji dan običajen odmerek. **Ne** vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Twynsta
Pomembno je, da jemljete zdravilo Twynsta vsak dan, dokler vam zdravnik ne naroči drugače. Če menite, da je učinek zdravila Twynsta premočan ali prešibak, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo

Nemudoma morate obiskati zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Sepsa (pogosto poimenovana tudi »zastrupitev krvi«, je huda okužba vsega telesa z visoko temperaturo, ki povzroča občutek hude obolelosti), hitro otekanje kože in sluznice (angioedem); ti neželeni učinki so redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), toda zelo resni, zato morajo bolniki takoj prenehati z jemanjem zdravila in nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Brez zdravljenja so ti učinki lahko usodni za bolnika. Povečano pojavnost sepse so opazili samo pri telmisartanu, vendar je pri zdravilu Twynsta ne moremo izključiti.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
Omotica, otekanje gležnjev (edem).

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Zaspanost, migrena, glavobol, mravljinci ali neobčutljivost v dlaneh ali stopalih, občutek vrtenja (vrtoglavica), počasen srčni utrip, palpitacije (zaznavanje bitja srca), nizek krvni tlak (hipotenzija), omotica med vstajanjem (ortostatska hipotenzija), rdečica, kašelj, želodčna bolečina (trebušna bolečina), driska, siljenje na bruhanje (navzea), srbenje, bolečina v sklepih, mišični krči, mišična bolečina, nezmožnost erekcije, oslabelost, bolečina v prsih, utrujenost, oteklina (edem), zvišana raven jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)
Okužba sečnega mehurja, občutek žalosti (depresija), tesnoba, nespečnost, omedlevica, okvara živcev v dlaneh ali stopalih, zmanjšana občutljivost na dotik, motnje okušanja, tresavica, bruhanje, povečanje dlesni, nelagodje v trebuhu, suha usta, ekcem (kožno obolenje), pordela koža, izpuščaj, bolečina v hrbtu, bolečina v nogi, potreba po mokrenju ponoči, slabo počutje (bolehnost), povečana raven sečne kisline v krvi.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)
Napredujoče brazgotinjenje pljučnega tkiva (intersticijska pljučna bolezen [pretežno pljučnica intersticija in pljučnica s povečanim številom eozinofilcev]).

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri učinkovinah zdravila telmisartanu ali amlodipinu in se lahko pojavijo tudi pri zdravilu Twynsta:

Telmisartan
Pri bolnikih, ki so jemali samo telmisartan, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Okužbe sečil, okužbe zgornjih dihalnih poti (npr. bolečine v grlu, vnetje sinusov, prehlad), pomanjkanje rdečih krvničk (anemija), visoka raven kalija v krvi, zasoplost, napenjanje, povečano znojenje, ledvična okvara, tudi nenadna odpoved delovanja ledvic, zvišana raven kreatinina.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)
Povečanje števila nekaterih belih krvničk (eozinofilija), majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. izpuščaj, srbenje, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), nizka raven krvnega sladkorja (pri bolnikih s sladkorno boleznijo), motnje vida, hitro bitje srca, želodčne motnje, nenormalno jetrno delovanje, koprivnica (urtikarija), izpuščaj zaradi zdravila, vnetje kit, gripi podobna bolezen (npr. mišična bolečina, splošno slabo počutje), zmanjšana količina hemoglobina (krvne beljakovine), zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi, nizka raven natrija.
O večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih učinkov.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Intestinalni angioedem: po uporabi podobnih zdravil so poročali o oteklosti črevesja s simptomi, kot so bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in driska.

Amlodipin
Pri bolnikih, ki so jemali samo amlodipin, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
Spremenjeno iztrebljanje, driska, težavno izločanje blata, motnje vida, dvojni vid, otekanje gležnjev.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Spremembe razpoloženja, motnje vida, zvonjenje v ušesih, zasoplost, kihanje/izcedek iz nosu, izpadanje las, neobičajne modrice ali krvavitve (poškodba rdečih krvniček), razbarvanost kože, povečano znojenje, težave pri mokrenju, povečana potreba po mokrenju, zlasti ponoči; povečanje prsi pri moških, bolečina, povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)
Zmedenost.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)
Zmanjšano število belih krvniček (levkopenija), majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. izpuščaj, srbenje, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), prevelika količina sladkorja v krvi, posamični primeri nenadzorovanih sunkovitih kratkih gibov, srčni napad, nepravilno bitje srca, vnetje krvnih žil, vnetje trebušne slinavke, vnetje želodčne sluznice (gastritis), vnetje jeter, porumenela koža (zlatenica), zvišana raven jetrnih encimov z zlatenico, hitro otekanje kože in sluznic (angioedem), hude kožne reakcije, koprivnica (urtikarija), hude alergijske reakcije z nastajanjem mehurjev na koži in sluznicah (eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), povečana občutljivost kože za sončne žarke, povečana mišična napetost.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Hude alergijske reakcije z nastajanjem mehurjev na koži in sluznicah (toksična epidermalna nekroliza).

