

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Twynsta 40 mg/5 mg таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан (telmisartan) и 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 168,64 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Двуслойни таблетки в синьо и бяло, с елипсоидна форма и дължина приблизително 14 mm, гравирани с продуктов код A1 и логото на компанията върху белия слой.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни:

Допълваща терапия

Twynsta 40 mg/5 mg е показан при възрастни, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при лечение с амлодипин 5 mg, приложен самостоятелно.

Заместителна терапия

Възрастни пациенти, които приемат телмисартан и амлодипин под формата на отделни таблетки, могат вместо това да приемат таблетки Twynsta, съдържащи същите компоненти със същите дози.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза на този лекарствен продукт е една таблетка дневно.

Максималната препоръчителна доза е една таблетка 80 mg телмисартан/10 mg амлодипин дневно. Този лекарствен продукт е показан за дългосрочно лечение.

Приемането на амлодипин заедно с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти ефектът на понижаване на кръвното налягане може да се засили, в резултат на повишаване на бионаличността (вж. точка 4.5).

Допълваща терапия

Twynsta 40 mg/5 mg таблетки може да се прилага при пациенти, чието кръвното налягане не е адекватно контролирано с амлодипин 5 mg, приложен самостоятелно.

Препоръчва се отделно титриране на дозите на двата компонента (т.е. амлодипин и телмисартан) преди преминаване към фиксираната дозова комбинация. Когато е уместно от клинична гледна точка, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към фиксираната дозова комбинация.

Пациентите, лекувани с 10 mg амлодипин, при които възникват дозозависими нежелани реакции, като оток, могат да преминат на терапия с Twynsta 40 mg/5 mg веднъж дневно, намалявайки дозата амлодипин, без така да се намалява очакваният антихипертензивен отговор.

#### Заместителна терапия

Пациентите, които приемат телмисартан и амлодипин под формата на отделни таблетки, могат вместо това веднъж дневно да приемат таблетки Twynsta, съдържащи същите компоненти със същите дози в една таблетка.

#### Старческа възраст (>65 години)

При пациенти в старческа възраст не е необходимо коригиране на дозата. Има малко информация за прилагането при много възрастни пациенти.

При пациенти в старческа възраст се препоръчват обичайните схеми на прилагане на амлодипин, но при увеличаване на дозата трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. точка 4.4).

#### Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при тези на хемодиализа е ограничен. При тази група пациенти се препоръчва употребата на телмисартан/амлодипин да става с повишено внимание, тъй като амлодипин и телмисартан не се диализират (вж. също точка 4.4). Не се изисква коригиране на дозировката при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане.

#### Чернодробно увреждане

Twynsta е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, телмисартан/амлодипин трябва да се прилага с внимание. За телмисартан дозировката не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на телмисартан/амлодипин при деца под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Twynsta може да се приема със или без храна. Препоръчва се приемането на Twynsta с малко количество течност.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Жлъчни обструктивни нарушения и тежко чернодробно увреждане
- Шок (включително кардиогенен шок)
- Обструкция на изходящия тракт на лявата камера (например високостепенна аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда

Съпътстващата употреба на телмисартан/амлодипин с алискирен-съдържащи лекарствени продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Бременност

По време на бременност не трябва да се започва терапия с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Освен когато продължаването на терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти се смята за наложително, пациентките, планиращи да забременеят, трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. След установяване на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде преустановено незабавно, и, по възможност, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

##### Чернодробно увреждане

Телмисартан се елиминира почти изцяло чрез жлъчката. При пациентите с обструктивни жлъчни заболявания или чернодробна недостатъчност може да се очаква понижен клирънс. Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция, като не са установени препоръки за дозата. По тази причина лечението с амлодипин трябва да започне с доза в долния край на дозовия интервал и да се подхожда с повишено внимание както при започване на лечението, така и при увеличаване на дозата.

Ето защо при тези пациенти телмисартан/амлодипин трябва да се прилага с повишено внимание.

##### Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречна артерия или стеноза на артерия на единствен функциониращ бъбрек, са лекувани с лекарствени продукти, които засягат ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречно увреждане.

##### Бъбречно увреждане и трансплантация на бъбрек

Когато телмисартан/амлодипин се използва за лечение на пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинин. Няма опит относно приложението на телмисартан/амлодипин при пациенти със скорошна трансплантация на бъбрек. Телмисартан и амлодипин не се диализират.

##### Вътресъдова хиповолемия

При пациенти с хиповолемия и/или изчерпване на натрия, например поради интензивна диуретична терапия, намален прием на соли поради диета, диария или повръщане, може да възникне симптоматична хипотония, особено след първата доза. Такива състояния трябва да бъдат преодолени преди приложението на телмисартан. В случай на хипотония вследствие на лечение с телмисартан/амлодипин, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и, ако е необходимо, да му бъде направено интравенозно вливане на нормален физиологичен разтвор. След стабилизиране на кръвното налягане лечението може да бъде продължено.

##### Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери не трябва да се използват съпътстващо при пациенти с диабетна нефропатия.

#### Други състояния със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациентите, чиито съдов тонус и бъбречна функция зависят най-вече от дейността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или основно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия), лечението с лекарствени продукти, повлияващи тази система, се свързва с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко с остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

#### Първичен алдостеронизъм

Пациентите с първичен алдостеронизъм в общия случай не се повлияват от антихипертензивните лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това, употребата на телмисартан не се препоръчва.

#### Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при другите съдоразширяващи средства, изисква се специално внимание при пациенти, страдащи от стеноза на аортната и митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

#### Нестабилна стенокардия, остър инфаркт на миокарда

Няма данни в подкрепа на употребата на телмисартан/амлодипин в случай на нестабилна стенокардия и по време на или в рамките на един месец след претърпян инфаркт на миокарда.

#### Пациенти със сърдечна недостатъчност

В едно дългосрочно, плацебо-контролирано изпитване на амлодипин при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) съобщената честота на белодробен оток е по-висока в групата на лечение с амлодипин, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). По тази причина при пациентите със сърдечна недостатъчност лечението трябва да се прилага с повишено внимание.

Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като може да увеличат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

#### Пациенти с диабет, лекувани с инсулин или антидиабетични средства

При лечение с телмисартан, при тези пациенти може да възникне хипогликемия. Затова при тези пациенти трябва да се обърне съответно проследяване на нивото на глюкозата в кръвта и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или на антидиабетичните средства, когато е показано.

#### Хиперкалиемия

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да причини хиперкалиемия. Хиперкалиемията може да причини смърт при пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречна недостатъчност, пациенти с диабет, пациенти на съпътстваща терапия с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий, и/или при пациенти с други съпътстващи събития.

Преди да се вземе решение за съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, трябва да се прецени съотношението полза/риск. Основните рискови фактори за възникване на хиперкалиемия, които трябва да се вземат под внимание са:

- захарен диабет, бъбречно увреждане, възраст (>70 години)
- комбинация с един или повече лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система и/или калиеви добавки. Лекарствените продукти или терапевтичните класове лекарствени продукти, които могат да предизвикат хиперкалиемия, са заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, включително селективни COX-2-инхибитори), хепарин, имunosупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.
- съпътстващи събития, в частност дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречната функция, внезапно влошаване на състоянието на бъбреците (например инфекциозни заболявания), клетъчна лиза (например остра исхемия на крайник, рабдомиолиза, голяма травма).

Необходимо е да се провежда внимателно проследяване на серумния калий при тези пациенти (вж. точка 4.5).

#### Пациенти в старческа възраст

При увеличаване на дозата на амлодипин при пациенти в старческа възраст трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. точка 4.2 и 5.2).

#### Сорбитол

Всяка таблетка съдържа 168,64 mg сорбитол (E420).

#### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### Други

Както при всеки антихипертензивен лекарствен продукт, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са установени взаимодействия между двата компонента на тази фиксирана дозова комбинация по време на клиничните изпитвания.

#### Взаимодействия, свързани с комбинацията

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия.

#### Да се вземе предвид при съпътстваща употреба

##### *Други антихипертензивни лекарствени продукти*

Понижаващият кръвното налягане ефект на телмисартан/амлодипин може да бъде засилен при съпътстваща употреба на други антихипертензивни лекарствени продукти.

##### *Лекарствени продукти с потенциал за понижаване на кръвното налягане*

На базата на фармакологичните им свойства, може да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да засилят хипотоничните ефекти на всички антихипертензивни средства, включително на този лекарствен продукт, например баклофен, амифостин, невролептици или антидепресанти. Освен това, ортостатичната хипотония може да бъде засилена и от алкохол.

*Кортикостероиди (за системно приложение)*  
Намаляване на антихипертензивния ефект.

#### Взаимодействия, свързани с телмисартан

##### Не се препоръчва съпътстваща употреба

###### *Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки*

Ангиотензин II рецепторните антагонисти, както е телмисартан, намаляват загубата на калий, предизвикана от диуретиците. Калий-съхраняващите диуретици като спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или съдържащите калий заместители на солта могат да доведат до значително повишение на серумния калий. Ако е показана съпътстваща употреба поради документирана хипокалиемия, те трябва да се използват с повишено внимание и с често проследяване на серумния калий.

###### *Литий*

Съобщавани са случаи на обратими повишения в серумните концентрации на литий и токсичност при съпътстващо приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, както и с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително телмисартан. Ако комбинираната употреба се окаже необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

###### *Други антихипертензивни средства, действащи на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

##### Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

###### *Нестероидни противовъзпалителни средства*

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например пациенти с дехидратация или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция), едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата, може да има като резултат по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, което обикновено е обратимо. Затова, комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, като под внимание трябва да се вземе и проследяването на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

###### *Рамиприл*

В едно изпитване, едновременното приложение на телмисартан и рамиприл е довело до 2,5кратно повишение в  $AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$  на рамиприл и рамиприлат. Клиничната значимост на това наблюдение е неизвестна.

### Съпътстваща употреба, която трябва да се има предвид

#### *Дигоксин*

Когато телмисартан се прилага едновременно с дигоксин, се наблюдава повишаване на медианата на пиковата (49 %) и най-ниската (20 %) плазмена концентрация на дигоксин. При започване на лечение, при коригиране на дозата или при прекратяване на приема на телмисартан трябва да се проследяват нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

### Взаимодействия, свързани с амлодипин

#### Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

#### *Инхибитори на СУР3А4*

Съпътстващата употреба на амлодипин със силни или умерени СУР3А4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да предизвика значително увеличаване на експозицията на амлодипин, което да доведе до увеличен риск от хипотония. Клиничната трансация на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и коригиране на дозата.

#### *Индуктори на СУР3А4*

При едновременно приложение на известни индуктори на СУР3А4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли регулиране на дозата както по време, така и след съпътстващо медикаментозно лечение, особено със силни СУР3А4 индуктори (например рифампицин, жълт кантарион).

#### *Дантролен (инфузия)*

При животни, след приложение на верапамил и интравенозен дантролен, са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс във връзка с хиперкалиемия. Поради риск от хиперкалиемия е препоръчително да се избягва едновременното приложение на блокери на калциевите канали, като амлодипин, при пациенти, склонни към злокачествена хипертермия, както и при овладяването на злокачествена хипертермия.

#### *Грейпфрут и сок от грейпфрут*

Приложението на Twynsta с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се увеличи, което да доведе до увеличаване на ефектите на понижаване на кръвното налягане.

### Съпътстваща употреба, която трябва да се има предвид

#### *Такролимус*

Има риск от увеличение на нивата на такролимус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин, въпреки че фармакокинетичният механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне токсичност на такролимус, приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и съответно коригиране на дозата такролимус при необходимост.

#### *Циклоспорин*

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци и други популации, с изключение на пациентите с бъбречна трансплантация, при които е наблюдавано промяната на най-ниската концентрация на циклоспорин да се повишава (средно 0-40 %). Следва да се има предвид проследяване на нивата на циклоспорин при пациентите с бъбречна трансплантация, лекувани с амлодипин, и да се правят намалявания на дозата на циклоспорин при необходимост.



#### *Инхибитори на прицелния за рапамицин ензим при бозайници (mTOR)*

mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са СYP3A субстрати. Амлодипин е слаб СYP3A инхибитор. При съпътстващо приложение на mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

#### *Симвастатин*

Едновременното многократно приложение на 10 mg амлодипин и 80 mg симвастатин води до увеличение на експозицията на симвастатин до 77 %, в сравнение със симвастатин, приложен самостоятелно. Затова, при пациенти, приемащи амлодипин, е необходимо да се ограничи дозата симвастатин до 20 mg дневно.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Има ограничени данни от употребата на телмисартан/амлодипин при бременни жени. Не са провеждани проучвания с телмисартан/амлодипин за репродуктивната токсичност при животни.

#### *Телмисартан*

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точка 4.3 и точка 4.4).

Проучванията с телмисартан при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишение на риска. Докато липсват данни от контролирано епидемиологично изследване за риска от действието на ангиотензин II рецепторни антагонисти, за този клас лекарствени продукти такива рискове може да има. Освен когато продължаването на лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти се счита за наложително, пациентките, които планират да забременеят, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е възможно, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията към ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, намаляване на амниотичната течност, забавяне осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

При експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория триместър на бременността, се препоръчва извършване на ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа.

Кърмачетата, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### *Амлодипин*

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора все още не е установена. В проучванията при животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3-7 %, с максимум 15 %. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен.

Поради това, че липсва информация относно употребата на телмисартан в периода на кърмене, употребата на телмисартан/амлодипин не се препоръчва; за предпочитане е да се пристъпи към алтернативно лечение с доказан профил на безопасност по време на кърмене, особено когато се кърми новородено или недоносено бебе.

### Фертилитет

Липсват данни от контролирани клинични проучвания с фиксираната дозова комбинация или с всеки от компонентите поотделно.

Не са провеждани отделни проучвания за репродуктивна токсичност с комбинацията от телмисартан и амлодипин.

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисартан върху фертилитета при мъжки и женски животни.

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, се съобщава за обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите. Клиничните данни за потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета са недостатъчни. В едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Twynsta повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението може да получат нежелани реакции, като синкоп, сънливост, замаяност или световъртеж (вж. точка 4.8). Затова се препоръчва повишено внимание по време на шофиране и работа с машини. При поява на тези нежелани реакции, е необходимо да се избягват потенциално опасни дейности като шофиране или работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции включват замаяност и периферен оток. В редки случаи може да възникне сериозен синкоп (по-малко от 1 случай на 1 000 пациенти).

Съобщените до момента нежелани реакции, отнасящи се до някой от компонентите (телмисартан или амлодипин), могат да бъдат потенциални нежелани реакции и на Twynsta, дори ако не са наблюдавани в клинични проучвания или по време на постмаркетинговия период.

### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Безопасността и поносимостта на Twynsta са оценени в пет контролирани клинични проучвания с над 3 500 пациенти, над 2 500 от които са приемали телмисартан в комбинация с амлодипин.

Нежеланите реакции са групирани според честотата на възникване, съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

| Системо-органен клас                          | Twynsta  | Телмисартан  | Амлодипин                       |
|---|--|--|---------------------------------|
| <b>Инфекции и инфестации</b>                  |  |  |                                 |
| Нечести                                       |  | инфекция на горните дихателни пътища, включително фарингит и синусит, инфекция на пикочните пътища, включително цистит |                                 |
| Редки   | цистит   | сепсис, включително с летален изход <sup>1</sup>   |                                 |
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> |  |  |                                 |
| Нечести                                       |  | анемия   |                                 |
| Редки   |  | тромбоцитопения, еозинофилия   |                                 |
| Много редки                                   |  |  | левкоцитопения, тромбоцитопения |
| <b>Нарушения на имунната система</b>          |  |  |                                 |
| Редки   |  | свръхчувствителност, анафилактична реакция   |                                 |
| Много редки                                   |  |  | свръхчувствителност             |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>   |  |  |                                 |
| Нечести                                       |  | хиперкалиемия  |                                 |
| Редки   |  | хипогликемия (при пациенти с диабет)   |                                 |
| Много редки                                   |  |  | хипергликемия                   |
| <b>Психични нарушения</b>                     |  |  |                                 |
| Нечести                                       |  |  | промяна на настроението         |
| Редки   | депресия, безпокойство, безсъние                             |  | обърканост                      |
| <b>Нарушения на нервната система</b>          |  |  |                                 |
| Чести   | замаяност  |  |                                 |
| Нечести                                       | сънливост, мигрена, главоболие, парестезия                   |  |                                 |
| Редки   | синкоп, периферна невропатия, хипоестезия, дисгеузия, тремор |  |                                 |

|  |   |                     |   |
|--|---|---------------------|---|
| Много редки  |   |                     | екстрапирамиден синдром,<br>хипертония  |
| <b><i>Нарушения на очите</i></b>                             |   |                     |   |
| Чести  |   |                     | зрителни смущения<br>(включително диплопия)                                   |
| Нечести  |   |                     | нарушение на зрението   |
| Редки  |   | зрителни смущения   |   |
| <b><i>Нарушения на ухото и лабиринта</i></b>                 |   |                     |   |
| Нечести  | световъртеж   |                     | тинитус   |
| <b><i>Сърдечни нарушения</i></b>                             |   |                     |   |
| Нечести  | брадикардия,<br>палпитации  |                     |   |
| Редки  |   | тахикардия          |   |
| Много редки  |   |                     | инфаркт на миокарда,<br>аритмия,<br>камерна тахикардия,<br>предсърдно мъждене |
| <b><i>Съдови нарушения</i></b>                               |   |                     |   |
| Нечести  | хипотония,<br>ортостатична хипотония,<br>зачервяване на лицето      |                     |   |
| Много редки  |   |                     | васкулит  |
| <b><i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i></b> |   |                     |   |
| Нечести  | кашлица   | диспнея             | диспнея, ринит  |
| Много редки  | интерстициална белодробна болест <sup>3</sup>                       |                     |   |
| <b><i>Стомашно-чревни нарушения</i></b>                      |   |                     |   |
| Чести  |   |                     | промяна в ритъма на изхождане<br>(включително диария и запек)                 |
| Нечести  | абдоминална болка,<br>диария,<br>гадене                             | флатуленция         |   |
| Редки  | повръщане,<br>гингивална хипертрофия,<br>диспепсия, сухота в устата | стомашен дискомфорт |   |
| Много редки  |   |                     | панкреатит,<br>гастрит  |

| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| Редки  |  | нарушена чернодробна функция, чернодробно нарушение <sup>2</sup>               |  |
| Много редки  |  |  | хепатит, жълтеница, повишени нива на чернодробните ензими (особено при холестаза)                                |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                          |  |  |  |
| Нечести  | пруритус   | хиперхидроза   | косопад, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза  |
| Редки  | екзема, еритема, обрив                                 | ангиоедем (с летален изход), лекарствен обрив, токсичен кожен обрив, уртикария |  |
| Много редки  |  |  | ангиоедем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, фоточувствителност |
| С неизвестна честота   |  |  | токсична епидермална некролиза   |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> |  |  |  |
| Чести  |  |  | подуване на глезените  |
| Нечести  | артралгия, мускулни спазми (крампи в краката), миалгия |  |  |
| Редки  | болка в гърба, болка в крайник (болка в крака)         | болка в сухожилие (подобни на тендинит симптоми)                               |  |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                       |  |  |  |
| Нечести  |  | бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност                  | нарушение на уринирането, често уриниране  |

|  |  |  |                                |
|--|--|--|--------------------------------|
| Редки  | нощно уриниране                            |  |                                |
| <b><i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i></b> |  |  |                                |
| Нечести  | еректилна дисфункция                       |  | гинекомастия                   |
| <b><i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i></b>   |  |  |                                |
| Чести  | периферен оток                             |  |                                |
| Нечести  | астения, гръдна болка, умора, оток         |  | болка                          |
| Редки  | неразположение                             | грипоподобно заболяване  |                                |
| <b><i>Изследвания</i></b>  |  |  |                                |
| Нечести  | повишени нива на чернодробните ензими      | повишени нива на креатинин в кръвта  | повишено телло, понижено телло |
| Редки  | повишени нива на пикочна киселина в кръвта | повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта, понижени нива на хемоглобин |                                |

<sup>1</sup>: Нежеланата реакция може да бъде открита случайно или да е възникнала в резултат на неизвестен до момента механизъм

<sup>2</sup>: Повечето случаи на нарушена чернодробна функция/чернодробно нарушение, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, са възникнали при японски пациенти. Тези нежелани лекарствени реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.

<sup>3</sup>: От постмаркетинговия опит с телмисартан има съобщени случаи на интерстициална белодробна болест (предимно интерстициална и еозинофилна пневмония).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Признаците и симптомите за предозиране се очаква да се проявят под формата на засилени фармакологични ефекти. Най-важните прояви на предозиране с телмисартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; има съобщения и за брадикардия, замаяност, повишение на нивата на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност.

Предозирането с амлодипин може да има като резултат прекомерна периферна вазодилатация и е възможно да се появи рефлексна тахикардия. Съобщава се за значителна и вероятно продължителна системна хипотония, стигаща до шок, включително шок, завършващ с летален изход.

### Лечение

Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, а лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Схемата за лечение зависи от времето от момента на поглъщане, както и от тежестта на симптомите. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане и/или промивка на стомаха. При лечението на предозиране както на телмисартан, така и на амлодипин, приложението на активен въглен може да е от полза.

Нивата на серумните електролити и креатинина трябва да се проследяват често. При възникване на хипотония пациентът трябва да се постави легнал по гръб с повдигнати крайници и да се направи бързо вливане на соли и обемозаместители. Трябва да се започне поддържащо лечение.

Интравенозното вливане на калциев глюконат може да е от полза за обръщане на ефекта на блокиране на калциевите канали.

В някои случаи може да е от полза да се направи промивка на стомаха. При здрави доброволци приложението на активен въглен до 2 часа след приложение на 10 mg амлодипин показва намаляване на скоростта на абсорбция на амлодипин.

Телмисартан и амлодипин не се отстраняват с хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) и блокери на калциевите канали; АТС код: C09DB04.

Тwynsta съчетава две антихипертензивни съединения с допълващи се механизми на действие за контролиране на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертония: ангиотензин II рецепторен антагонист (телмисартан) и дихидропиридинов блокер на калциевите канали (амлодипин).

Комбинацията от тези вещества има адитивен антихипертензивен ефект, понижаващ кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки компонент, приложен самостоятелно.

Приемането на Тwynsta веднъж дневно ефективно и трайно понижава кръвното налягане през 24-часовия терапевтичен дозов интервал.

#### Телмисартан

Телмисартан е активен при перорален прием и е специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип АТ<sub>1</sub>). Телмисартан измества с много голям афинитет ангиотензин II от специфичното му място на свързване към рецептора от субтип АТ<sub>1</sub>, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан не показва никаква активност на парциален агонист на АТ<sub>1</sub>-рецептора. Телмисартан се свързва селективно към АТ<sub>1</sub>-рецептора, като свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително АТ<sub>2</sub> и други по-слабо характеризирани АТ-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори е неизвестна, както и ефектът на възможната им свръхстимулация от ангиотензин II, чиито нива се повишават от телмисартан. Телмисартан намалява плазмените нива на алдостерон. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (кининаза II) - ензимът, който също разгражда брадикинина. Затова не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции.

При хора, доза от 80 mg телмисартан почти изцяло потиска предизвиканото от ангиотензин II повишение на кръвното налягане. Ефектът на потискане продължава 24 часа и е измерим до 48 часа.

След първата доза телмисартан, антихипертензивната активност плавно започва да се проявява след около 3 часа. Максималното понижение на кръвното налягане обикновено се постига за 4 до 8 седмици след започването на лечението и се поддържа по време на целия период на лечение.

Антихипертензивният ефект се поддържа в течение на 24 часа след приема и включва последните 4 часа преди следващата доза, което се установява чрез измерване на кръвното налягане в амбулаторни условия. Това се потвърждава от отношението на остатъчния (най-слабия) антихипертензивен ефект в края на дозовия (24-часовия) интервал към

антихипертензивния ефект (най-силно изразения), измерен във времето на пика на лекарствения ефект (through to peak ratio), което последователно е над 80 % след прием на дози от 40 и 80 mg телмисартан в плацебо-контролирани клинични проучвания. Установява се забележима тенденция към зависимост между дозата и времето до възстановяване на базалното систолично кръвно налягане. В този смисъл данните относно диастоличното кръвно налягане са противоречиви.

При пациенти с хипертония телмисартан понижава систоличното и диастоличното кръвно налягане, без да повлиява честотата на сърцебиене. Приносът на диуретичния и натриуретичния ефект на лекарствения продукт към неговото хипотензивно действие е в процес на установяване. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на вещества от други класове антихипертензивни лекарствени продукти (което е доказано в клинични изпитвания, където ефективността на телмисартан е сравнена с тази на амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан, в рамките на няколко дни кръвното налягане постепенно се възстановява до първоначалните стойности отпреди започването на лечението, без данни за rebound хипертония.

Честотата на суха кашлица е значително по-ниска при пациентите, лекувани с телмисартан, отколкото при тези, които са лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, в клинични изпитвания, директно сравняващи двата типа антихипертензивно лечение.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, приложен самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерството на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртността, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери следователно не трябва да се използват съпътстващо при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване, проведено с алискирен, при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете.

Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са числено по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

#### Амлодипин

Амлодипин е инхибитор на инфлуksа на калциевите йони от дихидропиридиновата група (блоккер на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембрания инфлуks на калциевите йони в гладките мускули на сърцето и кръвоносните съдове. Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директен ефект на отпускане на



гладките мускули на кръвоносните съдове, което води до намаляване на периферната съдова резистентност и на кръвното налягане. Експерименталните данни показват, че амлодипин се свързва с дихидропиридинови и не-дихидропиридинови места на свързване. Амлодипин е с относително съдово-селективен ефект, с по-голям ефект върху гладкомускулните клетки на съдовете, отколкото върху клетките на сърдечния мускул.

При пациенти с хипертония, приемането веднъж дневно осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане в легнало и изправено положение, в продължение на целия 24-часов интервал. Поради бавното започване на действието, острата хипотония не е част от ефекта на приложението на амлодипин.

При пациенти с хипертония и нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин имат като резултат намаляване на резистентността на съдовете на бъбреците и увеличаване на степента на гломерулна филтрация, както и ефективен бъбречен плазмен поток, без промяна на филтрационната фракция или протеинурия.

Амлодипин не се свързва с никакви нежелани метаболитни ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Хемодинамични проучвания и базирани на физическо натоварване контролирани клинични изпитвания при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA са показали, че амлодипин не води до клинично влошаване, както е установено от поносимостта на физическото натоварване, изтласканото количество кръв от лявата сърдечна камера и клиничната симптоматология.

Плацебо-контролирано проучване (PRAISE), предназначено за оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, които приемат дигоксин, диуретици и ACE инхибитори, е показало, че амлодипин не довежда до повишаване на риска от смъртност или комбинирани смъртност и заболяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

При проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано изпитване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA, без клинични симптоми или обективни находки, предполагащи основно исхемично заболяване, които приемат постоянни дози ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, е установено че амлодипин не повлиява общата сърдечно-съдова смъртност. В същата популация, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен оток.

Телмисартан/Амлодипин

В 8-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово, факториално проучване при 1 461 пациенти с лека до тежка хипертония (усреднено диастолично кръвно налягане в седнало положение  $\geq 95$  и  $\leq 119$  mm Hg), лечението с всяка отделна дозова комбинация Twynsta има за резултат значително по-голямо понижаване на диастоличното и систоличното кръвно налягане и по-висока честота на контрол, в сравнение със съответните компоненти при монотерапия.

Twynsta показва дозозависими понижения на систоличното/диастоличното кръвно налягане в рамките на терапевтичния дозов интервал -21,8/-16,5 mm Hg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mm Hg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mm Hg (40 mg/10 mg) и -26,4/-20,1 mm Hg (80 mg/10 mg). Понижение на диастоличното кръвно налягане  $< 90$  mm Hg е постигнато съответно при 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % от пациентите. Стойностите са коригирани спрямо изходното ниво и страната.

Голяма част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 2 седмици след започване на лечението. В подгрупа от 1 050 пациенти с умерена до тежка хипертония (DBP  $\geq 100$  mm Hg), 32,7–51,8 % се повлияват в достатъчна степен при монотерапия както с телмисартан, така и с амлодипин. Наблюдаваните средни промени в систоличното/диастоличното кръвно налягане при комбинирано лечение с амлодипин 5 mg (-22,2/-17,2 mm Hg с 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mm Hg с 80 mg/5 mg) са сравними или по-високи от тези, наблюдавани с амлодипин

10 mg (-21,0/-17,6 mm Hg) и са свързани със значително по-ниска честота на поява на оток (1,4 % с 40 mg/5 mg; 0,5 % с 80 mg/5 mg; 17,6 % с амлодипин 10 mg).

Амбулаторно автоматично измерване на кръвното налягане (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM), извършено при група от 562 пациенти, е потвърдило резултатите, наблюдавани при понижаванията на систоличното и диастоличното кръвно налягане в клинични условия, последователно, по време на целия 24-часов период на дозиране.

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, паралелно-групово проучване, общо 1 097 пациенти с лека до тежка хипертония, които не са били адекватно контролирани с амлодипин 5 mg, са получавали Twynsta (40 mg/5 mg или 80 mg/5 mg) или амлодипин (5 mg или 10 mg), приложен самостоятелно. След 8 седмици на лечение, всяка от комбинациите е със статистически значимо по-голяма ефикасност от монотерапията и с двете дози амлодипин по отношение на понижаването на систоличното и диастоличното кръвно налягане (-13,6/-9,4 mm Hg, -15,0/-10,6 mm Hg с 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg спрямо -6,2/-5,7 mm Hg, -11,1/-8,0 mm Hg с амлодипин 5 mg и 10 mg) и е постигната по-висока честота на контрол на диастоличното налягане, в сравнение със съответните режими на монотерапия (56,7 %, 63,8 % с 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg спрямо 42 %, 56,7 % с амлодипин 5 mg и 10 mg). Честота на поява на оток е значително по-ниски при 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg в сравнение с амлодипин 10 mg (съответно 4,4 % спрямо 24,9 %).

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, паралелно-групово проучване, общо 947 пациенти с лека до тежка хипертония, които не са били адекватно контролирани с амлодипин 10 mg, са получавали Twynsta (40 mg/10 mg или 80 mg/10 mg) или амлодипин (10 mg), приложен самостоятелно. След 8 седмици на лечение, всяко от комбинираните лечения е със статистически значимо по-голяма ефикасност от монотерапията с амлодипин по отношение на понижаването на диастоличното и систоличното кръвно налягане (-11,1/-9,2 mm Hg, -11,3/-9,3 mm Hg с 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg спрямо -7,4/-6,5 mm Hg с амлодипин 10 mg) и е постигната по-висока честота на нормализиране на диастоличното кръвно налягане в сравнение с монотерапията (63,7 %, 66,5 % с 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg спрямо 51,1 % с амлодипин 10 mg).

В две съответни, отворени, дългосрочни проучвания за проследяване, проведени в продължение на още 6 месеца, ефектът на Twynsta се е задържал през периода на изпитването. Освен това е установено, че при някои пациенти, които не се повлияват в достатъчна степен от Twynsta 40 mg/10 mg, е налице допълнително понижаване на кръвното налягане след възходящо титриране на дозата до достигане на Twynsta 80 mg/10 mg.

Общата честота на нежелани реакции при лечение с Twynsta в програмата за клинично изпитване е ниска, като само 12,7 % от пациентите на лечение имат нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции са периферен оток и замаяност, вижте също точка 4.8. Съобщените нежелани реакции съвпадат с очакваните реакции от профилите на безопасност на компонентите телмисартан и амлодипин. Не са наблюдавани нови или по-тежки нежелани реакции. Свързаните с оток реакции (периферен оток, генерализиран оток и оток) са последователно по-ниски при пациентите, които приемат Twynsta, в сравнение с тези, които получават амлодипин 10 mg. В изпитването с факториален дизайн честотата на оток е 1,3 % при Twynsta 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg, 8,8 % при Twynsta 40 mg/10 mg и 80 mg/10 mg и 18,4 % при амлодипин 10 mg. При пациентите, неповлияващи се от амлодипин 5 mg, честотата на оток е 4,4 % при 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg и 24,9 % при амлодипин 10 mg.

Антихипертензивният ефект на Twynsta е подобен независимо от възрастта и пола, както и при пациенти със или без диабет.

Twynsta не е проучен при друга популация пациенти, освен с хипертония. Телмисартан е проучен в голямо проучване за изхода при 25 620 пациенти с висок сърдечно-съдов риск

(ONTARGET). Амлодипин е проучен при пациенти с хронична стабилна ангина, вазоспастична ангина, и такива с ангиографски документирана исхемична болест на сърцето.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Twynsta във всички подгрупи на педиатричната популация при хипертония. (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Фармакокинетични свойства на фиксираната дозова комбинация

Скоростта и степента на абсорбция на Twynsta са еквивалентни на бионаличността на телмисартан и амлодипин, прилагани като отделни таблетки.

#### Абсорбция

Абсорбцията на телмисартан е бърза, въпреки че абсорбираното количество варира. Средната абсолютна бионаличност за телмисартан е около 50 %. Когато телмисартан се приема с храна, намаляването на площта под кривата на съотношението плазмена концентрация-време ( $AUC_{0-\infty}$ ) варира от приблизително 6 % (доза 40 mg) до приблизително 19 % (доза 160 mg). До 3 часа след приложението, плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приет със или без храна.

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре, с максимална концентрация в кръвта между 6-12 часа след приема. Установената абсолютна бионаличност е между 64 и 80 %. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приемането на храна.

#### Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (>99,5 %), основно албумин и алфа-1 кисел гликопротеин. Средният привиден обем на разпределение в стационарно състояние ( $V_{dss}$ ) е приблизително 500 l.

Обемът на разпределение на амлодипин е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучванията показват, че приблизително 97,5 % от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини при пациенти с хипертония.

#### Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация до глюкуронида на изходното съединение. Не е наблюдавана фармакологична активност на конюгата.

Амлодипин се метаболизира в значителна степен (приблизително 90 %) от черния дроб до неактивни метаболити.

#### Елиминиране

Телмисартан се характеризира с двуксponentialна кинетика на разграждане, с терминален елиминационен полуживот >20 часа. Максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) и, в по-малка степен, площта под кривата “плазмена концентрация-време” (AUC) се повишават непропорционално на дозата. Няма доказателство за клиничнозначимо натрупване на телмисартан, приет в препоръчителната доза. Плазмените концентрации са по-високи при жените, отколкото при мъжете, без значимо повлияване на ефикасността.

След перорално (и интравенозно) приложение, телмисартан се екскретира почти изцяло с фекаса, основно в непроменен вид. Кумулативната екскреция чрез урината е <1 % от дозата. Общият плазмен клирънс ( $Cl_{tot}$ ) е висок (приблизително 1 000 ml/min) в сравнение с чернодробния кръвен ток (около 1 500 ml/min).

Елиминирането на амлодипин от плазмата е двуфазово, с терминален елиминационен полуживот приблизително 30 до 50 часа, при еднократна дневна доза. Стационарни плазмени нива се достигат след продължително приложение за 7-8 дни. 10 % от първоначалния амлодипин и 60 % от метаболитите на амлодипина се екскретират в урината.

#### Линейност/нелинейност

Не се очаква слабото понижаване на AUC за телмисартан да понижи терапевтичната му ефикасност. Няма линейна зависимост между дозите и плазмените нива. При дози над 40 mg  $C_{max}$  и, в по-малка степен, AUC се повишават непропорционално.

Амлодипин показва линейна фармакокинетика.

#### Педиатрична популация (възраст под 18 години)

Липсват данни за фармакокинетиката при педиатричната популация.

#### Пол

Наблюдавани са разлики в плазмените концентрации на телмисартан, с 3- и 2-кратно по-високи  $C_{max}$  и AUC, съответно при жени в сравнение с мъже.

#### Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава при млади пациенти и пациенти в старческа възраст.

Времето до достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобно при индивиди в старческа възраст и млади индивиди. При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин е с тенденция да намалява, което има за резултат увеличаване на AUC и на елиминационния полуживот.

#### Бъбречно увреждане

При пациенти с лека до умерена и тежка степен на бъбречно увреждане се наблюдава удвояване на плазмените концентрации на телмисартан. Все пак, при пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на диализа, се наблюдават по-ниски плазмени концентрации. При пациентите с бъбречна недостатъчност телмисартан е свързан в голяма степен с плазмените протеини и не може да бъде отстранен чрез диализа. Елиминационният полуживот не се променя при пациентите с бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо от бъбречно увреждане.

#### Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват увеличаване на абсолютната бионаличност на телмисартан до близо 100 %. Елиминационният полуживот на телмисартан не се променя при пациентите с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност са с понижен клирънс на амлодипин, което има за резултат увеличаване на AUC с приблизително 40–60 %.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Тъй като неклиничните профили на токсичност на телмисартан и амлодипин не се припокриват, не се очаква засилване на токсичността за комбинацията от двете. Това становище се потвърждава от проучване за субхронична токсичност (13-седмично) при плъхове, при което са тествани дозови нива от 3,2/0,8, 10/2,5 и 40/10 mg/kg телмисартан/амлодипин.

Предклиничните данни за компонентите на фиксираната дозова комбинация са дадени по-долу.

#### Телмисартан

При предклиничните проучвания за безопасност, дозите, водещи до експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен интервал, причиняват намалени стойности на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), изменения в бъбречната

хемодинамика (повишени кръвни нива на урейнния азот и креатинина), както и повишени нива на калий в серума при животни с нормално кръвно налягане. При кучета се наблюдават дилатация и атрофия на бъбречните тубули. При кучета и плъхове се отбелязва и увреждане на стомашната лигавица (ерозия, улцерации или възпаление). Тези фармакологично-медицирани нежелани лекарствени реакции, известни от предклиничните проучвания с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни антагонисти, се предотвратяват чрез перорално приложение на физиологичен разтвор. И при двата вида животни се наблюдават повишена активност на плазмения ренин и хипертофия/хиперплазия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Тези промени, както и клас-специфичният ефект на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим и други ангиотензин II рецепторни антагонисти, изглежда нямат клинична значимост.

Не е наблюдавано ясно доказателство за тератогенен ефект, въпреки че телмисартан в токсични дози оказва ефект върху постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло и късно проглеждане.

Няма доказателство за мутагенност и съответна кластогенна активност по време на *in vitro* проучвания, както и доказателства за канцерогенност при плъхове и мишки.

### Амлодипин

#### *Репродуктивна токсичност*

Репродуктивните проучвания при плъхове и мишки показват закъсняло раждане, удължено раждане и намалена преживяемост на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/kg.

#### *Нарушение на фертилитета*

Не е установен ефект върху фертилитета на плъхове, на които е приложен перорално амлодипинов малеат (на мъжки за 64 дни и на женски за 14 дни преди чифтосване) при дози до 10 mg амлодипин/kg/ден (около 8 пъти\* максималната препоръчителна доза при хора 10 mg/ден на базата на mg/m<sup>2</sup>).

В друго проучване при плъхове, в което на мъжки плъхове е прилаган амлодипинов безилат в продължение на 30 дни при доза, сравнима с дозата при хора на базата на mg/kg, са установени понижени плазмени нива на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и намалена плътност на спермата и намален брой зрели сперматиди и клетки на Сертоли.

#### *Канцерогенеза, мутагенеза*

Плъхове и мишки, на които е прилаган амлодипин с храната в продължение на две години, в концентрации, изчислени така, че да осигуряват дневни дозови нива 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден, не показват данни за канцерогенност. Най-високата доза (за мишки подобна на, а за плъхове двойно по-висока\* от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg на базата на mg/m<sup>2</sup>) е била близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват свързани с лекарството ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

\*Базирана на пациент с телесно тегло 50 kg

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Силициев диоксид, колоиден безводен  
Брилянтново синьо FCF (E133)  
Железен оксид, черен (E172)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Магнезиев стеарат  
Царевично нишесте

Меглумин  
Микрокристална целулоза  
Повидон К25  
Прежелатинизирано нишесте (получено от царевично нишесте)  
Натриев хидроксид  
Сорбитол (Е420)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.  
Извадете таблетките от блистера непосредствено преди употреба.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/алуминий блистери (РА/АI/PVC/АI) в картонена опаковка, съдържаща 14, 28, 56, 98  
таблетки или алуминий/алуминий перфорирани едnodозови блистери (РА/АI/PVC/АI) в  
картонена опаковка, съдържаща 30 x 1, 90 x 1 таблетки и групови опаковки, съдържащи 360  
(4 опаковки от 90 x 1) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 07 октомври 2010 г.

Дата на последно подновяване: 20 август 2015 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Twynsta 40 mg/10 mg таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан (telmisartan) и 10 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 168,64 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Двуслойни таблетки в синьо и бяло, с елипсоидна форма и дължина приблизително 14 mm, гравирани с продуктов код A2 и логото на компанията върху белия слой.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни:

#### Допълваща терапия

Twynsta 40 mg/10 mg е показан при възрастни, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при лечение с амлодипин 10 mg, приложен самостоятелно.