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Twynsta

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago. Tableto zdravila Twynsta vzemite iz pretisnega omota, tik preden jo boste zaužili.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Twynsta

- Učinkovini sta telmisartan in amlodipin.
  Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

- Druge sestavine zdravila so koloidni brezvodni silicijev dioksid, briljantno modro FCF (E133), črni železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), magnezijev stearat, koruzni škrob, meglumin, mikrokristalna celuloza, povidon K25, predgelirani škrob pripravljen iz koruznega škroba, natrijev hidroksid (glejte poglavje 2), sorbitol (E420) (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Twynsta in vsebina pakiranja
Tablete Twynsta po 80 mg/5 mg so modre in bele dvoslojne tablete ovalne oblike, dolžine približno 16 mm, z oznako A3 in znakom podjetja na belem sloju.

Zdravilo Twynsta je na voljo v škatlah po 14, 28, 56 ali 98 tablet v pretisnih omotih iz aluminija ali po 30 x 1, 90 x 1 tableta ali 360 (4 x 90 x 1) tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek iz aluminija.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Nemčija

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη 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 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
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 Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

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

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

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 28 00

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu/.

Navodilo za uporabo

Twynsta 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Twynsta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Twynsta
3. Kako jemati zdravilo Twynsta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Twynsta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Twynsta in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Twynsta vsebuje dve učinkovini, telmisartan in amlodipin. Obe učinkovini uravnavata visok krvni tlak:
- Telmisartan sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo »blokatorji receptorjev angiotenzina II«. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu, oži žile in tako povečuje krvni tlak. Telmisartan deluje tako, da zavira učinek angiotenzina II.
- Amlodipin sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo »zaviralci kalcijevih kanalčkov«. Amlodipin preprečuje prehajanje kalcija v stene krvnih žil, kar zaustavi oženje krvnih žil.

To pomeni, da obe učinkovini preprečujeta oženje krvnih žil. Žile se sprostijo in krvni tlak se zniža.

Zdravilo Twynsta je namenjeno zdravljenju visokega krvnega tlaka:
- pri odraslih bolnikih, katerim sam amlodipin ne zadošča za uravnavanje krvnega tlaka,
- pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo telmisartan in amlodipin ločeno in želijo jemati enaka odmerka v eni tableti.

Če visokega krvnega tlaka ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v različnih organih, zaradi česar se poveča nevarnost resnih dogodkov, kot so srčni infarkt, srčno popuščanje ali ledvična odpoved, možganska kap ali slepota. Visok krvni tlak običajno ne povzroča simptomov, dokler se ne razvijejo poškodbe. Krvni tlak je treba redno meriti in preverjati, ali je znotraj normalnih vrednosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Twynsta

Ne jemljite zdravila Twynsta
- če ste alergični na telmisartan ali amlodipin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste alergični na druga zdravila dihidropiridinskega tipa (vrsta zaviralcev kalcijevih kanalčkov);
- če ste noseči več kot 3 mesece. (Bolje je, da zdravila Twynsta tudi v zgodnji nosečnosti ne uporabljate – glejte poglavje Nosečnost);
- če imate hude težave z jetri ali zaporo žolča (težave z odtekanjem žolča iz jeter in žolčnika);

- če imate zoženo aortno srčno zaklopko (aortna stenoza) ali kardiogeni šok (stanje, ko vaše srce ne črpa dovolj krvi za oskrbovanje telesa);
- če imate po srčni kapi srčno popuščanje;
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in se zdravite z zdravilom za zniževanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Če imate katero od naštetih stanj, o tem obvestite zdravnika ali farmacevta, preden boste vzeli zdravilo Twynsta.