#### Заместителна терапия

Възрастни пациенти, които приемат телмисартан и амлодипин под формата на отделни таблетки, могат вместо това да приемат таблетки Twynsta, съдържащи същите компоненти със същите дози.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Препоръчителната доза на този лекарствен продукт е една таблетка дневно.

Максималната препоръчителна доза е една таблетка 80 mg телмисартан/10 mg амлодипин дневно. Този лекарствен продукт е показан за дългосрочно лечение.

Приемането на амлодипин заедно с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти ефектът на понижаване на кръвното налягане може да се засили, в резултат на повишаване на бионаличността (вж. точка 4.5).

#### Допълваща терапия

Twynsta 40 mg/10 mg таблетки може да се прилага при пациенти, чието кръвното налягане не е адекватно контролирано с амлодипин 10 mg, приложен самостоятелно.



Препоръчва се отделно титриране на дозите на двата компонента (т.е. амлодипин и телмисартан) преди преминаване към фиксираната дозова комбинация. Когато е уместно от клинична гледна точка, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към фиксираната дозова комбинация.

Пациентите, лекувани с 10 mg амлодипин, при които възникват дозозависими нежелани реакции, като оток, могат да преминат на терапия с Twynsta 40 mg/5 mg веднъж дневно, намалявайки дозата амлодипин, без така да се намалява очакваният антихипертензивен отговор.

#### Заместителна терапия

Пациентите, които приемат телмисартан и амлодипин под формата на отделни таблетки, могат вместо това веднъж дневно да приемат таблетки Twynsta, съдържащи същите компоненти със същите дози в една таблетка.

#### Старческа възраст (>65 години)

При пациенти в старческа възраст не е необходимо коригиране на дозата. Има малко информация за прилагането при много възрастни пациенти.

При пациенти в старческа възраст се препоръчват обичайните схеми на прилагане на амлодипин, но при увеличаване на дозата трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. точка 4.4).

#### Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при тези на хемодиализа е ограничен. При тази група пациенти се препоръчва употребата на телмисартан/амлодипин да става с повишено внимание, тъй като амлодипин и телмисартан не се диализират (вж. също точка 4.4). Не се изисква коригиране на дозировката при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане.

#### Чернодробно увреждане

Twynsta е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, телмисартан/амлодипин трябва да се прилага с внимание. За телмисартан дозировката не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на телмисартан/амлодипин при деца под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Twynsta може да се приема със или без храна. Препоръчва се приемането на Twynsta с малко количество течност.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Жлъчни обструктивни нарушения и тежко чернодробно увреждане
- Шок (включително кардиогенен шок)
- Обструкция на изходящия тракт на лявата камера (например високостепенна аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда

Съпътстващата употреба на телмисартан/амлодипин с алискирен-съдържащи лекарствени продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Бременност

По време на бременност не трябва да се започва терапия с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Освен когато продължаването на терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти се смята за наложително, пациентките, планиращи да забременеят, трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. След установяване на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде преустановено незабавно, и, по възможност, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

##### Чернодробно увреждане

Телмисартан се елиминира почти изцяло чрез жлъчката. При пациентите с обструктивни жлъчни заболявания или чернодробна недостатъчност може да се очаква понижен клирънс. Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция, като не са установени препоръки за дозата. По тази причина лечението с амлодипин трябва да започне с доза в долния край на дозовия интервал и да се подхожда с повишено внимание както при започване на лечението, така и при увеличаване на дозата.

Ето защо при тези пациенти телмисартан/амлодипин трябва да се прилага с повишено внимание.

##### Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречна артерия или стеноза на артерия на единствен функциониращ бъбрек, са лекувани с лекарствени продукти, които засягат ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречно увреждане.

##### Бъбречно увреждане и трансплантация на бъбрек

Когато телмисартан/амлодипин се използва за лечение на пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинин. Няма опит относно приложението на телмисартан/амлодипин при пациенти със скорошна трансплантация на бъбрек. Телмисартан и амлодипин не се диализират.

##### Вътресъдова хиповолемия

При пациенти с хиповолемия и/или изчерпване на натрия, например поради интензивна диуретична терапия, намален прием на соли поради диета, диария или повръщане, може да възникне симптоматична хипотония, особено след първата доза. Такива състояния трябва да бъдат преодолени преди приложението на телмисартан. В случай на хипотония вследствие на лечение с телмисартан/амлодипин, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и, ако е необходимо, да му бъде направено интравенозно вливане на нормален физиологичен разтвор. След стабилизиране на кръвното налягане лечението може да бъде продължено.

##### Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери не трябва да се използват съпътстващо при пациенти с диабетна нефропатия.

#### Други състояния със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациентите, чиито съдов тонус и бъбречна функция зависят най-вече от дейността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или основно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия), лечението с лекарствени продукти, повлияващи тази система, се свързва с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко с остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

#### Първичен алдостеронизъм

Пациентите с първичен алдостеронизъм в общия случай не се повлияват от антихипертензивните лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това, употребата на телмисартан не се препоръчва.

#### Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при другите съдоразширяващи средства, изисква се специално внимание при пациенти, страдащи от стеноза на аортната и митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

#### Нестабилна стенокардия, остър инфаркт на миокарда

Няма данни в подкрепа на употребата на телмисартан/амлодипин в случай на нестабилна стенокардия и по време на или в рамките на един месец след претърпян инфаркт на миокарда.

#### Пациенти със сърдечна недостатъчност

В едно дългосрочно, плацебо-контролирано изпитване на амлодипин при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) съобщената честота на белодробен оток е по-висока в групата на лечение с амлодипин, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). По тази причина при пациентите със сърдечна недостатъчност лечението трябва да се прилага с повишено внимание.

Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като може да увеличат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

#### Пациенти с диабет, лекувани с инсулин или антидиабетични средства

При лечение с телмисартан, при тези пациенти може да възникне хипогликемия. Затова при тези пациенти трябва да се обърне съответно проследяване на нивото на глюкозата в кръвта и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или на антидиабетичните средства, когато е показано.

#### Хиперкалиемия

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да причини хиперкалиемия. Хиперкалиемията може да причини смърт при пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречна недостатъчност, пациенти с диабет, пациенти на съпътстваща терапия с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий, и/или при пациенти с други съпътстващи събития.

Преди да се вземе решение за съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, трябва да се прецени съотношението полза/риск. Основните рискови фактори за възникване на хиперкалиемия, които трябва да се вземат под внимание са:

- захарен диабет, бъбречно увреждане, възраст (>70 години)
- комбинация с един или повече лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система и/или калиеви добавки. Лекарствените продукти или терапевтичните класове лекарствени продукти, които могат да предизвикат хиперкалиемия, са заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, включително селективни СОХ-2-инхибитори), хепарин, имunosупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.
- съпътстващи събития, в частност дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречната функция, внезапно влошаване на състоянието на бъбреците (например инфекциозни заболявания), клетъчна лиза (например остра исхемия на крайник, рабдомиолиза, голяма травма).

Необходимо е да се провежда внимателно проследяване на серумния калий при тези пациенти (вж. точка 4.5).

#### Пациенти в старческа възраст

При увеличаване на дозата на амлодипин при пациенти в старческа възраст трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. точка 4.2 и 5.2).

#### Сорбитол

Всяка таблетка съдържа 168,64 mg сорбитол (E420).

#### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### Други

Както при всеки антихипертензивен лекарствен продукт, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са установени взаимодействия между двата компонента на тази фиксирана дозова комбинация по време на клиничните изпитвания.

#### Взаимодействия, свързани с комбинацията

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия.

#### Да се вземе предвид при съпътстваща употреба

##### *Други антихипертензивни лекарствени продукти*

Понижаващият кръвното налягане ефект на телмисартан/амлодипин може да бъде засилен при съпътстваща употреба на други антихипертензивни лекарствени продукти.

##### *Лекарствени продукти с потенциал за понижаване на кръвното налягане*

На базата на фармакологичните им свойства, може да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да засилят хипотоничните ефекти на всички антихипертензивни средства, включително на този лекарствен продукт, например баклофен, амифостин, невролептици или антидепресанти. Освен това, ортостатичната хипотония може да бъде засилена и от алкохол.

*Кортикостероиди (за системно приложение)*  
Намаляване на антихипертензивния ефект.

#### Взаимодействия, свързани с телмисартан

##### Не се препоръчва съпътстваща употреба

###### *Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки*

Ангиотензин II рецепторните антагонисти, какъвто е телмисартан, намаляват загубата на калий, предизвикана от диуретиците. Калий-съхраняващите диуретици като спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или съдържащите калий заместители на солта могат да доведат до значително повишение на серумния калий. Ако е показана съпътстваща употреба поради документирана хипокалиемия, те трябва да се използват с повишено внимание и с често проследяване на серумния калий.

###### *Литий*

Съобщавани са случаи на обратими повишения в серумните концентрации на литий и токсичност при съпътстващо приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, както и с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително телмисартан. Ако комбинираната употреба се окаже необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

###### *Други антихипертензивни средства, действащи на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

##### Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

###### *Нестероидни противовъзпалителни средства*

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например пациенти с дехидратация или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция), едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата, може да има като резултат по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, което обикновено е обратимо. Затова, комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, като под внимание трябва да се вземе и проследяването на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

###### *Рамиприл*

В едно изпитване, едновременното приложение на телмисартан и рамиприл е довело до 2,5кратно повишение в  $AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$  на рамиприл и рамиприлат. Клиничната значимост на това наблюдение е неизвестна.

### Съпътстваща употреба, която трябва да се има предвид

#### *Дигоксин*

Когато телмисартан се прилага едновременно с дигоксин, се наблюдава повишаване на медианата на пиковата (49 %) и най-ниската (20 %) плазмена концентрация на дигоксин. При започване на лечение, при коригиране на дозата или при прекратяване на приема на телмисартан трябва да се проследяват нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

### Взаимодействия, свързани с амлодипин

#### Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

#### *Инхибитори на СYP3A4*

Съпътстващата употреба на амлодипин със силни или умерени СYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да предизвика значително увеличаване на експозицията на амлодипин, което да доведе до увеличен риск от хипотония. Клиничната трансация на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и коригиране на дозата.

#### *Индуктори на СYP3A4*

При едновременно приложение на известни индуктори на СYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли регулиране на дозата както по време, така и след съпътстващо медикаментозно лечение, особено със силни СYP3A4 индуктори (например рифампицин, жълт кантарион).

#### *Дантролен (инфузия)*

При животни, след приложение на верапамил и интравенозен дантролен, са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс във връзка с хиперкалиемия. Поради риск от хиперкалиемия е препоръчително да се избягва едновременното приложение на блокери на калциевите канали, като амлодипин, при пациенти, склонни към злокачествена хипертермия, както и при овладяването на злокачествена хипертермия.

#### *Грейпфрут и сок от грейпфрут*

Приложението на Twynsta с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се увеличи, което да доведе до увеличаване на ефектите на понижаване на кръвното налягане.

### Съпътстваща употреба, която трябва да се има предвид

#### *Такролимус*

Има риск от увеличение на нивата на такролимус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин, въпреки че фармакокинетичният механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне токсичност на такролимус, приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и съответно коригиране на дозата такролимус при необходимост.

#### *Циклоспорин*

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци и други популации, с изключение на пациентите с бъбречна трансплантация, при които е наблюдавано промяната на най-ниската концентрация на циклоспорин да се повишава (средно 0-40 %). Следва да се има предвид проследяване на нивата на циклоспорин при пациентите с бъбречна трансплантация, лекувани с амлодипин, и да се правят намалявания на дозата на циклоспорин при необходимост.

#### *Инхибитори на прицелния за рапамицин ензим при бозайници (mTOR)*

mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са СYP3A субстрати. Амлодипин е слаб СYP3A инхибитор. При съпътстващо приложение на mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

#### *Симвастатин*

Едновременното многократно приложение на 10 mg амлодипин и 80 mg симвастатин води до увеличение на експозицията на симвастатин до 77 %, в сравнение със симвастатин, приложен самостоятелно. Затова, при пациенти, приемащи амлодипин, е необходимо да се ограничи дозата симвастатин до 20 mg дневно.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Има ограничени данни от употребата на телмисартан/амлодипин при бременни жени. Не са провеждани проучвания с телмисартан/амлодипин за репродуктивната токсичност при животни.

#### *Телмисартан*

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точка 4.3 и точка 4.4).

Проучванията с телмисартан при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишение на риска. Докато липсват данни от контролирано епидемиологично изследване за риска от действието на ангиотензин II рецепторни антагонисти, за този клас лекарствени продукти такива рискове може да има. Освен когато продължаването на лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти се счита за наложително, пациентките, които планират да забременеят, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е възможно, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията към ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, намаляване на амниотичната течност, забавяне осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

При експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория триместър на бременността, се препоръчва извършване на ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа.

Кърмачетата, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### *Амлодипин*

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора все още не е установена. В проучванията при животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3-7 %, с максимум 15 %. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен.

Поради това, че липсва информация относно употребата на телмисартан в периода на кърмене, употребата на телмисартан/амлодипин не се препоръчва; за предпочитане е да се пристъпи към алтернативно лечение с доказан профил на безопасност по време на кърмене, особено когато се кърми новородено или недоносено бебе.

### Фертилитет

Липсват данни от контролирани клинични проучвания с фиксираната дозова комбинация или с всеки от компонентите поотделно.

Не са провеждани отделни проучвания за репродуктивна токсичност с комбинацията от телмисартан и амлодипин.

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисартан върху фертилитета при мъжки и женски животни.

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, се съобщава за обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите. Клиничните данни за потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета са недостатъчни. В едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Twynsta повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението може да получат нежелани реакции, като синкоп, сънливост, замаяност или световъртеж (вж. точка 4.8). Затова се препоръчва повишено внимание по време на шофиране и работа с машини. При поява на тези нежелани реакции, е необходимо да се избягват потенциално опасни дейности като шофиране или работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции включват замаяност и периферен оток. В редки случаи може да възникне сериозен синкоп (по-малко от 1 случай на 1 000 пациенти).

Съобщените до момента нежелани реакции, отнасящи се до някой от компонентите (телмисартан или амлодипин), могат да бъдат потенциални нежелани реакции и на Twynsta, дори ако не са наблюдавани в клинични проучвания или по време на постмаркетинговия период.

### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Безопасността и поносимостта на Twynsta са оценени в пет контролирани клинични проучвания с над 3 500 пациенти, над 2 500 от които са приемали телмисартан в комбинация с амлодипин.

Нежеланите реакции са групирани според честотата на възникване, съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

| Системо-органен клас                          | Twynsta  | Телмисартан  | Амлодипин                       |
|---|--|--|---------------------------------|
| <b>Инфекции и инфестации</b>                  |  |  |                                 |
| Нечести                                       |  | инфекция на горните дихателни пътища, включително фарингит и синусит, инфекция на пикочните пътища, включително цистит |                                 |
| Редки   | цистит   | сепсис, включително с летален изход <sup>1</sup>   |                                 |
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> |  |  |                                 |
| Нечести                                       |  | анемия   |                                 |
| Редки   |  | тромбоцитопения, еозинофилия   |                                 |
| Много редки                                   |  |  | левкоцитопения, тромбоцитопения |
| <b>Нарушения на имунната система</b>          |  |  |                                 |
| Редки   |  | свръхчувствителност, анафилактична реакция   |                                 |
| Много редки                                   |  |  | свръхчувствителност             |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>   |  |  |                                 |
| Нечести                                       |  | хиперкалиемия  |                                 |
| Редки   |  | хипогликемия (при пациенти с диабет)   |                                 |
| Много редки                                   |  |  | хипергликемия                   |
| <b>Психични нарушения</b>                     |  |  |                                 |
| Нечести                                       |  |  | промяна на настроението         |
| Редки   | депресия, безпокойство, безсъние                             |  | обърканост                      |
| <b>Нарушения на нервната система</b>          |  |  |                                 |
| Чести   | замаяност  |  |                                 |
| Нечести                                       | сънливост, мигрена, главоболие, парестезия                   |  |                                 |
| Редки   | синкоп, периферна невропатия, хипоестезия, дисгеузия, тремор |  |                                 |

|  |   |                     |   |
|--|---|---------------------|---|
| Много редки  |   |                     | екстрапирамиден синдром,<br>хипертония  |
| <b><i>Нарушения на очите</i></b>                             |   |                     |   |
| Чести  |   |                     | зрителни смущения<br>(включително диплопия)                                   |
| Нечести  |   |                     | нарушение на зрението   |
| Редки  |   | зрителни смущения   |   |
| <b><i>Нарушения на ухото и лабиринта</i></b>                 |   |                     |   |
| Нечести  | световъртеж   |                     | тинитус   |
| <b><i>Сърдечни нарушения</i></b>                             |   |                     |   |
| Нечести  | брадикардия,<br>палпитации  |                     |   |
| Редки  |   | тахикардия          |   |
| Много редки  |   |                     | инфаркт на миокарда,<br>аритмия,<br>камерна тахикардия,<br>предсърдно мъждене |
| <b><i>Съдови нарушения</i></b>                               |   |                     |   |
| Нечести  | хипотония,<br>ортостатична хипотония,<br>зачервяване на лицето      |                     |   |
| Много редки  |   |                     | васкулит  |
| <b><i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i></b> |   |                     |   |
| Нечести  | кашлица   | диспнея             | диспнея, ринит  |
| Много редки  | интерстициална белодробна болест <sup>3</sup>                       |                     |   |
| <b><i>Стомашно-чревни нарушения</i></b>                      |   |                     |   |
| Чести  |   |                     | промяна в ритъма на изхождане<br>(включително диария и запек)                 |
| Нечести  | абдоминална болка,<br>диария,<br>гадене                             | флатуленция         |   |
| Редки  | повръщане,<br>гингивална хипертрофия,<br>диспепсия, сухота в устата | стомашен дискомфорт |   |
| Много редки  |   |                     | панкреатит,<br>гастрит  |

| <b><i>Хепатобилиарни нарушения</i></b>  |  |  |  |
|---|--|--|--|
| Редки   |  | нарушена чернодробна функция, чернодробно нарушение <sup>2</sup>               |  |
| Много редки   |  |  | хепатит, жълтеница, повишени нива на чернодробните ензими (особено при холестаза)                                |
| <b><i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i></b>                          |  |  |  |
| Нечести   | пруритус   | хиперхидроза   | косопад, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза  |
| Редки   | екзема, еритема, обрив                                 | ангиоедем (с летален изход), лекарствен обрив, токсичен кожен обрив, уртикария |  |
| Много редки   |  |  | ангиоедем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, фоточувствителност |
| С неизвестна честота  |  |  | токсична епидермална некролиза   |
| <b><i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i></b> |  |  |  |
| Чести   |  |  | подуване на глезените  |
| Нечести   | артралгия, мускулни спазми (крампи в краката), миалгия |  |  |
| Редки   | болка в гърба, болка в крайник (болка в крака)         | болка в сухожилие (подобни на тендинит симптоми)                               |  |
| <b><i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i></b>                       |  |  |  |
| Нечести   |  | бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност                  | нарушение на уринирането, често уриниране  |

|  |  |  |                                |
|--|--|--|--------------------------------|
| Редки  | нощно уриниране                            |  |                                |
| <b><i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i></b> |  |  |                                |
| Нечести  | еректилна дисфункция                       |  | гинекомастия                   |
| <b><i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i></b>   |  |  |                                |
| Чести  | периферен оток                             |  |                                |
| Нечести  | астения, гръдна болка, умора, оток         |  | болка                          |
| Редки  | неразположение                             | грипоподобно заболяване  |                                |
| <b><i>Изследвания</i></b>  |  |  |                                |
| Нечести  | повишени нива на чернодробните ензими      | повишени нива на креатинин в кръвта  | повишено телло, понижено телло |
| Редки  | повишени нива на пикочна киселина в кръвта | повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта, понижени нива на хемоглобин |                                |

<sup>1</sup>: Нежеланата реакция може да бъде открита случайно или да е възникнала в резултат на неизвестен до момента механизъм

<sup>2</sup>: Повечето случаи на нарушена чернодробна функция/чернодробно нарушение, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, са възникнали при японски пациенти. Тези нежелани лекарствени реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.

<sup>3</sup>: От постмаркетинговия опит с телмисартан има съобщени случаи на интерстициална белодробна болест (предимно интерстициална и еозинофилна пневмония).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Признаците и симптомите за предозиране се очаква да се проявят под формата на засилени фармакологични ефекти. Най-важните прояви на предозиране с телмисартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; има съобщения и за брадикардия, замаяност, повишение на нивата на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност.