Opozorila in previdnostni ukrepi
Pred začetkom jemanja zdravila Twynsta se posvetujte z zdravnikom, če imate ali ste kadar koli v preteklosti imeli katero od naslednjih stanj ali bolezni:
- ledvično bolezen ali ledvični presadek,
- zožene krvne žile, ki vodijo do ene ali obeh ledvic (stenoza ledvične arterije),
- jetrno bolezen,
- težave s srcem,
- zvišano raven aldosterona (ki povzroči zadrževanje vode in soli v telesu ter neravnovesje različnih mineralov v krvi),
- nizek krvni tlak (hipotenzija), ki se pojavi, če ste dehidrirani (prevelika izguba vode v telesu) ali imate pomanjkanje soli zaradi diuretičnega zdravljenja (»tablet za odvajanje vode«), dieto z majhno vsebnostjo soli, drisko ali bruhate,
- zvišano raven kalija v krvi,
- sladkorno bolezen,
- zožitev aorte (aortna stenoza),
- bolečino v prsnem košu, ki je povezana s srcem in se pojavlja tudi med mirovanjem ali minimalnim naporom (nestabilna angina pektoris),
- srčni napad v preteklih štirih tednih.

Pred začetkom jemanja zdravila Twynsta se posvetujte z zdravnikom:
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
  - zaviralec ACE (npr. enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo,
  - aliskiren,
  Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi. Glejte tudi »Ne jemljite zdravila Twynsta«.
- če ste starejši in vam je treba povečati odmerek.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pri vas po jemanju zdravila Twynsta pojavijo bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje ali driska. O nadaljnjem zdravljenju bo odločil zdravnik. Ne prenehajte jemati zdravila Twynsta sami od sebe.

Če boste operirani ali boste prejeli anestezijo, morate vašemu zdravniku povedati, da jemljete zdravilo Twynsta.

Otroci in mladostniki
Zdravila Twynsta ne priporočamo pri otrocih in mladostnikih do 18. leta.

Druga zdravila in zdravilo Twynsta
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmerek teh zdravil ali uvesti druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morali katero od teh zdravil prenehati jemati. To velja zlasti za spodaj našteta zdravila:
- zdravila z litijem za zdravljenje nekaterih oblik depresije,
- zdravila, ki lahko zvišajo raven kalija v krvi, npr. nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij (nekatere »tablete za odvajanje vode«);
- blokatorji receptorjev angiotenzina II,

- zaviralci ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma »Ne jemljite zdravila Twynsta« in »Opozorila in previdnostni ukrepi«
- nesteroidna protivnetna zdravila (npr. acetilsalicilna kislina ali ibuprofen), heparin, imunosupresivi (npr. ciklosporin ali takrolimus) in antibiotik trimetoprim;
- rifampicin, eritromicin, klaritromicin (antibiotiki),
- šentjanževka,
- dantrolen (infuzija v primeru patoloških odstopanj v telesni temperaturi),
- zdravila, ki spreminjajo delovanje vašega imunskega sistema (npr. sirolimus, temsirolimus in everolimus),
- zdravila za zdravljenje okužbe s HIV ali AIDSa (npr. ritonavir) ali za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol),
- diltiazem (zdravilo za srce),
- simvastatin, za zdravljenje zvišanih ravni holesterola;
- digoksin.

Enako kot pri drugih zdravilih za znižanje krvnega tlaka se lahko učinek zdravila Twynsta zmanjša, če jemljete nesteroidna protivnetna zdravila (npr. acetilsalicilno kislino ali ibuprofen) ali kortikosteroide.

Zdravilo Twynsta lahko poveča učinek drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali zdravil, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. baklofen, amifostin, nevroleptiki ali antidepresivi).

Zdravilo Twynsta skupaj s hrano in pijačo
Stanje z nizkim krvnim tlakom lahko poslabša alkohol. Ta učinek lahko opazite kot omotico, ko vstajate.

Ko jemljete zdravilo Twynsta, ne smete piti grenivkinega soka ali jesti grenivke. Grenivka in grenivkin sok lahko pri nekaterih bolnikih povečata količino učinkovine amlodipina v krvi in okrepita učinek zdravila Twynsta na znižanje krvnega tlaka.

Nosečnost in dojenje
Nosečnost
Zdravniku morate povedati, če menite, da bi lahko bili noseči ali če načrtujete zanositev. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravilo Twynsta prenehate jemati, preden boste zanosili ali takoj ko boste vedeli, da ste noseči, in vam svetoval, da namesto zdravila Twynsta jemljete drugo zdravilo. Zdravila Twynsta v zgodnji nosečnosti ne priporočajo; ne smete pa ga jemati, ko boste noseči več kot 3 mesece, ker lahko po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje
Dokazano je, da se amlodipin v majhnih količinah izloča v materino mleko.
Povejte zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojiti. Zdravila Twynsta ne priporočajo materam, ki dojijo. Če boste želeli dojiti, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, zlasti če je vaš otrok novorojenček ali se je prezgodaj rodil.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Pri nekaterih ljudeh se lahko med zdravljenjem visokega krvnega tlaka pojavijo neželeni učinki, kot so omedlevica, zaspanost, omotica ali občutek vrtenja (vrtoglavica). Če opazite naštete neželene učinke, ne vozite ali upravljajte strojev.

Zdravilo Twynsta vsebuje sorbitol
To zdravilo vsebuje 337,28 mg sorbitola v eni tableti.

Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete ali dobite to zdravilo.

Zdravilo Twynsta vsebuje natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Twynsta

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Twynsta je ena tableta na dan. Tableto poskušajte vzeti vsak dan ob isti uri.
Tableto vzemite iz pretisnega omota, tik preden jo boste zaužili.

Zdravilo Twynsta lahko jemljete s hrano ali brez nje. Tablete morate vzeti z nekaj vode ali druge brezalkoholne pijače.

Če imate motnje jetrnega delovanja, običajni odmerek zdravila ne sme biti večji od ene tablete po 40 mg/5 mg ali ene tablete po 40 mg/10 mg na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Twynsta, kot bi smeli
Če pomotoma vzamete preveč tablet, morate nemudoma poklicati svojega zdravnika, farmacevta ali oddelek za nujno pomoč v najbližji bolnišnici. Posledica je lahko nizek krvni tlak ali hitro bitje srca. Poročali so tudi o počasnem bitju srca, omotici, zmanjšanem ledvičnem delovanju, tudi ledvični odpovedi, izrazito in dolgotrajno znižanem krvnem tlaku, tudi šoku in smrti.

V vaših pljučih se lahko nabere odvečna tekočina (pljučni edem), kar povzroči zasoplost, ki se lahko pojavi 24-48 ur po zaužitju odmerka.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Twynsta
Če ste odmerek zdravila pozabili vzeti, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nadaljujte z jemanjem kot običajno. Če en dan na tableto pozabite, vzemite naslednji dan običajen odmerek. **Ne** vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Twynsta
Pomembno je, da jemljete zdravilo Twynsta vsak dan, dokler vam zdravnik ne naroči drugače. Če menite, da je učinek zdravila Twynsta premočan ali prešibak, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo

Nemudoma morate obiskati zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Sepsa (pogosto poimenovana tudi »zastrupitev krvi«, je huda okužba vsega telesa z visoko temperaturo, ki povzroča občutek hude obolelosti), hitro otekanje kože in sluznice (angioedem); ti neželeni učinki so redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), toda zelo resni, zato morajo bolniki takoj prenehati z jemanjem zdravila in nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Brez zdravljenja so ti učinki lahko usodni za bolnika. Povečano pojavnost sepse so opazili samo pri telmisartanu, vendar je pri zdravilu Twynsta ne moremo izključiti.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
Omotica, otekanje gležnjev (edem).

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Zaspanost, migrena, glavobol, mravljinci ali neobčutljivost v dlaneh ali stopalih, občutek vrtenja (vrtoglavica), počasen srčni utrip, palpitacije (zaznavanje bitja srca), nizek krvni tlak (hipotenzija), omotica med vstajanjem (ortostatska hipotenzija), rdečica, kašelj, želodčna bolečina (trebušna bolečina), driska, siljenje na bruhanje (navzea), srbenje, bolečina v sklepih, mišični krči, mišična bolečina, nezmožnost erekcije, oslabelost, bolečina v prsih, utrujenost, oteklina (edem), zvišana raven jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)
Okužba sečnega mehurja, občutek žalosti (depresija), tesnoba, nespečnost, omedlevica, okvara živcev v dlaneh ali stopalih, zmanjšana občutljivost na dotik, motnje okušanja, tresavica, bruhanje, povečanje dlesni, nelagodje v trebuhu, suha usta, ekcem (kožno obolenje), pordela koža, izpuščaj, bolečina v hrbtu, bolečina v nogi, potreba po mokrenju ponoči, slabo počutje (bolehnost), povečana raven sečne kisline v krvi.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)
Napredujoče brazgotinjenje pljučnega tkiva (intersticijska pljučna bolezen [pretežno pljučnica intersticija in pljučnica s povečanim številom eozinofilcev]).