Предозирането с амлодипин може да има като резултат прекомерна периферна вазодилатация и е възможно да се появи рефлексна тахикардия. Съобщава се за значителна и вероятно продължителна системна хипотония, стигаща до шок, включително шок, завършващ с летален изход.

### Лечение

Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, а лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Схемата за лечение зависи от времето от момента на поглъщане, както и от тежестта на симптомите. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане и/или промивка на стомаха. При лечението на предозиране както на телмисартан, така и на амлодипин, приложението на активен въглен може да е от полза.

Нивата на серумните електролити и креатинина трябва да се проследяват често. При възникване на хипотония пациентът трябва да се постави легнал по гръб с повдигнати крайници и да се направи бързо вливане на соли и обемозаместители. Трябва да се започне поддържащо лечение.

Интравенозното вливане на калциев глюконат може да е от полза за обръщане на ефекта на блокиране на калциевите канали.

В някои случаи може да е от полза да се направи промивка на стомаха. При здрави доброволци приложението на активен въглен до 2 часа след приложение на 10 mg амлодипин показва намаляване на скоростта на абсорбция на амлодипин.

Телмисартан и амлодипин не се отстраняват с хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) и блокери на калциевите канали; АТС код: C09DB04.

Тwynsta съчетава две антихипертензивни съединения с допълващи се механизми на действие за контролиране на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертония: ангиотензин II рецепторен антагонист (телмисартан) и дихидропиридинов блокер на калциевите канали (амлодипин).

Комбинацията от тези вещества има адитивен антихипертензивен ефект, понижаващ кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки компонент, приложен самостоятелно.

Приемането на Тwynsta веднъж дневно ефективно и трайно понижава кръвното налягане през 24-часовия терапевтичен дозов интервал.

#### Телмисартан

Телмисартан е активен при перорален прием и е специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип АТ<sub>1</sub>). Телмисартан измества с много голям афинитет ангиотензин II от специфичното му място на свързване към рецептора от субтип АТ<sub>1</sub>, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан не показва никаква активност на парциален агонист на АТ<sub>1</sub>-рецептора. Телмисартан се свързва селективно към АТ<sub>1</sub>-рецептора, като свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително АТ<sub>2</sub> и други по-слабо характеризирани АТ-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори е неизвестна, както и ефектът на възможната им свръхстимулация от ангиотензин II, чиито нива се повишават от телмисартан. Телмисартан намалява плазмените нива на алдостерон. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (кининаза II) - ензимът, който също разгражда брадикинина. Затова не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции.

При хора, доза от 80 mg телмисартан почти изцяло потиска предизвиканото от ангиотензин II повишение на кръвното налягане. Ефектът на потискане продължава 24 часа и е измерим до 48 часа.

След първата доза телмисартан, антихипертензивната активност плавно започва да се проявява след около 3 часа. Максималното понижение на кръвното налягане обикновено се постига за 4 до 8 седмици след започването на лечението и се поддържа по време на целия период на лечение.

Антихипертензивният ефект се поддържа в течение на 24 часа след приема и включва последните 4 часа преди следващата доза, което се установява чрез измерване на кръвното налягане в амбулаторни условия. Това се потвърждава от отношението на остатъчния (най-слабия) антихипертензивен ефект в края на дозовия (24-часовия) интервал към

антихипертензивния ефект (най-силно изразения), измерен във времето на пика на лекарствения ефект (through to peak ratio), което последователно е над 80 % след прием на дози от 40 и 80 mg телмисартан в плацебо-контролирани клинични проучвания. Установява се забележима тенденция към зависимост между дозата и времето до възстановяване на базалното систолично кръвно налягане. В този смисъл данните относно диастоличното кръвно налягане са противоречиви.

При пациенти с хипертония телмисартан понижава систоличното и диастоличното кръвно налягане, без да повлиява честотата на сърцебиене. Приносът на диуретичния и натриуретичния ефект на лекарствения продукт към неговото хипотензивно действие е в процес на установяване. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на вещества от други класове антихипертензивни лекарствени продукти (което е доказано в клинични изпитвания, където ефективността на телмисартан е сравнена с тази на амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан, в рамките на няколко дни кръвното налягане постепенно се възстановява до първоначалните стойности отпреди започването на лечението, без данни за rebound хипертония.

Честотата на суха кашлица е значително по-ниска при пациентите, лекувани с телмисартан, отколкото при тези, които са лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, в клинични изпитвания, директно сравняващи двата типа антихипертензивно лечение.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, приложен самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерството на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртността, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери следователно не трябва да се използват съпътстващо при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване, проведено с алискирен, при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете.

Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са числено по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

### Амлодипин

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембрания инфлукс на калциевите йони в гладките мускули на сърцето и кръвоносните съдове. Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директен ефект на отпускане на

гладките мускули на кръвоносните съдове, което води до намаляване на периферната съдова резистентност и на кръвното налягане. Експерименталните данни показват, че амлодипин се свързва с дихидропиридинови и не-дихидропиридинови места на свързване. Амлодипин е с относително съдово-селективен ефект, с по-голям ефект върху гладкомускулните клетки на съдовете, отколкото върху клетките на сърдечния мускул.

При пациенти с хипертония, приемането веднъж дневно осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане в легнало и изправено положение, в продължение на целия 24-часов интервал. Поради бавното започване на действието, острата хипотония не е част от ефекта на приложението на амлодипин.

При пациенти с хипертония и нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин имат като резултат намаляване на резистентността на съдовете на бъбреците и увеличаване на степента на гломерулна филтрация, както и ефективен бъбречен плазмен поток, без промяна на филтрационната фракция или протеинурия.

Амлодипин не се свързва с никакви нежелани метаболитни ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Хемодинамични проучвания и базирани на физическо натоварване контролирани клинични изпитвания при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA са показали, че амлодипин не води до клинично влошаване, както е установено от поносимостта на физическото натоварване, изтласканото количество кръв от лявата сърдечна камера и клиничната симптоматология.

Плацебо-контролирано проучване (PRAISE), предназначено за оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, които приемат дигоксин, диуретици и ACE инхибитори, е показало, че амлодипин не довежда до повишаване на риска от смъртност или комбинирани смъртност и заболяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

При проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано изпитване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA, без клинични симптоми или обективни находки, предполагащи основно исхемично заболяване, които приемат постоянни дози ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, е установено че амлодипин не повлиява общата сърдечно-съдова смъртност. В същата популация, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен оток.

Телмисартан/Амлодипин

В 8-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово, факториално проучване при 1 461 пациенти с лека до тежка хипертония (усреднено диастолично кръвно налягане в седнало положение  $\geq 95$  и  $\leq 119$  mm Hg), лечението с всяка отделна дозова комбинация Twynsta има за резултат значително по-голямо понижаване на диастоличното и систоличното кръвно налягане и по-висока честота на контрол, в сравнение със съответните компоненти при монотерапия.

Twynsta показва дозозависими понижения на систоличното/диастоличното кръвно налягане в рамките на терапевтичния дозов интервал -21,8/-16,5 mm Hg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mm Hg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mm Hg (40 mg/10 mg) и -26,4/-20,1 mm Hg (80 mg/10 mg). Понижение на диастоличното кръвно налягане  $< 90$  mm Hg е постигнато съответно при 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % от пациентите. Стойностите са коригирани спрямо изходното ниво и страната.

Голяма част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 2 седмици след започване на лечението. В подгрупа от 1 050 пациенти с умерена до тежка хипертония (DBP  $\geq 100$  mm Hg), 32,7–51,8 % се повлияват в достатъчна степен при монотерапия както с телмисартан, така и с амлодипин. Наблюдаваните средни промени в систоличното/диастоличното кръвно налягане при комбинирано лечение с амлодипин 5 mg (-22,2/-17,2 mm Hg с 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mm Hg с 80 mg/5 mg) са сравними или по-високи от тези, наблюдавани с амлодипин

10 mg (-21,0/-17,6 mm Hg) и са свързани със значително по-ниска честота на поява на оток (1,4 % с 40 mg/5 mg; 0,5 % с 80 mg/5 mg; 17,6 % с амлодипин 10 mg).

Амбулаторно автоматично измерване на кръвното налягане (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM), извършено при група от 562 пациенти, е потвърдило резултатите, наблюдавани при понижаванията на систоличното и диастоличното кръвно налягане в клинични условия, последователно, по време на целия 24-часов период на дозиране.

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, паралелно-групово проучване, общо 1 097 пациенти с лека до тежка хипертония, които не са били адекватно контролирани с амлодипин 5 mg, са получавали Twynsta (40 mg/5 mg или 80 mg/5 mg) или амлодипин (5 mg или 10 mg), приложен самостоятелно. След 8 седмици на лечение, всяка от комбинациите е със статистически значимо по-голяма ефикасност от монотерапията и с двете дози амлодипин по отношение на понижаването на систоличното и диастоличното кръвно налягане (-13,6/-9,4 mm Hg, -15,0/-10,6 mm Hg с 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg спрямо -6,2/-5,7 mm Hg, -11,1/-8,0 mm Hg с амлодипин 5 mg и 10 mg) и е постигната по-висока честота на контрол на диастоличното налягане, в сравнение със съответните режими на монотерапия (56,7 %, 63,8 % с 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg спрямо 42 %, 56,7 % с амлодипин 5 mg и 10 mg). Честота на поява на оток е значително по-ниски при 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg в сравнение с амлодипин 10 mg (съответно 4,4 % спрямо 24,9 %).

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, паралелно-групово проучване, общо 947 пациенти с лека до тежка хипертония, които не са били адекватно контролирани с амлодипин 10 mg, са получавали Twynsta (40 mg/10 mg или 80 mg/10 mg) или амлодипин (10 mg), приложен самостоятелно. След 8 седмици на лечение, всяко от комбинираните лечения е със статистически значимо по-голяма ефикасност от монотерапията с амлодипин по отношение на понижаването на диастоличното и систоличното кръвно налягане (-11,1/-9,2 mm Hg, -11,3/-9,3 mm Hg с 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg спрямо -7,4/-6,5 mm Hg с амлодипин 10 mg) и е постигната по-висока честота на нормализиране на диастоличното кръвно налягане в сравнение с монотерапията (63,7 %, 66,5 % с 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg спрямо 51,1 % с амлодипин 10 mg).

В две съответни, отворени, дългосрочни проучвания за проследяване, проведени в продължение на още 6 месеца, ефектът на Twynsta се е задържал през периода на изпитването. Освен това е установено, че при някои пациенти, които не се повлияват в достатъчна степен от Twynsta 40 mg/10 mg, е налице допълнително понижаване на кръвното налягане след възходящо титриране на дозата до достигане на Twynsta 80 mg/10 mg.

Общата честота на нежелани реакции при лечение с Twynsta в програмата за клинично изпитване е ниска, като само 12,7 % от пациентите на лечение имат нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции са периферен оток и замаяност, вижте също точка 4.8. Съобщените нежелани реакции съвпадат с очакваните реакции от профилите на безопасност на компонентите телмисартан и амлодипин. Не са наблюдавани нови или по-тежки нежелани реакции. Свързаните с оток реакции (периферен оток, генерализиран оток и оток) са последователно по-ниски при пациентите, които приемат Twynsta, в сравнение с тези, които получават амлодипин 10 mg. В изпитването с факториален дизайн честотата на оток е 1,3 % при Twynsta 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg, 8,8 % при Twynsta 40 mg/10 mg и 80 mg/10 mg и 18,4 % при амлодипин 10 mg. При пациентите, неповлияващи се от амлодипин 5 mg, честотата на оток е 4,4 % при 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg и 24,9 % при амлодипин 10 mg.

Антихипертензивният ефект на Twynsta е подобен независимо от възрастта и пола, както и при пациенти със или без диабет.

Twynsta не е проучен при друга популация пациенти, освен с хипертония. Телмисартан е проучен в голямо проучване за изхода при 25 620 пациенти с висок сърдечно-съдов риск



(ONTARGET). Амлодипин е проучен при пациенти с хронична стабилна ангина, вазоспастична ангина, и такива с ангиографски документирана исхемична болест на сърцето.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Twynsta във всички подгрупи на педиатричната популация при хипертония. (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Фармакокинетични свойства на фиксираната дозова комбинация

Скоростта и степента на абсорбция на Twynsta са еквивалентни на бионаличността на телмисартан и амлодипин, прилагани като отделни таблетки.

#### Абсорбция

Абсорбцията на телмисартан е бърза, въпреки че абсорбираното количество варира. Средната абсолютна бионаличност за телмисартан е около 50 %. Когато телмисартан се приема с храна, намаляването на площта под кривата на съотношението плазмена концентрация-време ( $AUC_{0-\infty}$ ) варира от приблизително 6 % (доза 40 mg) до приблизително 19 % (доза 160 mg). До 3 часа след приложението, плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приет със или без храна.

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре, с максимална концентрация в кръвта между 6-12 часа след приема. Установената абсолютна бионаличност е между 64 и 80 %. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приемането на храна.

#### Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (>99,5 %), основно албумин и алфа-1 кисел гликопротеин. Средният привиден обем на разпределение в стационарно състояние ( $V_{dss}$ ) е приблизително 500 l.

Обемът на разпределение на амлодипин е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучванията показват, че приблизително 97,5 % от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини при пациенти с хипертония.

#### Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация до глюкуронида на изходното съединение. Не е наблюдавана фармакологична активност на конюгата.

Амлодипин се метаболизира в значителна степен (приблизително 90 %) от черния дроб до неактивни метаболити.

#### Елиминиране

Телмисартан се характеризира с двуксponentialна кинетика на разграждане, с терминален елиминационен полуживот >20 часа. Максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) и, в по-малка степен, площта под кривата “плазмена концентрация-време” (AUC) се повишават непропорционално на дозата. Няма доказателство за клиничнозначимо натрупване на телмисартан, приет в препоръчителната доза. Плазмените концентрации са по-високи при жените, отколкото при мъжете, без значимо повлияване на ефикасността.

След перорално (и интравенозно) приложение, телмисартан се екскретира почти изцяло с фецеса, основно в непроменен вид. Кумулативната екскреция чрез урината е <1 % от дозата. Общият плазмен клирънс ( $Cl_{tot}$ ) е висок (приблизително 1 000 ml/min) в сравнение с чернодробния кръвен ток (около 1 500 ml/min).

Елиминирането на амлодипин от плазмата е двуфазово, с терминален елиминационен полуживот приблизително 30 до 50 часа, при еднократна дневна доза. Стационарни плазмени нива се достигат след продължително приложение за 7-8 дни. 10 % от първоначалния амлодипин и 60 % от метаболитите на амлодипина се екскретират в урината.

#### Линейност/нелинейност

Не се очаква слабото понижаване на AUC за телмисартан да понижи терапевтичната му ефикасност. Няма линейна зависимост между дозите и плазмените нива. При дози над 40 mg  $C_{max}$  и, в по-малка степен, AUC се повишават непропорционално.

Амлодипин показва линейна фармакокинетика.

#### Педиатрична популация (възраст под 18 години)

Липсват данни за фармакокинетиката при педиатричната популация.

#### Пол

Наблюдавани са разлики в плазмените концентрации на телмисартан, с 3- и 2-кратно по-високи  $C_{max}$  и AUC, съответно при жени в сравнение с мъже.

#### Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава при млади пациенти и пациенти в старческа възраст.

Времето до достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобно при индивиди в старческа възраст и млади индивиди. При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин е с тенденция да намалява, което има за резултат увеличаване на AUC и на елиминационния полуживот.

#### Бъбречно увреждане

При пациенти с лека до умерена и тежка степен на бъбречно увреждане се наблюдава удвояване на плазмените концентрации на телмисартан. Все пак, при пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на диализа, се наблюдават по-ниски плазмени концентрации. При пациентите с бъбречна недостатъчност телмисартан е свързан в голяма степен с плазмените протеини и не може да бъде отстранен чрез диализа. Елиминационният полуживот не се променя при пациентите с бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо от бъбречно увреждане.

#### Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват увеличаване на абсолютната бионаличност на телмисартан до близо 100 %. Елиминационният полуживот на телмисартан не се променя при пациентите с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност са с понижен клирънс на амлодипин, което има за резултат увеличаване на AUC с приблизително 40–60 %.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Тъй като неклиничните профили на токсичност на телмисартан и амлодипин не се припокриват, не се очаква засилване на токсичността за комбинацията от двете. Това становище се потвърждава от проучване за субхронична токсичност (13-седмично) при плъхове, при което са тествани дозови нива от 3,2/0,8, 10/2,5 и 40/10 mg/kg телмисартан/амлодипин.

Предклиничните данни за компонентите на фиксираната дозова комбинация са дадени по-долу.

#### Телмисартан

При предклиничните проучвания за безопасност, дозите, водещи до експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен интервал, причиняват намалени стойности на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), изменения в бъбречната

хемодинамика (повишени кръвни нива на урейнния азот и креатинина), както и повишени нива на калий в серума при животни с нормално кръвно налягане. При кучета се наблюдават дилатация и атрофия на бъбречните тубули. При кучета и плъхове се отбелязва и увреждане на стомашната лигавица (ерозия, улцерации или възпаление). Тези фармакологично-медицирани нежелани лекарствени реакции, известни от предклиничните проучвания с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни антагонисти, се предотвратяват чрез перорално приложение на физиологичен разтвор. И при двата вида животни се наблюдават повишена активност на плазмения ренин и хипертофия/хиперплазия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Тези промени, както и клас-специфичният ефект на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим и други ангиотензин II рецепторни антагонисти, изглежда нямат клинична значимост.

Не е наблюдавано ясно доказателство за тератогенен ефект, въпреки че телмисартан в токсични дози оказва ефект върху постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло и късно проглеждане.

Няма доказателство за мутагенност и съответна кластогенна активност по време на *in vitro* проучвания, както и доказателства за канцерогенност при плъхове и мишки.

### Амлодипин

#### *Репродуктивна токсичност*

Репродуктивните проучвания при плъхове и мишки показват закъсняло раждане, удължено раждане и намалена преживяемост на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/kg.

#### *Нарушение на фертилитета*

Не е установен ефект върху фертилитета на плъхове, на които е приложен перорално амлодипинов малеат (на мъжки за 64 дни и на женски за 14 дни преди чифтосване) при дози до 10 mg амлодипин/kg/ден (около 8 пъти\* максималната препоръчителна доза при хора 10 mg/ден на базата на mg/m<sup>2</sup>).

В друго проучване при плъхове, в което на мъжки плъхове е прилаган амлодипинов безилат в продължение на 30 дни при доза, сравнима с дозата при хора на базата на mg/kg, са установени понижени плазмени нива на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и намалена плътност на спермата и намален брой зрели сперматиди и клетки на Сертоли.

#### *Канцерогенеза, мутагенеза*

Плъхове и мишки, на които е прилаган амлодипин с храната в продължение на две години, в концентрации, изчислени така, че да осигуряват дневни дозови нива 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден, не показват данни за канцерогенност. Най-високата доза (за мишки подобна на, а за плъхове двойно по-висока\* от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg на базата на mg/m<sup>2</sup>) е била близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват свързани с лекарството ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

\*Базирана на пациент с телесно тегло 50 kg

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Силициев диоксид, колоиден безводен  
Брилянтво синьо FCF (E133)  
Железен оксид, черен(E172)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Магнезиев стеарат  
Царевично нишесте  
Меглумин  
Микрокристална целулоза  
Повидон K25  
Прежелатинизирано нишесте (получено от царевично нишесте)  
Натриев хидроксид  
Сорбитол (E420)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.  
Извадете таблетките от блистера непосредствено преди употреба.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/алуминий блистери (PA/Al/PVC/Al) в картонена опаковка, съдържаща 14, 28, 56, 98  
таблетки или алуминий/алуминий перфорирани еднодозови блистери (PA/Al/PVC/Al) в  
картонена опаковка, съдържаща 30 x 1, 90 x 1 таблетки и групови опаковки, съдържащи 360  
(4 опаковки от 90 x 1) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 07 октомври 2010 г.  
Дата на последно подновяване: 20 август 2015 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Twynsta 80 mg/5 mg таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (telmisartan) и 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 337,28 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Двуслойни таблетки в синьо и бяло, с елипсоидна форма и дължина приблизително 16 mm, гравирани с продуктов код АЗ и логото на компанията върху белия слой.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни:

Допълваща терапия

Twynsta 80 mg/5 mg е показан при възрастни, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано с Twynsta 40 mg/5 mg.

Заместителна терапия

Възрастни пациенти, които приемат телмисартан и амлодипин под формата на отделни таблетки, могат вместо това да приемат таблетки Twynsta, съдържащи същите компоненти със същите дози.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза на този лекарствен продукт е една таблетка дневно.

Максималната препоръчителна доза е една таблетка 80 mg телмисартан/10 mg амлодипин дневно. Този лекарствен продукт е показан за дългосрочно лечение.

Приемането на амлодипин заедно с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти ефектът на понижаване на кръвното налягане може да се засили, в резултат на повишаване на бионаличността (вж. точка 4.5).

Допълваща терапия

Twynsta 80 mg/5 mg таблетки може да се прилага при пациенти, чието кръвното налягане не е адекватно контролирано с Twynsta 40 mg/5 mg.

Препоръчва се отделно титриране на дозите на двата компонента (т.е. амлодипин и телмисартан) преди преминаване към фиксираната дозова комбинация. Когато е уместно от клинична гледна точка, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към фиксираната дозова комбинация.

Пациентите, лекувани с 10 mg амлодипин, при които възникват дозозависими нежелани реакции, като оток, могат да преминат на терапия с Twynsta 40 mg/5 mg веднъж дневно, намалявайки дозата амлодипин, без така да се намалява очакваният антихипертензивен отговор.

#### Заместителна терапия

Пациентите, които приемат телмисартан и амлодипин под формата на отделни таблетки, могат вместо това веднъж дневно да приемат таблетки Twynsta, съдържащи същите компоненти със същите дози в една таблетка.

#### Старческа възраст (>65 години)

При пациенти в старческа възраст не е необходимо коригиране на дозата. Има малко информация за прилагането при много възрастни пациенти.

При пациенти в старческа възраст се препоръчват обичайните схеми на прилагане на амлодипин, но при увеличаване на дозата трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. точка 4.4).

#### Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при тези на хемодиализа е ограничен. При тази група пациенти се препоръчва употребата на телмисартан/амлодипин да става с повишено внимание, тъй като амлодипин и телмисартан не се диализират (вж. също точка 4.4). Не се изисква коригиране на дозировката при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане.

#### Чернодробно увреждане

Twynsta е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, телмисартан/амлодипин трябва да се прилага с внимание. За телмисартан дозировката не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на телмисартан/амлодипин при деца под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Twynsta може да се приема със или без храна. Препоръчва се приемането на Twynsta с малко количество течност.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Жлъчни обструктивни нарушения и тежко чернодробно увреждане
- Шок (включително кардиогенен шок)
- Обструкция на изходящия тракт на лявата камера (например високостепенна аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда

Съпътстващата употреба на телмисартан/амлодипин с алискирен-съдържащи лекарствени продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Бременност

По време на бременност не трябва да се започва терапия с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Освен когато продължаването на терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти се смята за наложително, пациентките, планиращи да забременеят, трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. След установяване на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде преустановено незабавно, и, по възможност, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

##### Чернодробно увреждане

Телмисартан се елиминира почти изцяло чрез жлъчката. При пациентите с обструктивни жлъчни заболявания или чернодробна недостатъчност може да се очаква понижен клирънс. Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция, като не са установени препоръки за дозата. По тази причина лечението с амлодипин трябва да започне с доза в долния край на дозовия интервал и да се подхожда с повишено внимание както при започване на лечението, така и при увеличаване на дозата.

Ето защо при тези пациенти телмисартан/амлодипин трябва да се прилага с повишено внимание.

##### Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречна артерия или стеноза на артерия на единствен функциониращ бъбрек, са лекувани с лекарствени продукти, които засягат ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречно увреждане.

##### Бъбречно увреждане и трансплантация на бъбрек

Когато телмисартан/амлодипин се използва за лечение на пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинин. Няма опит относно приложението на телмисартан/амлодипин при пациенти със скорошна трансплантация на бъбрек. Телмисартан и амлодипин не се диализират.

##### Вътресъдова хиповолемия

При пациенти с хиповолемия и/или изчерпване на натрия, например поради интензивна диуретична терапия, намален прием на соли поради диета, диария или повръщане, може да възникне симптоматична хипотония, особено след първата доза. Такива състояния трябва да бъдат преодолени преди приложението на телмисартан. В случай на хипотония вследствие на лечение с телмисартан/амлодипин, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и, ако е необходимо, да му бъде направено интравенозно вливане на нормален физиологичен разтвор. След стабилизиране на кръвното налягане лечението може да бъде продължено.

##### Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.



АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери не трябва да се използват съпътстващо при пациенти с диабетна нефропатия.

#### Други състояния със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациентите, чиито съдов тонус и бъбречна функция зависят най-вече от дейността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или основно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия), лечението с лекарствени продукти, повлияващи тази система, се свързва с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко с остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

#### Първичен алдостеронизъм

Пациентите с първичен алдостеронизъм в общия случай не се повлияват от антихипертензивните лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това, употребата на телмисартан не се препоръчва.

#### Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при другите съдоразширяващи средства, изисква се специално внимание при пациенти, страдащи от стеноза на аортната и митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

#### Нестабилна стенокардия, остър инфаркт на миокарда

Няма данни в подкрепа на употребата на телмисартан/амлодипин в случай на нестабилна стенокардия и по време на или в рамките на един месец след претърпян инфаркт на миокарда.

#### Пациенти със сърдечна недостатъчност

В едно дългосрочно, плацебо-контролирано изпитване на амлодипин при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) съобщената честота на белодробен оток е по-висока в групата на лечение с амлодипин, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). По тази причина при пациентите със сърдечна недостатъчност лечението трябва да се прилага с повишено внимание.

Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като може да увеличат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

#### Пациенти с диабет, лекувани с инсулин или антидиабетични средства

При лечение с телмисартан, при тези пациенти може да възникне хипогликемия. Затова при тези пациенти трябва да се обсъди съответно проследяване на нивото на глюкозата в кръвта и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или на антидиабетичните средства, когато е показано.

#### Хиперкалиемия

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да причини хиперкалиемия. Хиперкалиемията може да причини смърт при пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречна недостатъчност, пациенти с диабет, пациенти на съпътстваща терапия с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий, и/или при пациенти с други съпътстващи събития.

Преди да се вземе решение за съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, трябва да се прецени съотношението полза/риск. Основните рискови фактори за възникване на хиперкалиемия, които трябва да се вземат под внимание са:

- захарен диабет, бъбречно увреждане, възраст (>70 години)
- комбинация с един или повече лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система и/или калиеви добавки. Лекарствените продукти или терапевтичните класове лекарствени продукти, които могат да предизвикат хиперкалиемия, са заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, включително селективни СОХ-2-инхибитори), хепарин, имunosупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.
- съпътстващи събития, в частност дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречната функция, внезапно влошаване на състоянието на бъбреците (например инфекциозни заболявания), клетъчна лиза (например остра исхемия на крайник, рабдомиолиза, голяма травма).

Необходимо е да се провежда внимателно проследяване на серумния калий при тези пациенти (вж. точка 4.5).

#### Пациенти в старческа възраст

При увеличаване на дозата на амлодипин при пациенти в старческа възраст трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. точка 4.2 и 5.2).

#### Сорбитол

Този лекарствен продукт съдържа 337,28 mg сорбитол във всяка таблетка.

Сорбитолът е източник на фруктоза. Twynsta не се препоръчва за употреба при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза.

#### Натрий

Всяка таблетка съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### Други

Както при всеки антихипертензивен лекарствен продукт, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са установени взаимодействия между двата компонента на тази фиксирана дозова комбинация по време на клиничните изпитвания.

#### Взаимодействия, свързани с комбинацията

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия.

#### Да се вземе предвид при съпътстваща употреба

##### *Други антихипертензивни лекарствени продукти*

Понижаващият кръвното налягане ефект на телмисартан/амлодипин може да бъде засилен при съпътстваща употреба на други антихипертензивни лекарствени продукти.

##### *Лекарствени продукти с потенциал за понижаване на кръвното налягане*

На базата на фармакологичните им свойства, може да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да засилят хипотоничните ефекти на всички антихипертензивни средства,

включително на този лекарствен продукт, например баклофен, амифостин, невролептици или антидепресанти. Освен това, ортостатичната хипотония може да бъде засилена и от алкохол.

#### *Кортикостероиди (за системно приложение)*

Намаляване на антихипертензивния ефект.

#### Взаимодействия, свързани с телмисартан

#### Не се препоръчва съпътстваща употреба

##### *Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки*

Ангиотензин II рецепторните антагонисти, какъвто е телмисартан, намаляват загубата на калий, предизвикана от диуретиците. Калий-съхраняващите диуретици като спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или съдържащите калий заместители на солта могат да доведат до значително повишение на серумния калий. Ако е показана съпътстваща употреба поради документирана хипокалиемия, те трябва да се използват с повишено внимание и с често проследяване на серумния калий.

##### *Литий*

Съобщавани са случаи на обратими повишения в серумните концентрации на литий и токсичност при съпътстващо приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, както и с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително телмисартан. Ако комбинираната употреба се окаже необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

#### *Други антихипертензивни средства, действащи на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

#### Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

##### *Нестероидни противовъзпалителни средства*

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например пациенти с дехидратация или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция), едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата, може да има като резултат по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, което обикновено е обратимо. Затова, комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, като под внимание трябва да се вземе и проследяването на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

##### *Рамиприл*

В едно изпитване, едновременното приложение на телмисартан и рамиприл е довело до 2,5кратно повишение в  $AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$  на рамиприл и рамиприлат. Клиничната значимост на това наблюдение е неизвестна.

### Съпътстваща употреба, която трябва да се има предвид

#### *Дигоксин*

Когато телмисартан се прилага едновременно с дигоксин, се наблюдава повишаване на медианата на пиковата (49 %) и най-ниската (20 %) плазмена концентрация на дигоксин. При започване на лечение, при коригиране на дозата или при прекратяване на приема на телмисартан трябва да се проследяват нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

### Взаимодействия, свързани с амлодипин

#### Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

#### *Инхибитори на СYP3A4*

Съпътстващата употреба на амлодипин със силни или умерени СYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да предизвика значително увеличаване на експозицията на амлодипин, което да доведе до увеличен риск от хипотония. Клиничната трансация на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и коригиране на дозата.

#### *Индуктори на СYP3A4*

При едновременно приложение на известни индуктори на СYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли регулиране на дозата както по време, така и след съпътстващо медикаментозно лечение, особено със силни СYP3A4 индуктори (например рифампицин, жълт кантарион).

#### *Дантролен (инфузия)*

При животни, след приложение на верапамил и интравенозен дантролен, са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс във връзка с хиперкалиемия. Поради риск от хиперкалиемия е препоръчително да се избягва едновременното приложение на блокери на калциевите канали, като амлодипин, при пациенти, склонни към злокачествена хипертермия, както и при овладяването на злокачествена хипертермия.

#### *Грейпфрут и сок от грейпфрут*

Приложението на Twynsta с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се увеличи, което да доведе до увеличаване на ефектите на понижаване на кръвното налягане.

### Съпътстваща употреба, която трябва да се има предвид

#### *Такролимус*

Има риск от увеличение на нивата на такролимус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин, въпреки че фармакокинетичният механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне токсичност на такролимус, приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и съответно коригиране на дозата такролимус при необходимост.

#### *Циклоспорин*

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци и други популации, с изключение на пациентите с бъбречна трансплантация, при които е наблюдавано промяната на най-ниската концентрация на циклоспорин да се повишава (средно 0-40 %). Следва да се има предвид проследяване на нивата на циклоспорин при пациентите с бъбречна трансплантация, лекувани с амлодипин, и да се правят намалявания на дозата на циклоспорин при необходимост.

#### *Инхибитори на прицелния за рапамицин ензим при бозайници (mTOR)*

mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са СУР3А субстрати. Амлодипин е слаб СУР3А инхибитор. При съпътстващо приложение на mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

#### *Симвастатин*

Едновременното многократно приложение на 10 mg амлодипин и 80 mg симвастатин води до увеличение на експозицията на симвастатин до 77 %, в сравнение със симвастатин, приложен самостоятелно. Затова, при пациенти, приемащи амлодипин, е необходимо да се ограничи дозата симвастатин до 20 mg дневно.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Има ограничени данни от употребата на телмисартан/амлодипин при бременни жени. Не са провеждани проучвания с телмисартан/амлодипин за репродуктивната токсичност при животни.

#### *Телмисартан*

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точка 4.3 и точка 4.4).

Проучванията с телмисартан при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишение на риска. Докато липсват данни от контролирано епидемиологично изследване за риска от действието на ангиотензин II рецепторни антагонисти, за този клас лекарствени продукти такива рискове може да има. Освен когато продължаването на лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти се счита за наложително, пациентките, които планират да забременеят, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е възможно, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията към ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, намаляване на амниотичната течност, забавяне осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

При експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория триместър на бременността, се препоръчва извършване на ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа.

Кърмачетата, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### *Амлодипин*

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора все още не е установена. В проучванията при животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3-7 %, с максимум 15 %. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен.

Поради това, че липсва информация относно употребата на телмисартан в периода на кърмене, употребата на телмисартан/амлодипин не се препоръчва; за предпочитане е да се пристъпи към алтернативно лечение с доказан профил на безопасност по време на кърмене, особено когато се кърми новородено или недоносено бебе.

### Фертилитет

Липсват данни от контролирани клинични проучвания с фиксираната дозова комбинация или с всеки от компонентите поотделно.

Не са провеждани отделни проучвания за репродуктивна токсичност с комбинацията от телмисартан и амлодипин.

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисартан върху фертилитета при мъжки и женски животни.

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, се съобщава за обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите. Клиничните данни за потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета са недостатъчни. В едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Twynsta повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението може да получат нежелани реакции, като синкоп, сънливост, замаяност или световъртеж (вж. точка 4.8). Затова се препоръчва повишено внимание по време на шофиране и работа с машини. При поява на тези нежелани реакции, е необходимо да се избягват потенциално опасни дейности като шофиране или работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции включват замаяност и периферен оток. В редки случаи може да възникне сериозен синкоп (по-малко от 1 случай на 1 000 пациенти).

Съобщените до момента нежелани реакции, отнасящи се до някой от компонентите (телмисартан или амлодипин), могат да бъдат потенциални нежелани реакции и на Twynsta, дори ако не са наблюдавани в клинични проучвания или по време на постмаркетинговия период.

### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Безопасността и поносимостта на Twynsta са оценени в пет контролирани клинични проучвания с над 3 500 пациенти, над 2 500 от които са приемали телмисартан в комбинация с амлодипин.

Нежеланите реакции са групирани според честотата на възникване, съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

| Системо-органен клас                          | Twynsta  | Телмисартан  | Амлодипин                       |
|---|--|--|---------------------------------|
| <b>Инфекции и инфестации</b>                  |  |  |                                 |
| Нечести                                       |  | инфекция на горните дихателни пътища, включително фарингит и синусит, инфекция на пикочните пътища, включително цистит |                                 |
| Редки   | цистит   | сепсис, включително с летален изход <sup>1</sup>   |                                 |
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> |  |  |                                 |
| Нечести                                       |  | анемия   |                                 |
| Редки   |  | тромбоцитопения, еозинофилия   |                                 |
| Много редки                                   |  |  | левкоцитопения, тромбоцитопения |
| <b>Нарушения на имунната система</b>          |  |  |                                 |
| Редки   |  | свръхчувствителност, анафилактична реакция   |                                 |
| Много редки                                   |  |  | свръхчувствителност             |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>   |  |  |                                 |
| Нечести                                       |  | хиперкалиемия  |                                 |
| Редки   |  | хипогликемия (при пациенти с диабет)   |                                 |
| Много редки                                   |  |  | хипергликемия                   |
| <b>Психични нарушения</b>                     |  |  |                                 |
| Нечести                                       |  |  | промяна на настроението         |
| Редки   | депресия, безпокойство, безсъние                             |  | обърканост                      |
| <b>Нарушения на нервната система</b>          |  |  |                                 |
| Чести   | замаяност  |  |                                 |
| Нечести                                       | сънливост, мигрена, главоболие, парестезия                   |  |                                 |
| Редки   | синкоп, периферна невропатия, хипоестезия, дисгеузия, тремор |  |                                 |

|   |   |                     |   |
|---|---|---------------------|---|
| Много редки   |   |                     | екстрапирамиден синдром,<br>хипертония  |
| <b>Нарушения на очите</b>                             |   |                     |   |
| Чести   |   |                     | зрителни смущения<br>(включително диплопия)                                   |
| Нечести   |   |                     | нарушение на зрението   |
| Редки   |   | зрителни смущения   |   |
| <b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>                 |   |                     |   |
| Нечести   | световъртеж   |                     | тинитус   |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                             |   |                     |   |
| Нечести   | брадикардия,<br>палпитации  |                     |   |
| Редки   |   | тахикардия          |   |
| Много редки   |   |                     | инфаркт на миокарда,<br>аритмия,<br>камерна тахикардия,<br>предсърдно мъждене |
| <b>Съдови нарушения</b>                               |   |                     |   |
| Нечести   | хипотония,<br>ортостатична хипотония,<br>зачервяване на лицето      |                     |   |
| Много редки   |   |                     | васкулит  |
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> |   |                     |   |
| Нечести   | кашлица   | диспнея             | диспнея, ринит  |
| Много редки   | интерстициална белодробна болест <sup>3</sup>                       |                     |   |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                      |   |                     |   |
| Чести   |   |                     | промяна в ритъма на изхождане<br>(включително диария и запек)                 |
| Нечести   | абдоминална болка,<br>диария,<br>гадене                             | флатуленция         |   |
| Редки   | повръщане,<br>гингивална хипертрофия,<br>диспепсия, сухота в устата | стомашен дискомфорт |   |
| Много редки   |   |                     | панкреатит,<br>гастрит  |



| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| Редки  |  | нарушена чернодробна функция, чернодробно нарушение <sup>2</sup>               |  |
| Много редки  |  |  | хепатит, жълтеница, повишени нива на чернодробните ензими (особено при холестаза)                                |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                          |  |  |  |
| Нечести  | пруритус   | хиперхидроза   | косопад, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза  |
| Редки  | екзема, еритема, обрив                                 | ангиоедем (с летален изход), лекарствен обрив, токсичен кожен обрив, уртикария |  |
| Много редки  |  |  | ангиоедем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, фоточувствителност |
| С неизвестна честота   |  |  | токсична епидермална некролиза   |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> |  |  |  |
| Чести  |  |  | подуване на глезените  |
| Нечести  | артралгия, мускулни спазми (крампи в краката), миалгия |  |  |
| Редки  | болка в гърба, болка в крайник (болка в крака)         | болка в сухожилие (подобни на тендинит симптоми)                               |  |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                       |  |  |  |
| Нечести  |  | бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност                  | нарушение на уринирането, често уриниране  |

|  |  |  |                                |
|--|--|--|--------------------------------|
| Редки  | нощно уриниране                            |  |                                |
| <b><i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i></b> |  |  |                                |
| Нечести  | еректилна дисфункция                       |  | гинекомастия                   |
| <b><i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i></b>   |  |  |                                |
| Чести  | периферен оток                             |  |                                |
| Нечести  | астения, гръдна болка, умора, оток         |  | болка                          |
| Редки  | неразположение                             | грипоподобно заболяване  |                                |
| <b><i>Изследвания</i></b>  |  |  |                                |
| Нечести  | повишени нива на чернодробните ензими      | повишени нива на креатинин в кръвта  | повишено телло, понижено телло |
| Редки  | повишени нива на пикочна киселина в кръвта | повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта, понижени нива на хемоглобин |                                |

<sup>1</sup>: Нежеланата реакция може да бъде открита случайно или да е възникнала в резултат на неизвестен до момента механизъм

<sup>2</sup>: Повечето случаи на нарушена чернодробна функция/чернодробно нарушение, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, са възникнали при японски пациенти. Тези нежелани лекарствени реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.

<sup>3</sup>: От постмаркетинговия опит с телмисартан има съобщени случаи на интерстициална белодробна болест (предимно интерстициална и еозинофилна пневмония).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Признаците и симптомите за предозиране се очаква да се проявят под формата на засилени фармакологични ефекти. Най-важните прояви на предозиране с телмисартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; има съобщения и за брадикардия, замаяност, повишение на нивата на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност.

Предозирането с амлодипин може да има като резултат прекомерна периферна вазодилатация и е възможно да се появи рефлексна тахикардия. Съобщава се за значителна и вероятно продължителна системна хипотония, стигаща до шок, включително шок, завършващ с летален изход.