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri učinkovinah zdravila telmisartanu ali amlodipinu in se lahko pojavijo tudi pri zdravilu Twynsta:

Telmisartan
Pri bolnikih, ki so jemali samo telmisartan, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Okužbe sečil, okužbe zgornjih dihalnih poti (npr. bolečine v grlu, vnetje sinusov, prehlad), pomanjkanje rdečih krvničk (anemija), visoka raven kalija v krvi, zasoplost, napenjanje, povečano znojenje, ledvična okvara, tudi nenadna odpoved delovanja ledvic, zvišana raven kreatinina.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)
Povečanje števila nekaterih belih krvničk (eozinofilija), majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. izpuščaj, srbenje, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), nizka raven krvnega sladkorja (pri bolnikih s sladkorno boleznijo), motnje vida, hitro bitje srca, želodčne motnje, nenormalno jetrno delovanje, koprivnica (urtikarija), izpuščaj zaradi zdravila, vnetje kit, gripi podobna bolezen (npr. mišična bolečina, splošno slabo počutje), zmanjšana količina hemoglobina (krvne beljakovine), zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi, nizka raven natrija.
O večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih učinkov.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Intestinalni angioedem: po uporabi podobnih zdravil so poročali o oteklosti črevesja s simptomi, kot so bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in driska.

Amlodipin
Pri bolnikih, ki so jemali samo amlodipin, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
Spremenjeno iztrebljanje, driska, težavno izločanje blata, motnje vida, dvojni vid, otekanje gležnjev.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Spremembe razpoloženja, motnje vida, zvonjenje v ušesih, zasoplost, kihanje/izcedek iz nosu, izpadanje las, neobičajne modrice ali krvavitve (poškodba rdečih krvniček), razbarvanost kože, povečano znojenje, težave pri mokrenju, povečana potreba po mokrenju, zlasti ponoči; povečanje prsi pri moških, bolečina, povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)
Zmedenost.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)
Zmanjšano število belih krvniček (levkopenija), majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. izpuščaj, srbenje, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), prevelika količina sladkorja v krvi, posamični primeri nenadzorovanih sunkovitih kratkih gibov, srčni napad, nepravilno bitje srca, vnetje krvnih žil, vnetje trebušne slinavke, vnetje želodčne sluznice (gastritis), vnetje jeter, porumenela koža (zlatenica), zvišana raven jetrnih encimov z zlatenico, hitro otekanje kože in sluznic (angioedem), hude kožne reakcije, koprivnica (urtikarija), hude alergijske reakcije z nastajanjem mehurjev na koži in sluznicah (eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), povečana občutljivost kože za sončne žarke, povečana mišična napetost.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Hude alergijske reakcije z nastajanjem mehurjev na koži in sluznicah (toksična epidermalna nekroliza).

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Twynsta

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago. Tableto zdravila Twynsta vzemite iz pretisnega omota, tik preden jo boste zaužili.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Twynsta

- Učinkovini sta telmisartan in amlodipin.
  Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

- Druge sestavine zdravila so koloidni brezvodni silicijev dioksid, briljantno modro FCF (E133), črni železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), magnezijev stearat, koruzni škrob, meglumin, mikrokristalna celuloza, povidon K25, predgelirani škrob pripravljen iz koruznega škroba, natrijev hidroksid (glejte poglavje 2), sorbitol (E420) (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Twynsta in vsebina pakiranja
Tablete Twynsta po 80 mg/10 mg so modre in bele dvoslojne tablete ovalne oblike, dolžine približno 16 mm, z oznako A4 in znakom podjetja na belem sloju.

Zdravilo Twynsta je na voljo v škatlah po 14, 28, 56 ali 98 tablet v pretisnih omotih iz aluminija ali po 30 x 1, 90 x 1 tableta ali 360 (4 x 90 x 1) tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek iz aluminija.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Nemčija

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη 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 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
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 Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

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

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

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 28 00

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu/.