### Лечение

Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, а лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Схемата за лечение зависи от времето от момента на поглъщане, както и от тежестта на симптомите. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане и/или промивка на стомаха. При лечението на предозиране както на телмисартан, така и на амлодипин, приложението на активен въглен може да е от полза.

Нивата на серумните електролити и креатинина трябва да се проследяват често. При възникване на хипотония пациентът трябва да се постави легнал по гръб с повдигнати крайници и да се направи бързо вливане на соли и обемозаместители. Трябва да се започне поддържащо лечение.

Интравенозното вливане на калциев глюконат може да е от полза за обръщане на ефекта на блокиране на калциевите канали.

В някои случаи може да е от полза да се направи промивка на стомаха. При здрави доброволци приложението на активен въглен до 2 часа след приложение на 10 mg амлодипин показва намаляване на скоростта на абсорбция на амлодипин.

Телмисартан и амлодипин не се отстраняват с хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) и блокери на калциевите канали; АТС код: C09DB04.

Тwynsta съчетава две антихипертензивни съединения с допълващи се механизми на действие за контролиране на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертония: ангиотензин II рецепторен антагонист (телмисартан) и дихидропиридинов блокер на калциевите канали (амлодипин).

Комбинацията от тези вещества има адитивен антихипертензивен ефект, понижаващ кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки компонент, приложен самостоятелно.

Приемането на Тwynsta веднъж дневно ефективно и трайно понижава кръвното налягане през 24-часовия терапевтичен дозов интервал.

#### Телмисартан

Телмисартан е активен при перорален прием и е специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип АТ<sub>1</sub>). Телмисартан измества с много голям афинитет ангиотензин II от специфичното му място на свързване към рецептора от субтип АТ<sub>1</sub>, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан не показва никаква активност на парциален агонист на АТ<sub>1</sub>-рецептора. Телмисартан се свързва селективно към АТ<sub>1</sub>-рецептора, като свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително АТ<sub>2</sub> и други по-слабо характеризирани АТ-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори е неизвестна, както и ефектът на възможната им свръхстимулация от ангиотензин II, чиито нива се повишават от телмисартан. Телмисартан намалява плазмените нива на алдостерон. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (кининаза II) - ензимът, който също разгражда брадикинина. Затова не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции.

При хора, доза от 80 mg телмисартан почти изцяло потиска предизвиканото от ангиотензин II повишение на кръвното налягане. Ефектът на потискане продължава 24 часа и е измерим до 48 часа.

След първата доза телмисартан, антихипертензивната активност плавно започва да се проявява след около 3 часа. Максималното понижение на кръвното налягане обикновено се постига за 4 до 8 седмици след започването на лечението и се поддържа по време на целия период на лечение.

Антихипертензивният ефект се поддържа в течение на 24 часа след приема и включва последните 4 часа преди следващата доза, което се установява чрез измерване на кръвното налягане в амбулаторни условия. Това се потвърждава от отношението на остатъчния (най-слабия) антихипертензивен ефект в края на дозовия (24-часовия) интервал към

антихипертензивния ефект (най-силно изразения), измерен във времето на пика на лекарствен ефект (through to peak ratio), което последователно е над 80 % след прием на дози от 40 и 80 mg телмисартан в плацебо-контролирани клинични проучвания. Установява се забележима тенденция към зависимост между дозата и времето до възстановяване на базалното систолично кръвно налягане. В този смисъл данните относно диастоличното кръвно налягане са противоречиви.

При пациенти с хипертония телмисартан понижава систоличното и диастоличното кръвно налягане, без да повлиява честотата на сърцебиене. Приносът на диуретичния и натриуретичния ефект на лекарствения продукт към неговото хипотензивно действие е в процес на установяване. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на вещества от други класове антихипертензивни лекарствени продукти (което е доказано в клинични изпитвания, където ефективността на телмисартан е сравнена с тази на амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан, в рамките на няколко дни кръвното налягане постепенно се възстановява до първоначалните стойности отпреди започването на лечението, без данни за rebound хипертония.

Честотата на суха кашлица е значително по-ниска при пациентите, лекувани с телмисартан, отколкото при тези, които са лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, в клинични изпитвания, директно сравняващи двата типа антихипертензивно лечение.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, приложен самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерството на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртността, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери следователно не трябва да се използват съпътстващо при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване, проведено с алискирен, при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете.

Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са числено по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

#### Амлодипин

Амлодипин е инхибитор на инфлуksa на калциевите йони от дихидропиридиновата група (блоккер на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембрания инфлуksa на калциевите йони в гладките мускули на сърцето и кръвоносните съдове. Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директен ефект на отпускане на

гладките мускули на кръвоносните съдове, което води до намаляване на периферната съдова резистентност и на кръвното налягане. Експерименталните данни показват, че амлодипин се свързва с дихидропиридинови и не-дихидропиридинови места на свързване. Амлодипин е с относително съдово-селективен ефект, с по-голям ефект върху гладкомускулните клетки на съдовете, отколкото върху клетките на сърдечния мускул.

При пациенти с хипертония, приемането веднъж дневно осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане в легнало и изправено положение, в продължение на целия 24-часов интервал. Поради бавното започване на действието, острата хипотония не е част от ефекта на приложението на амлодипин.

При пациенти с хипертония и нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин имат като резултат намаляване на резистентността на съдовете на бъбреците и увеличаване на степента на гломерулна филтрация, както и ефективен бъбречен плазмен поток, без промяна на филтрационната фракция или протеинурия.

Амлодипин не се свързва с никакви нежелани метаболитни ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Хемодинамични проучвания и базирани на физическо натоварване контролирани клинични изпитвания при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA са показали, че амлодипин не води до клинично влошаване, както е установено от поносимостта на физическото натоварване, изтласканото количество кръв от лявата сърдечна камера и клиничната симптоматология.

Плацебо-контролирано проучване (PRAISE), предназначено за оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, които приемат дигоксин, диуретици и ACE инхибитори, е показало, че амлодипин не довежда до повишаване на риска от смъртност или комбинирани смъртност и заболяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

При проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано изпитване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA, без клинични симптоми или обективни находки, предполагащи основно исхемично заболяване, които приемат постоянни дози ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, е установено че амлодипин не повлиява общата сърдечно-съдова смъртност. В същата популация, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен оток.

Телмисартан/Амлодипин

В 8-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово, факториално проучване при 1 461 пациенти с лека до тежка хипертония (усреднено диастолично кръвно налягане в седнало положение  $\geq 95$  и  $\leq 119$  mm Hg), лечението с всяка отделна дозова комбинация Twynsta има за резултат значително по-голямо понижаване на диастоличното и систоличното кръвно налягане и по-висока честота на контрол, в сравнение със съответните компоненти при монотерапия.

Twynsta показва дозозависими понижения на систоличното/диастоличното кръвно налягане в рамките на терапевтичния дозов интервал -21,8/-16,5 mm Hg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mm Hg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mm Hg (40 mg/10 mg) и -26,4/-20,1 mm Hg (80 mg/10 mg). Понижение на диастоличното кръвно налягане  $< 90$  mm Hg е постигнато съответно при 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % от пациентите. Стойностите са коригирани спрямо изходното ниво и страната.

Голяма част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 2 седмици след започване на лечението. В подгрупа от 1 050 пациенти с умерена до тежка хипертония (DBP  $\geq 100$  mm Hg), 32,7–51,8 % се повлияват в достатъчна степен при монотерапия както с телмисартан, така и с амлодипин. Наблюдаваните средни промени в систоличното/диастоличното кръвно налягане при комбинирано лечение с амлодипин 5 mg (-22,2/-17,2 mm Hg с 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mm Hg с 80 mg/5 mg) са сравними или по-високи от тези, наблюдавани с амлодипин

10 mg (-21,0/-17,6 mm Hg) и са свързани със значително по-ниска честота на поява на оток (1,4 % с 40 mg/5 mg; 0,5 % с 80 mg/5 mg; 17,6 % с амлодипин 10 mg).

Амбулаторно автоматично измерване на кръвното налягане (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM), извършено при група от 562 пациенти, е потвърдило резултатите, наблюдавани при понижаванията на систоличното и диастоличното кръвно налягане в клинични условия, последователно, по време на целия 24-часов период на дозиране.

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, паралелно-групово проучване, общо 1 097 пациенти с лека до тежка хипертония, които не са били адекватно контролирани с амлодипин 5 mg, са получавали Twynsta (40 mg/5 mg или 80 mg/5 mg) или амлодипин (5 mg или 10 mg), приложен самостоятелно. След 8 седмици на лечение, всяка от комбинациите е със статистически значимо по-голяма ефикасност от монотерапията и с двете дози амлодипин по отношение на понижаването на систоличното и диастоличното кръвно налягане (-13,6/-9,4 mm Hg, -15,0/-10,6 mm Hg с 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg спрямо -6,2/-5,7 mm Hg, -11,1/-8,0 mm Hg с амлодипин 5 mg и 10 mg) и е постигната по-висока честота на контрол на диастоличното налягане, в сравнение със съответните режими на монотерапия (56,7 %, 63,8 % с 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg спрямо 42 %, 56,7 % с амлодипин 5 mg и 10 mg). Честота на поява на оток е значително по-ниски при 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg в сравнение с амлодипин 10 mg (съответно 4,4 % спрямо 24,9 %).

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, паралелно-групово проучване, общо 947 пациенти с лека до тежка хипертония, които не са били адекватно контролирани с амлодипин 10 mg, са получавали Twynsta (40 mg/10 mg или 80 mg/10 mg) или амлодипин (10 mg), приложен самостоятелно. След 8 седмици на лечение, всяко от комбинираните лечения е със статистически значимо по-голяма ефикасност от монотерапията с амлодипин по отношение на понижаването на диастоличното и систоличното кръвно налягане (-11,1/-9,2 mm Hg, -11,3/-9,3 mm Hg с 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg спрямо -7,4/-6,5 mm Hg с амлодипин 10 mg) и е постигната по-висока честота на нормализиране на диастоличното кръвно налягане в сравнение с монотерапията (63,7 %, 66,5 % с 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg спрямо 51,1 % с амлодипин 10 mg).

В две съответни, отворени, дългосрочни проучвания за проследяване, проведени в продължение на още 6 месеца, ефектът на Twynsta се е задържал през периода на изпитването. Освен това е установено, че при някои пациенти, които не се повлияват в достатъчна степен от Twynsta 40 mg/10 mg, е налице допълнително понижаване на кръвното налягане след възходящо титриране на дозата до достигане на Twynsta 80 mg/10 mg.

Общата честота на нежелани реакции при лечение с Twynsta в програмата за клинично изпитване е ниска, като само 12,7 % от пациентите на лечение имат нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции са периферен оток и замаяност, вижте също точка 4.8. Съобщените нежелани реакции съвпадат с очакваните реакции от профилите на безопасност на компонентите телмисартан и амлодипин. Не са наблюдавани нови или по-тежки нежелани реакции. Свързаните с оток реакции (периферен отока, генерализиран оток и оток) са последователно по-ниски при пациентите, които приемат Twynsta, в сравнение с тези, които получават амлодипин 10 mg. В изпитването с факториален дизайн честотата на оток е 1,3 % при Twynsta 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg, 8,8 % при Twynsta 40 mg/10 mg и 80 mg/10 mg и 18,4 % при амлодипин 10 mg. При пациентите, неповлияващи се от амлодипин 5 mg, честотата на оток е 4,4 % при 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg и 24,9 % при амлодипин 10 mg.

Антихипертензивният ефект на Twynsta е подобен независимо от възрастта и пола, както и при пациенти със или без диабет.

Twynsta не е проучен при друга популация пациенти, освен с хипертония. Телмисартан е проучен в голямо проучване за изхода при 25 620 пациенти с висок сърдечно-съдов риск

(ONTARGET). Амлодипин е проучен при пациенти с хронична стабилна ангина, вазоспастична ангина, и такива с ангиографски документирана исхемична болест на сърцето.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Twynsta във всички подгрупи на педиатричната популация при хипертония. (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Фармакокинетични свойства на фиксираната дозова комбинация

Скоростта и степента на абсорбция на Twynsta са еквивалентни на бионаличността на телмисартан и амлодипин, прилагани като отделни таблетки.

#### Абсорбция

Абсорбцията на телмисартан е бърза, въпреки че абсорбираното количество варира. Средната абсолютна бионаличност за телмисартан е около 50 %. Когато телмисартан се приема с храна, намаляването на площта под кривата на съотношението плазмена концентрация-време ( $AUC_{0-\infty}$ ) варира от приблизително 6 % (доза 40 mg) до приблизително 19 % (доза 160 mg). До 3 часа след приложението, плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приет със или без храна.

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре, с максимална концентрация в кръвта между 6-12 часа след приема. Установената абсолютна бионаличност е между 64 и 80 %. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приемането на храна.

#### Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (>99,5 %), основно албумин и алфа-1 кисел гликопротеин. Средният привиден обем на разпределение в стационарно състояние ( $V_{dss}$ ) е приблизително 500 l.

Обемът на разпределение на амлодипин е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучванията показват, че приблизително 97,5 % от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини при пациенти с хипертония.

#### Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация до глюкуронида на изходното съединение. Не е наблюдавана фармакологична активност на конюгата.

Амлодипин се метаболизира в значителна степен (приблизително 90 %) от черния дроб до неактивни метаболити.

#### Елиминиране

Телмисартан се характеризира с двуксponentialна кинетика на разграждане, с терминален елиминационен полуживот >20 часа. Максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) и, в по-малка степен, площта под кривата “плазмена концентрация-време” (AUC) се повишават непропорционално на дозата. Няма доказателство за клиничнозначимо натрупване на телмисартан, приет в препоръчителната доза. Плазмените концентрации са по-високи при жените, отколкото при мъжете, без значимо повлияване на ефикасността.

След перорално (и интравенозно) приложение, телмисартан се екскретира почти изцяло с фекаса, основно в непроменен вид. Кумулативната екскреция чрез урината е <1 % от дозата. Общият плазмен клирънс ( $Cl_{tot}$ ) е висок (приблизително 1 000 ml/min) в сравнение с чернодробния кръвен ток (около 1 500 ml/min).

Елиминирането на амлодипин от плазмата е двуфазово, с терминален елиминационен полуживот приблизително 30 до 50 часа, при еднократна дневна доза. Стационарни плазмени нива се достигат след продължително приложение за 7-8 дни. 10 % от първоначалния амлодипин и 60 % от метаболитите на амлодипина се екскретират в урината.

#### Линейност/нелинейност

Не се очаква слабото понижаване на AUC за телмисартан да понижи терапевтичната му ефикасност. Няма линейна зависимост между дозите и плазмените нива. При дози над 40 mg  $C_{max}$  и, в по-малка степен, AUC се повишават непропорционално.

Амлодипин показва линейна фармакокинетика.

#### Педиатрична популация (възраст под 18 години)

Липсват данни за фармакокинетиката при педиатричната популация.

#### Пол

Наблюдавани са разлики в плазмените концентрации на телмисартан, с 3- и 2-кратно по-високи  $C_{max}$  и AUC, съответно при жени в сравнение с мъже.

#### Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава при млади пациенти и пациенти в старческа възраст.

Времето до достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобно при индивиди в старческа възраст и млади индивиди. При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин е с тенденция да намалява, което има за резултат увеличаване на AUC и на елиминационния полуживот.

#### Бъбречно увреждане

При пациенти с лека до умерена и тежка степен на бъбречно увреждане се наблюдава удвояване на плазмените концентрации на телмисартан. Все пак, при пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на диализа, се наблюдават по-ниски плазмени концентрации. При пациентите с бъбречна недостатъчност телмисартан е свързан в голяма степен с плазмените протеини и не може да бъде отстранен чрез диализа. Елиминационният полуживот не се променя при пациентите с бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо от бъбречно увреждане.

#### Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват увеличаване на абсолютната бионаличност на телмисартан до близо 100 %. Елиминационният полуживот на телмисартан не се променя при пациентите с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност са с понижен клирънс на амлодипин, което има за резултат увеличаване на AUC с приблизително 40–60 %.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Тъй като неклиничните профили на токсичност на телмисартан и амлодипин не се припокриват, не се очаква засилване на токсичността за комбинацията от двете. Това становище се потвърждава от проучване за субхронична токсичност (13-седмично) при плъхове, при което са тествани дозови нива от 3,2/0,8, 10/2,5 и 40/10 mg/kg телмисартан/амлодипин.

Предклиничните данни за компонентите на фиксираната дозова комбинация са дадени по-долу.

#### Телмисартан

При предклиничните проучвания за безопасност, дозите, водещи до експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен интервал, причиняват намалени стойности на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), изменения в бъбречната



хемодинамика (повишени кръвни нива на урейнния азот и креатинина), както и повишени нива на калий в серума при животни с нормално кръвно налягане. При кучета се наблюдават дилатация и атрофия на бъбречните тубули. При кучета и плъхове се отбелязва и увреждане на стомашната лигавица (ерозия, улцерации или възпаление). Тези фармакологично-медицирани нежелани лекарствени реакции, известни от предклиничните проучвания с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни антагонисти, се предотвратяват чрез перорално приложение на физиологичен разтвор. И при двата вида животни се наблюдават повишена активност на плазмения ренин и хипертофия/хиперплазия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Тези промени, както и клас-специфичният ефект на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим и други ангиотензин II рецепторни антагонисти, изглежда нямат клинична значимост.

Не е наблюдавано ясно доказателство за тератогенен ефект, въпреки че телмисартан в токсични дози оказва ефект върху постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло и късно проглеждане.

Няма доказателство за мутагенност и съответна кластогенна активност по време на *in vitro* проучвания, както и доказателства за канцерогенност при плъхове и мишки.

### Амлодипин

#### *Репродуктивна токсичност*

Репродуктивните проучвания при плъхове и мишки показват закъсняло раждане, удължено раждане и намалена преживяемост на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/kg.

#### *Нарушение на фертилитета*

Не е установен ефект върху фертилитета на плъхове, на които е приложен перорално амлодипинов малеат (на мъжки за 64 дни и на женски за 14 дни преди чифтосване) при дози до 10 mg амлодипин/kg/ден (около 8 пъти\* максималната препоръчителна доза при хора 10 mg/ден на базата на mg/m<sup>2</sup>).

В друго проучване при плъхове, в което на мъжки плъхове е прилаган амлодипинов безилат в продължение на 30 дни при доза, сравнима с дозата при хора на базата на mg/kg, са установени понижени плазмени нива на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и намалена плътност на спермата и намален брой зрели сперматиди и клетки на Сертоли.

#### *Канцерогенеза, мутагенеза*

Плъхове и мишки, на които е прилаган амлодипин с храната в продължение на две години, в концентрации, изчислени така, че да осигуряват дневни дозови нива 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден, не показват данни за канцерогенност. Най-високата доза (за мишки подобна на, а за плъхове двойно по-висока\* от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg на базата на mg/m<sup>2</sup>) е била близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват свързани с лекарството ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

\*Базирана на пациент с телесно тегло 50 kg

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Силициев диоксид, колоиден безводен  
Брилянтво синьо FCF (E133)  
Железен оксид, черен(E172)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Магнезиев стеарат  
Царевично нишесте  
Меглумин  
Микрокристална целулоза  
Повидон K25  
Прежелатинизирано нишесте (получено от царевично нишесте)  
Натриев хидроксид  
Сорбитол (E420)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.  
Извадете таблетките от блистера непосредствено преди употреба.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/алуминий блистери (PA/Al/PVC/Al) в картонена опаковка, съдържаща 14, 28, 56, 98  
таблетки или алуминий/алуминий перфорирани еднородови блистери (PA/Al/PVC/Al) в  
картонена опаковка, съдържаща 30 x 1, 90 x 1 таблетки и групови опаковки, съдържащи 360  
(4 опаковки от 90 x 1) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 07 октомври 2010 г.

Дата на последно подновяване: 20 август 2015 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Twynsta 80 mg/10 mg таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (telmisartan) и 10 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 337,28 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Двуслойни таблетки в синьо и бяло, с елипсоидна форма и дължина приблизително 16 mm, гравирани с продуктов код A4 и логото на компанията върху белия слой.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни:

#### Допълваща терапия

Twynsta 80 mg/10 mg е показан при възрастни, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано с Twynsta 40 mg/10 mg или Twynsta 80 mg/5 mg.

#### Заместителна терапия

Възрастни пациенти, които приемат телмисартан и амлодипин под формата на отделни таблетки, могат вместо това да приемат таблетки Twynsta, съдържащи същите компоненти със същите дози.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Препоръчителната доза на този лекарствен продукт е една таблетка дневно.

Максималната препоръчителна доза е една таблетка 80 mg телмисартан/10 mg амлодипин дневно. Този лекарствен продукт е показан за дългосрочно лечение.

Приемането на амлодипин заедно с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти ефектът на понижаване на кръвното налягане може да се засили, в резултат на повишаване на бионаличността (вж. точка 4.5).

#### Допълваща терапия

Twynsta 80 mg/10 mg таблетки може да се прилага при пациенти, чието кръвното налягане не е адекватно контролирано с Twynsta 40 mg/10 mg или Twynsta 80 mg/5 mg.

Препоръчва се отделно титриране на дозите на двата компонента (т.е. амлодипин и телмисартан) преди преминаване към фиксираната дозова комбинация. Когато е уместно от клинична гледна точка, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към фиксираната дозова комбинация.

Пациентите, лекувани с 10 mg амлодипин, при които възникват дозозависими нежелани реакции, като оток, могат да преминат на терапия с Twynsta 40 mg/5 mg веднъж дневно, намалявайки дозата амлодипин, без така да се намалява очакваният антихипертензивен отговор.

#### Заместителна терапия

Пациентите, които приемат телмисартан и амлодипин под формата на отделни таблетки, могат вместо това веднъж дневно да приемат таблетки Twynsta, съдържащи същите компоненти със същите дози в една таблетка.

#### Старческа възраст (>65 години)

При пациенти в старческа възраст не е необходимо коригиране на дозата. Има малко информация за прилагането при много възрастни пациенти.

При пациенти в старческа възраст се препоръчват обичайните схеми на прилагане на амлодипин, но при увеличаване на дозата трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. точка 4.4).

#### Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при тези на хемодиализа е ограничен. При тази група пациенти се препоръчва употребата на телмисартан/амлодипин да става с повишено внимание, тъй като амлодипин и телмисартан не се диализират (вж. също точка 4.4). Не се изисква коригиране на дозировката при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане.

#### Чернодробно увреждане

Twynsta е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, телмисартан/амлодипин трябва да се прилага с внимание. За телмисартан дозировката не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на телмисартан/амлодипин при деца под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Twynsta може да се приема със или без храна. Препоръчва се приемането на Twynsta с малко количество течност.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Жлъчни обструктивни нарушения и тежко чернодробно увреждане
- Шок (включително кардиогенен шок)
- Обструкция на изходящия тракт на лявата камера (например високостепенна аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда

Съпътстващата употреба на телмисартан/амлодипин с алискирен-съдържащи лекарствени продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Бременност

По време на бременност не трябва да се започва терапия с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Освен когато продължаването на терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти се смята за наложително, пациентките, планиращи да забременеят, трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. След установяване на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде преустановено незабавно, и, по възможност, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

##### Чернодробно увреждане

Телмисартан се елиминира почти изцяло чрез жлъчката. При пациентите с обструктивни жлъчни заболявания или чернодробна недостатъчност може да се очаква понижен клирънс. Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция, като не са установени препоръки за дозата. По тази причина лечението с амлодипин трябва да започне с доза в долния край на дозовия интервал и да се подхожда с повишено внимание както при започване на лечението, така и при увеличаване на дозата.

Ето защо при тези пациенти телмисартан/амлодипин трябва да се прилага с повишено внимание.

##### Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречна артерия или стеноза на артерия на единствен функциониращ бъбрек, са лекувани с лекарствени продукти, които засягат ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречно увреждане.

##### Бъбречно увреждане и трансплантация на бъбрек

Когато телмисартан/амлодипин се използва за лечение на пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинин. Няма опит относно приложението на телмисартан/амлодипин при пациенти със скорошна трансплантация на бъбрек. Телмисартан и амлодипин не се диализират.

##### Вътресъдова хиповолемия

При пациенти с хиповолемия и/или изчерпване на натрия, например поради интензивна диуретична терапия, намален прием на соли поради диета, диария или повръщане, може да възникне симптоматична хипотония, особено след първата доза. Такива състояния трябва да бъдат преодолени преди приложението на телмисартан. В случай на хипотония вследствие на лечение с телмисартан/амлодипин, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и, ако е необходимо, да му бъде направено интравенозно вливане на нормален физиологичен разтвор. След стабилизиране на кръвното налягане лечението може да бъде продължено.

##### Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери не трябва да се използват съпътстващо при пациенти с диабетна нефропатия.

#### Други състояния със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациентите, чиито съдов тонус и бъбречна функция зависят най-вече от дейността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или основно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия), лечението с лекарствени продукти, повлияващи тази система, се свързва с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко с остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

#### Първичен алдостеронизъм

Пациентите с първичен алдостеронизъм в общия случай не се повлияват от антихипертензивните лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това, употребата на телмисартан не се препоръчва.

#### Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при другите съдоразширяващи средства, изисква се специално внимание при пациенти, страдащи от стеноза на аортната и митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

#### Нестабилна стенокардия, остър инфаркт на миокарда

Няма данни в подкрепа на употребата на телмисартан/амлодипин в случай на нестабилна стенокардия и по време на или в рамките на един месец след претърпян инфаркт на миокарда.

#### Пациенти със сърдечна недостатъчност

В едно дългосрочно, плацебо-контролирано изпитване на амлодипин при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) съобщената честота на белодробен оток е по-висока в групата на лечение с амлодипин, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). По тази причина при пациентите със сърдечна недостатъчност лечението трябва да се прилага с повишено внимание.

Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като може да увеличат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

#### Пациенти с диабет, лекувани с инсулин или антидиабетични средства

При лечение с телмисартан, при тези пациенти може да възникне хипогликемия. Затова при тези пациенти трябва да се обсъди съответно проследяване на нивото на глюкозата в кръвта и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или на антидиабетичните средства, когато е показано.

#### Хиперкалиемия

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да причини хиперкалиемия. Хиперкалиемията може да причини смърт при пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречна недостатъчност, пациенти с диабет, пациенти на съпътстваща терапия с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий, и/или при пациенти с други съпътстващи събития.

Преди да се вземе решение за съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, трябва да се прецени съотношението полза/риск. Основните рискови фактори за възникване на хиперкалиемия, които трябва да се вземат под внимание са:

- захарен диабет, бъбречно увреждане, възраст (>70 години)
- комбинация с един или повече лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система и/или калиеви добавки. Лекарствените продукти или терапевтичните класове лекарствени продукти, които могат да предизвикат хиперкалиемия, са заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, включително селективни СОХ-2-инхибитори), хепарин, имunosупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.
- съпътстващи събития, в частност дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречната функция, внезапно влошаване на състоянието на бъбреците (например инфекциозни заболявания), клетъчна лиза (например остра исхемия на крайник, рабдомиолиза, голяма травма).

Необходимо е да се провежда внимателно проследяване на серумния калий при тези пациенти (вж. точка 4.5).

#### Пациенти в старческа възраст

При увеличаване на дозата на амлодипин при пациенти в старческа възраст трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. точка 4.2 и 5.2).

#### Сорбитол

Този лекарствен продукт съдържа 337,28 mg сорбитол във всяка таблетка.

Сорбитолът е източник на фруктоза. Twynsta не се препоръчва за употреба при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза.

#### Натрий

Всяка таблетка съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### Други

Както при всеки антихипертензивен лекарствен продукт, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са установени взаимодействия между двата компонента на тази фиксирана дозова комбинация по време на клиничните изпитвания.

#### Взаимодействия, свързани с комбинацията

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия.

#### Да се вземе предвид при съпътстваща употреба

##### *Други антихипертензивни лекарствени продукти*

Понижаващият кръвното налягане ефект на телмисартан/амлодипин може да бъде засилен при съпътстваща употреба на други антихипертензивни лекарствени продукти.

##### *Лекарствени продукти с потенциал за понижаване на кръвното налягане*

На базата на фармакологичните им свойства, може да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да засилят хипотоничните ефекти на всички антихипертензивни средства,



включително на този лекарствен продукт, например баклофен, амифостин, невролептици или антидепресанти. Освен това, ортостатичната хипотония може да бъде засилена и от алкохол.

#### *Кортикостероиди (за системно приложение)*

Намаляване на антихипертензивния ефект.

#### Взаимодействия, свързани с телмисартан

#### Не се препоръчва съпътстваща употреба

##### *Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки*

Ангиотензин II рецепторните антагонисти, както е телмисартан, намаляват загубата на калий, предизвикана от диуретиците. Калий-съхраняващите диуретици като спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или съдържащите калий заместители на солта могат да доведат до значително повишение на серумния калий. Ако е показана съпътстваща употреба поради документирана хипокалиемия, те трябва да се използват с повишено внимание и с често проследяване на серумния калий.

##### *Литий*

Съобщавани са случаи на обратими повишения в серумните концентрации на литий и токсичност при съпътстващо приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, както и с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително телмисартан. Ако комбинираната употреба се окаже необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

#### *Други антихипертензивни средства, действащи на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

#### Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

##### *Нестероидни противовъзпалителни средства*

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например пациенти с дехидратация или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция), едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата, може да има като резултат по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, което обикновено е обратимо. Затова, комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, като под внимание трябва да се вземе и проследяването на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

##### *Рамиприл*

В едно изпитване, едновременното приложение на телмисартан и рамиприл е довело до 2,5кратно повишение в  $AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$  на рамиприл и рамиприлат. Клиничната значимост на това наблюдение е неизвестна.

### Съпътстваща употреба, която трябва да се има предвид

#### *Дигоксин*

Когато телмисартан се прилага едновременно с дигоксин, се наблюдава повишаване на медианата на пиковата (49 %) и най-ниската (20 %) плазмена концентрация на дигоксин. При започване на лечение, при коригиране на дозата или при прекратяване на приема на телмисартан трябва да се проследяват нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

### Взаимодействия, свързани с амлодипин

#### Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

#### *Инхибитори на СYP3A4*

Съпътстващата употреба на амлодипин със силни или умерени СYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да предизвика значително увеличаване на експозицията на амлодипин, което да доведе до увеличен риск от хипотония. Клиничната трансация на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и коригиране на дозата.

#### *Индуктори на СYP3A4*

При едновременно приложение на известни индуктори на СYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли регулиране на дозата както по време, така и след съпътстващо медикаментозно лечение, особено със силни СYP3A4 индуктори (например рифампицин, жълт кантарион).

#### *Дантролен (инфузия)*

При животни, след приложение на верапамил и интравенозен дантролен, са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс във връзка с хиперкалиемия. Поради риск от хиперкалиемия е препоръчително да се избягва едновременното приложение на блокери на калциевите канали, като амлодипин, при пациенти, склонни към злокачествена хипертермия, както и при овладяването на злокачествена хипертермия.

#### *Грейпфрут и сок от грейпфрут*

Приложението на Twynsta с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се увеличи, което да доведе до увеличаване на ефектите на понижаване на кръвното налягане.

### Съпътстваща употреба, която трябва да се има предвид

#### *Такролимус*

Има риск от увеличение на нивата на такролимус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин, въпреки че фармакокинетичният механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне токсичност на такролимус, приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и съответно коригиране на дозата такролимус при необходимост.

#### *Циклоспорин*

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци и други популации, с изключение на пациентите с бъбречна трансплантация, при които е наблюдавано промяната на най-ниската концентрация на циклоспорин да се повишава (средно 0-40 %). Следва да се има предвид проследяване на нивата на циклоспорин при пациентите с бъбречна трансплантация, лекувани с амлодипин, и да се правят намалявания на дозата на циклоспорин при необходимост.

#### *Инхибитори на прицелния за рапамицин ензим при бозайници (mTOR)*

mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са СYP3A субстрати. Амлодипин е слаб СYP3A инхибитор. При съпътстващо приложение на mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

#### *Симвастатин*

Едновременното многократно приложение на 10 mg амлодипин и 80 mg симвастатин води до увеличение на експозицията на симвастатин до 77 %, в сравнение със симвастатин, приложен самостоятелно. Затова, при пациенти, приемащи амлодипин, е необходимо да се ограничи дозата симвастатин до 20 mg дневно.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Има ограничени данни от употребата на телмисартан/амлодипин при бременни жени. Не са провеждани проучвания с телмисартан/амлодипин за репродуктивната токсичност при животни.

#### *Телмисартан*

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точка 4.3 и точка 4.4).

Проучванията с телмисартан при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишение на риска. Докато липсват данни от контролирано епидемиологично изследване за риска от действието на ангиотензин II рецепторни антагонисти, за този клас лекарствени продукти такива рискове може да има. Освен когато продължаването на лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти се счита за наложително, пациентките, които планират да забременеят, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е възможно, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията към ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, намаляване на амниотичната течност, забавяне осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

При експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория триместър на бременността, се препоръчва извършване на ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа.

Кърмачетата, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### *Амлодипин*

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора все още не е установена. В проучванията при животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3-7 %, с максимум 15 %. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен.

Поради това, че липсва информация относно употребата на телмисартан в периода на кърмене, употребата на телмисартан/амлодипин не се препоръчва; за предпочитане е да се пристъпи към алтернативно лечение с доказан профил на безопасност по време на кърмене, особено когато се кърми новородено или недоносено бебе.

### Фертилитет

Липсват данни от контролирани клинични проучвания с фиксираната дозова комбинация или с всеки от компонентите поотделно.

Не са провеждани отделни проучвания за репродуктивна токсичност с комбинацията от телмисартан и амлодипин.

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисартан върху фертилитета при мъжки и женски животни.

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, се съобщава за обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите. Клиничните данни за потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета са недостатъчни. В едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Twynsta повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението може да получат нежелани реакции, като синкоп, сънливост, замаяност или световъртеж (вж. точка 4.8). Затова се препоръчва повишено внимание по време на шофиране и работа с машини. При поява на тези нежелани реакции, е необходимо да се избягват потенциално опасни дейности като шофиране или работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции включват замаяност и периферен оток. В редки случаи може да възникне сериозен синкоп (по-малко от 1 случай на 1 000 пациенти).

Съобщените до момента нежелани реакции, отнасящи се до някой от компонентите (телмисартан или амлодипин), могат да бъдат потенциални нежелани реакции и на Twynsta, дори ако не са наблюдавани в клинични проучвания или по време на постмаркетинговия период.

### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Безопасността и поносимостта на Twynsta са оценени в пет контролирани клинични проучвания с над 3 500 пациенти, над 2 500 от които са приемали телмисартан в комбинация с амлодипин.

Нежеланите реакции са групирани според честотата на възникване, съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

| Системо-органен клас                          | Twynsta  | Телмисартан  | Амлодипин                       |
|---|--|--|---------------------------------|
| <b>Инфекции и инфестации</b>                  |  |  |                                 |
| Нечести                                       |  | инфекция на горните дихателни пътища, включително фарингит и синусит, инфекция на пикочните пътища, включително цистит |                                 |
| Редки   | цистит   | сепсис, включително с летален изход <sup>1</sup>   |                                 |
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> |  |  |                                 |
| Нечести                                       |  | анемия   |                                 |
| Редки   |  | тромбоцитопения, еозинофилия   |                                 |
| Много редки                                   |  |  | левкоцитопения, тромбоцитопения |
| <b>Нарушения на имунната система</b>          |  |  |                                 |
| Редки   |  | свръхчувствителност, анафилактична реакция   |                                 |
| Много редки                                   |  |  | свръхчувствителност             |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>   |  |  |                                 |
| Нечести                                       |  | хиперкалиемия  |                                 |
| Редки   |  | хипогликемия (при пациенти с диабет)   |                                 |
| Много редки                                   |  |  | хипергликемия                   |
| <b>Психични нарушения</b>                     |  |  |                                 |
| Нечести                                       |  |  | промяна на настроението         |
| Редки   | депресия, безпокойство, безсъние                             |  | обърканост                      |
| <b>Нарушения на нервната система</b>          |  |  |                                 |
| Чести   | замаяност  |  |                                 |
| Нечести                                       | сънливост, мигрена, главоболие, парестезия                   |  |                                 |
| Редки   | синкоп, периферна невропатия, хипоестезия, дисгеузия, тремор |  |                                 |

|  |   |                     |   |
|--|---|---------------------|---|
| Много редки  |   |                     | екстрапирамиден синдром,<br>хипертония  |
| <b><i>Нарушения на очите</i></b>                             |   |                     |   |
| Чести  |   |                     | зрителни смущения<br>(включително диплопия)                                   |
| Нечести  |   |                     | нарушение на зрението   |
| Редки  |   | зрителни смущения   |   |
| <b><i>Нарушения на ухото и лабиринта</i></b>                 |   |                     |   |
| Нечести  | световъртеж   |                     | тинитус   |
| <b><i>Сърдечни нарушения</i></b>                             |   |                     |   |
| Нечести  | брадикардия,<br>палпитации  |                     |   |
| Редки  |   | тахикардия          |   |
| Много редки  |   |                     | инфаркт на миокарда,<br>аритмия,<br>камерна тахикардия,<br>предсърдно мъждене |
| <b><i>Съдови нарушения</i></b>                               |   |                     |   |
| Нечести  | хипотония,<br>ортостатична хипотония,<br>зачервяване на лицето      |                     |   |
| Много редки  |   |                     | васкулит  |
| <b><i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i></b> |   |                     |   |
| Нечести  | кашлица   | диспнея             | диспнея, ринит  |
| Много редки  | интерстициална белодробна болест <sup>3</sup>                       |                     |   |
| <b><i>Стомашно-чревни нарушения</i></b>                      |   |                     |   |
| Чести  |   |                     | промяна в ритъма на изхождане<br>(включително диария и запек)                 |
| Нечести  | абдоминална болка,<br>диария,<br>гадене                             | флатуленция         |   |
| Редки  | повръщане,<br>гингивална хипертрофия,<br>диспепсия, сухота в устата | стомашен дискомфорт |   |
| Много редки  |   |                     | панкреатит,<br>гастрит  |

| <b><i>Хепатобилиарни нарушения</i></b>  |  |  |  |
|---|--|--|--|
| Редки   |  | нарушена чернодробна функция, чернодробно нарушение <sup>2</sup>               |  |
| Много редки   |  |  | хепатит, жълтеница, повишени нива на чернодробните ензими (особено при холестаза)                                |
| <b><i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i></b>                          |  |  |  |
| Нечести   | пруритус   | хиперхидроза   | косопад, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза  |
| Редки   | екзема, еритема, обрив                                 | ангиоедем (с летален изход), лекарствен обрив, токсичен кожен обрив, уртикария |  |
| Много редки   |  |  | ангиоедем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, фоточувствителност |
| С неизвестна честота  |  |  | токсична епидермална некролиза   |
| <b><i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i></b> |  |  |  |
| Чести   |  |  | подуване на глезените  |
| Нечести   | артралгия, мускулни спазми (крампи в краката), миалгия |  |  |
| Редки   | болка в гърба, болка в крайник (болка в крака)         | болка в сухожилие (подобни на тендинит симптоми)                               |  |
| <b><i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i></b>                       |  |  |  |
| Нечести   |  | бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност                  | нарушение на уринирането, често уриниране  |

|  |  |  |                                |
|--|--|--|--------------------------------|
| Редки  | нощно уриниране                            |  |                                |
| <b><i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i></b> |  |  |                                |
| Нечести  | еректилна дисфункция                       |  | гинекомастия                   |
| <b><i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i></b>   |  |  |                                |
| Чести  | периферен оток                             |  |                                |
| Нечести  | астения, гръдна болка, умора, оток         |  | болка                          |
| Редки  | неразположение                             | грипоподобно заболяване  |                                |
| <b><i>Изследвания</i></b>  |  |  |                                |
| Нечести  | повишени нива на чернодробните ензими      | повишени нива на креатинин в кръвта  | повишено телло, понижено телло |
| Редки  | повишени нива на пикочна киселина в кръвта | повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта, понижени нива на хемоглобин |                                |

<sup>1</sup>: Нежеланата реакция може да бъде открита случайно или да е възникнала в резултат на неизвестен до момента механизъм

<sup>2</sup>: Повечето случаи на нарушена чернодробна функция/чернодробно нарушение, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, са възникнали при японски пациенти. Тези нежелани лекарствени реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.

<sup>3</sup>: От постмаркетинговия опит с телмисартан има съобщени случаи на интерстициална белодробна болест (предимно интерстициална и еозинофилна пневмония).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Признаците и симптомите за предозиране се очаква да се проявят под формата на засилени фармакологични ефекти. Най-важните прояви на предозиране с телмисартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; има съобщения и за брадикардия, замаяност, повишение на нивата на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност.

Предозирането с амлодипин може да има като резултат прекомерна периферна вазодилатация и е възможно да се появи рефлексна тахикардия. Съобщава се за значителна и вероятно продължителна системна хипотония, стигаща до шок, включително шок, завършващ с летален изход.

### Лечение

Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, а лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Схемата за лечение зависи от времето от момента на поглъщане, както и от тежестта на симптомите. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане и/или промивка на стомаха. При лечението на предозиране както на телмисартан, така и на амлодипин, приложението на активен въглен може да е от полза.



Нивата на серумните електролити и креатинина трябва да се проследяват често. При възникване на хипотония пациентът трябва да се постави легнал по гръб с повдигнати крайници и да се направи бързо вливане на соли и обемозаместители. Трябва да се започне поддържащо лечение.

Интравенозното вливане на калциев глюконат може да е от полза за обръщане на ефекта на блокиране на калциевите канали.

В някои случаи може да е от полза да се направи промивка на стомаха. При здрави доброволци приложението на активен въглен до 2 часа след приложение на 10 mg амлодипин показва намаляване на скоростта на абсорбция на амлодипин.

Телмисартан и амлодипин не се отстраняват с хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) и блокери на калциевите канали; АТС код: C09DB04.

Тwynsta съчетава две антихипертензивни съединения с допълващи се механизми на действие за контролиране на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертония: ангиотензин II рецепторен антагонист (телмисартан) и дихидропиридинов блокер на калциевите канали (амлодипин).

Комбинацията от тези вещества има адитивен антихипертензивен ефект, понижаващ кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки компонент, приложен самостоятелно.

Приемането на Тwynsta веднъж дневно ефективно и трайно понижава кръвното налягане през 24-часовия терапевтичен дозов интервал.

#### Телмисартан

Телмисартан е активен при перорален прием и е специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип АТ<sub>1</sub>). Телмисартан измества с много голям афинитет ангиотензин II от специфичното му място на свързване към рецептора от субтип АТ<sub>1</sub>, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан не показва никаква активност на парциален агонист на АТ<sub>1</sub>-рецептора. Телмисартан се свързва селективно към АТ<sub>1</sub>-рецептора, като свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително АТ<sub>2</sub> и други по-слабо характеризирани АТ-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори е неизвестна, както и ефектът на възможната им свръхстимулация от ангиотензин II, чиито нива се повишават от телмисартан. Телмисартан намалява плазмените нива на алдостерон. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (кининаза II) - ензимът, който също разгражда брадикинина. Затова не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции.

При хора, доза от 80 mg телмисартан почти изцяло потиска предизвиканото от ангиотензин II повишение на кръвното налягане. Ефектът на потискане продължава 24 часа и е измерим до 48 часа.

След първата доза телмисартан, антихипертензивната активност плавно започва да се проявява след около 3 часа. Максималното понижение на кръвното налягане обикновено се постига за 4 до 8 седмици след започването на лечението и се поддържа по време на целия период на лечение.

Антихипертензивният ефект се поддържа в течение на 24 часа след приема и включва последните 4 часа преди следващата доза, което се установява чрез измерване на кръвното налягане в амбулаторни условия. Това се потвърждава от отношението на остатъчния (най-слабия) антихипертензивен ефект в края на дозовия (24-часовия) интервал към

антихипертензивния ефект (най-силно изразения), измерен във времето на пика на лекарствения ефект (through to peak ratio), което последователно е над 80 % след прием на дози от 40 и 80 mg телмисартан в плацебо-контролирани клинични проучвания. Установява се забележима тенденция към зависимост между дозата и времето до възстановяване на базалното систолично кръвно налягане. В този смисъл данните относно диастоличното кръвно налягане са противоречиви.

При пациенти с хипертония телмисартан понижава систоличното и диастоличното кръвно налягане, без да повлиява честотата на сърцебиене. Приносът на диуретичния и натриуретичния ефект на лекарствения продукт към неговото хипотензивно действие е в процес на установяване. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на вещества от други класове антихипертензивни лекарствени продукти (което е доказано в клинични изпитвания, където ефективността на телмисартан е сравнена с тази на амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан, в рамките на няколко дни кръвното налягане постепенно се възстановява до първоначалните стойности отпреди започването на лечението, без данни за rebound хипертония.

Честотата на суха кашлица е значително по-ниска при пациентите, лекувани с телмисартан, отколкото при тези, които са лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, в клинични изпитвания, директно сравняващи двата типа антихипертензивно лечение.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, приложен самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерството на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртността, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери следователно не трябва да се използват съпътстващо при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване, проведено с алискирен, при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете.

Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са числено по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

#### Амлодипин

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембрания инфлукс на калциевите йони в гладките мускули на сърцето и кръвоносните съдове. Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директен ефект на отпускане на

гладките мускули на кръвоносните съдове, което води до намаляване на периферната съдова резистентност и на кръвното налягане. Експерименталните данни показват, че амлодипин се свързва с дихидропиридинови и не-дихидропиридинови места на свързване. Амлодипин е с относително съдово-селективен ефект, с по-голям ефект върху гладкомускулните клетки на съдовете, отколкото върху клетките на сърдечния мускул.

При пациенти с хипертония, приемането веднъж дневно осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане в легнало и изправено положение, в продължение на целия 24-часов интервал. Поради бавното започване на действието, острата хипотония не е част от ефекта на приложението на амлодипин.

При пациенти с хипертония и нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин имат като резултат намаляване на резистентността на съдовете на бъбреците и увеличаване на степента на гломерулна филтрация, както и ефективен бъбречен плазмен поток, без промяна на филтрационната фракция или протеинурия.

Амлодипин не се свързва с никакви нежелани метаболитни ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Хемодинамични проучвания и базирани на физическо натоварване контролирани клинични изпитвания при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA са показали, че амлодипин не води до клинично влошаване, както е установено от поносимостта на физическото натоварване, изтласканото количество кръв от лявата сърдечна камера и клиничната симптоматология.

Плацебо-контролирано проучване (PRAISE), предназначено за оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, които приемат дигоксин, диуретици и ACE инхибитори, е показало, че амлодипин не довежда до повишаване на риска от смъртност или комбинирани смъртност и заболяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

При проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано изпитване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA, без клинични симптоми или обективни находки, предполагащи основно исхемично заболяване, които приемат постоянни дози ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, е установено че амлодипин не повлиява общата сърдечно-съдова смъртност. В същата популация, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен оток.

Телмисартан/Амлодипин

В 8-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово, факториално проучване при 1 461 пациенти с лека до тежка хипертония (усреднено диастолично кръвно налягане в седнало положение  $\geq 95$  и  $\leq 119$  mm Hg), лечението с всяка отделна дозова комбинация Twynsta има за резултат значително по-голямо понижаване на диастоличното и систоличното кръвно налягане и по-висока честота на контрол, в сравнение със съответните компоненти при монотерапия.

Twynsta показва дозозависими понижения на систоличното/диастоличното кръвно налягане в рамките на терапевтичния дозов интервал -21,8/-16,5 mm Hg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mm Hg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mm Hg (40 mg/10 mg) и -26,4/-20,1 mm Hg (80 mg/10 mg). Понижение на диастоличното кръвно налягане  $< 90$  mm Hg е постигнато съответно при 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % от пациентите. Стойностите са коригирани спрямо изходното ниво и страната.

Голяма част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 2 седмици след започване на лечението. В подгрупа от 1 050 пациенти с умерена до тежка хипертония (DBP  $\geq 100$  mm Hg), 32,7-51,8 % се повлияват в достатъчна степен при монотерапия както с телмисартан, така и с амлодипин. Наблюдаваните средни промени в систоличното/диастоличното кръвно налягане при комбинирано лечение с амлодипин 5 mg (-22,2/-17,2 mm Hg с 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mm Hg с 80 mg/5 mg) са сравними или по-високи от тези, наблюдавани с амлодипин

10 mg (-21,0/-17,6 mm Hg) и са свързани със значително по-ниска честота на поява на оток (1,4 % с 40 mg/5 mg; 0,5 % с 80 mg/5 mg; 17,6 % с амлодипин 10 mg).

Амбулаторно автоматично измерване на кръвното налягане (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM), извършено при група от 562 пациенти, е потвърдило резултатите, наблюдавани при понижаванията на систоличното и диастоличното кръвно налягане в клинични условия, последователно, по време на целия 24-часов период на дозиране.

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, паралелно-групово проучване, общо 1 097 пациенти с лека до тежка хипертония, които не са били адекватно контролирани с амлодипин 5 mg, са получавали Twynsta (40 mg/5 mg или 80 mg/5 mg) или амлодипин (5 mg или 10 mg), приложен самостоятелно. След 8 седмици на лечение, всяка от комбинациите е със статистически значимо по-голяма ефикасност от монотерапията и с двете дози амлодипин по отношение на понижаването на систоличното и диастоличното кръвно налягане (-13,6/-9,4 mm Hg, -15,0/-10,6 mm Hg с 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg спрямо -6,2/-5,7 mm Hg, -11,1/-8,0 mm Hg с амлодипин 5 mg и 10 mg) и е постигната по-висока честота на контрол на диастоличното налягане, в сравнение със съответните режими на монотерапия (56,7 %, 63,8 % с 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg спрямо 42 %, 56,7 % с амлодипин 5 mg и 10 mg). Честота на поява на оток е значително по-ниски при 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg в сравнение с амлодипин 10 mg (съответно 4,4 % спрямо 24,9 %).

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, паралелно-групово проучване, общо 947 пациенти с лека до тежка хипертония, които не са били адекватно контролирани с амлодипин 10 mg, са получавали Twynsta (40 mg/10 mg или 80 mg/10 mg) или амлодипин (10 mg), приложен самостоятелно. След 8 седмици на лечение, всяко от комбинираните лечения е със статистически значимо по-голяма ефикасност от монотерапията с амлодипин по отношение на понижаването на диастоличното и систоличното кръвно налягане (-11,1/-9,2 mm Hg, -11,3/-9,3 mm Hg с 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg спрямо -7,4/-6,5 mm Hg с амлодипин 10 mg) и е постигната по-висока честота на нормализиране на диастоличното кръвно налягане в сравнение с монотерапията (63,7 %, 66,5 % с 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg спрямо 51,1 % с амлодипин 10 mg).

В две съответни, отворени, дългосрочни проучвания за проследяване, проведени в продължение на още 6 месеца, ефектът на Twynsta се е задържал през периода на изпитването. Освен това е установено, че при някои пациенти, които не се повлияват в достатъчна степен от Twynsta 40 mg/10 mg, е налице допълнително понижаване на кръвното налягане след възходящо титриране на дозата до достигане на Twynsta 80 mg/10 mg.

Общата честота на нежелани реакции при лечение с Twynsta в програмата за клинично изпитване е ниска, като само 12,7 % от пациентите на лечение имат нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции са периферен оток и замаяност, вижте също точка 4.8. Съобщените нежелани реакции съвпадат с очакваните реакции от профилите на безопасност на компонентите телмисартан и амлодипин. Не са наблюдавани нови или по-тежки нежелани реакции. Свързаните с оток реакции (периферен оток, генерализиран оток и оток) са последователно по-ниски при пациентите, които приемат Twynsta, в сравнение с тези, които получават амлодипин 10 mg. В изпитването с факториален дизайн честотата на оток е 1,3 % при Twynsta 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg, 8,8 % при Twynsta 40 mg/10 mg и 80 mg/10 mg и 18,4 % при амлодипин 10 mg. При пациентите, неповлияващи се от амлодипин 5 mg, честотата на оток е 4,4 % при 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg и 24,9 % при амлодипин 10 mg.

Антихипертензивният ефект на Twynsta е подобен независимо от възрастта и пола, както и при пациенти със или без диабет.

Twynsta не е проучен при друга популация пациенти, освен с хипертония. Телмисартан е проучен в голямо проучване за изхода при 25 620 пациенти с висок сърдечно-съдов риск

(ONTARGET). Амлодипин е проучен при пациенти с хронична стабилна ангина, вазоспастична ангина, и такива с ангиографски документирана исхемична болест на сърцето.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Twynsta във всички подгрупи на педиатричната популация при хипертония. (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Фармакокинетични свойства на фиксираната дозова комбинация

Скоростта и степента на абсорбция на Twynsta са еквивалентни на бионаличността на телмисартан и амлодипин, прилагани като отделни таблетки.

#### Абсорбция

Абсорбцията на телмисартан е бърза, въпреки че абсорбираното количество варира. Средната абсолютна бионаличност за телмисартан е около 50 %. Когато телмисартан се приема с храна, намаляването на площта под кривата на съотношението плазмена концентрация-време ( $AUC_{0-\infty}$ ) варира от приблизително 6 % (доза 40 mg) до приблизително 19 % (доза 160 mg). До 3 часа след приложението, плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приет със или без храна.

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре, с максимална концентрация в кръвта между 6-12 часа след приема. Установената абсолютна бионаличност е между 64 и 80 %. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приемането на храна.

#### Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (>99,5 %), основно албумин и алфа-1 кисел гликопротеин. Средният привиден обем на разпределение в стационарно състояние ( $V_{dss}$ ) е приблизително 500 l.

Обемът на разпределение на амлодипин е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучванията показват, че приблизително 97,5 % от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини при пациенти с хипертония.

#### Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация до глюкуронида на изходното съединение. Не е наблюдавана фармакологична активност на конюгата.

Амлодипин се метаболизира в значителна степен (приблизително 90 %) от черния дроб до неактивни метаболити.

#### Елиминиране

Телмисартан се характеризира с двуксponentialна кинетика на разграждане, с терминален елиминационен полуживот >20 часа. Максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) и, в по-малка степен, площта под кривата “плазмена концентрация-време” (AUC) се повишават непропорционално на дозата. Няма доказателство за клиничнозначимо натрупване на телмисартан, приет в препоръчителната доза. Плазмените концентрации са по-високи при жените, отколкото при мъжете, без значимо повлияване на ефикасността.

След перорално (и интравенозно) приложение, телмисартан се екскретира почти изцяло с фекаса, основно в непроменен вид. Кумулативната екскреция чрез урината е <1 % от дозата. Общият плазмен клирънс ( $Cl_{tot}$ ) е висок (приблизително 1 000 ml/min) в сравнение с чернодробния кръвен ток (около 1 500 ml/min).

Елиминирането на амлодипин от плазмата е двуфазово, с терминален елиминационен полуживот приблизително 30 до 50 часа, при еднократна дневна доза. Стационарни плазмени нива се достигат след продължително приложение за 7-8 дни. 10 % от първоначалния амлодипин и 60 % от метаболитите на амлодипина се екскретират в урината.

#### Линейност/нелинейност

Не се очаква слабото понижаване на AUC за телмисартан да понижи терапевтичната му ефикасност. Няма линейна зависимост между дозите и плазмените нива. При дози над 40 mg  $C_{max}$  и, в по-малка степен, AUC се повишават непропорционално.

Амлодипин показва линейна фармакокинетика.

#### Педиатрична популация (възраст под 18 години)

Липсват данни за фармакокинетиката при педиатричната популация.

#### Пол

Наблюдавани са разлики в плазмените концентрации на телмисартан, с 3- и 2-кратно по-високи  $C_{max}$  и AUC, съответно при жени в сравнение с мъже.

#### Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава при млади пациенти и пациенти в старческа възраст.

Времето до достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобно при индивиди в старческа възраст и млади индивиди. При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин е с тенденция да намалява, което има за резултат увеличаване на AUC и на елиминационния полуживот.

#### Бъбречно увреждане

При пациенти с лека до умерена и тежка степен на бъбречно увреждане се наблюдава удвояване на плазмените концентрации на телмисартан. Все пак, при пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на диализа, се наблюдават по-ниски плазмени концентрации. При пациентите с бъбречна недостатъчност телмисартан е свързан в голяма степен с плазмените протеини и не може да бъде отстранен чрез диализа. Елиминационният полуживот не се променя при пациентите с бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо от бъбречно увреждане.

#### Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват увеличаване на абсолютната бионаличност на телмисартан до близо 100 %. Елиминационният полуживот на телмисартан не се променя при пациентите с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност са с понижен клирънс на амлодипин, което има за резултат увеличаване на AUC с приблизително 40–60 %.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Тъй като неклиничните профили на токсичност на телмисартан и амлодипин не се припокриват, не се очаква засилване на токсичността за комбинацията от двете. Това становище се потвърждава от проучване за субхронична токсичност (13-седмично) при плъхове, при което са тествани дозови нива от 3,2/0,8, 10/2,5 и 40/10 mg/kg телмисартан/амлодипин.

Предклиничните данни за компонентите на фиксираната дозова комбинация са дадени по-долу.

#### Телмисартан

При предклиничните проучвания за безопасност, дозите, водещи до експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен интервал, причиняват намалени стойности на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), изменения в бъбречната

хемодинамика (повишени кръвни нива на урейнния азот и креатинина), както и повишени нива на калий в серума при животни с нормално кръвно налягане. При кучета се наблюдават дилатация и атрофия на бъбречните тубули. При кучета и плъхове се отбелязва и увреждане на стомашната лигавица (ерозия, улцерации или възпаление). Тези фармакологично-медицирани нежелани лекарствени реакции, известни от предклиничните проучвания с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни антагонисти, се предотвратяват чрез перорално приложение на физиологичен разтвор. И при двата вида животни се наблюдават повишена активност на плазмения ренин и хипертофия/хиперплазия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Тези промени, както и клас-специфичният ефект на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим и други ангиотензин II рецепторни антагонисти, изглежда нямат клинична значимост.

Не е наблюдавано ясно доказателство за тератогенен ефект, въпреки че телмисартан в токсични дози оказва ефект върху постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло и късно проглеждане.

Няма доказателство за мутагенност и съответна кластогенна активност по време на *in vitro* проучвания, както и доказателства за канцерогенност при плъхове и мишки.

### Амлодипин

#### *Репродуктивна токсичност*

Репродуктивните проучвания при плъхове и мишки показват закъсняло раждане, удължено раждане и намалена преживяемост на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/kg.

#### *Нарушение на фертилитета*

Не е установен ефект върху фертилитета на плъхове, на които е приложен перорално амлодипинов малеат (на мъжки за 64 дни и на женски за 14 дни преди чифтосване) при дози до 10 mg амлодипин/kg/ден (около 8 пъти\* максималната препоръчителна доза при хора 10 mg/ден на базата на mg/m<sup>2</sup>).

В друго проучване при плъхове, в което на мъжки плъхове е прилаган амлодипинов безилат в продължение на 30 дни при доза, сравнима с дозата при хора на базата на mg/kg, са установени понижени плазмени нива на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и намалена плътност на спермата и намален брой зрели сперматиди и клетки на Сертоли.

#### *Канцерогенеза, мутагенеза*

Плъхове и мишки, на които е прилаган амлодипин с храната в продължение на две години, в концентрации, изчислени така, че да осигуряват дневни дозови нива 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден, не показват данни за канцерогенност. Най-високата доза (за мишки подобна на, а за плъхове двойно по-висока\* от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg на базата на mg/m<sup>2</sup>) е била близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват свързани с лекарството ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

\*Базирана на пациент с телесно тегло 50 kg

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Силициев диоксид, колоиден безводен  
Брилянтowo синьо FCF (E133)  
Железен оксид, черен (E172)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Магнезиев стеарат  
Царевично нишесте  
Меглумин  
Микрокристална целулоза  
Повидон K25  
Прежелатинизирано нишесте (получено от царевично нишесте)  
Натриев хидроксид  
Сорбитол (E420)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.  
Извадете таблетките от блистера непосредствено преди употреба.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/алуминий блистери (PA/Al/PVC/Al) в картонена опаковка, съдържаща 14, 28, 56, 98  
таблетки или алуминий/алуминий перфорирани еднодозови блистери (PA/Al/PVC/Al) в  
картонена опаковка, съдържаща 30 x 1, 90 x 1 таблетки и групови опаковки, съдържащи 360  
(4 опаковки от 90 x 1) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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



## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 07 октомври 2010 г.  
Дата на последно подновяване: 20 август 2015 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА  
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЭФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 40 mg/5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 40 mg/5 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан и 5 mg амлодипин (като амлодипинов безилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сорбитол (E420).  
За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 таблетки  
28 таблетки  
30 x 1 таблетки  
56 таблетки  
90 x 1 таблетки  
98 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШЕН ЕТИКЕТ ВЪРХУ ГРУПОВИ ОПАКОВКИ ОТ 360 (4 ОПАКОВКИ ОТ 90 x 1) ТАБЛЕТКИ В ПАКЕТ – ВКЛЮЧВАЩ BLUE BOX – 40 mg/5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 40 mg/5 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан и 5 mg амлодипин (като амлодипинов безилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сорбитол (E420).  
За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка: 360 (4 опаковки от 90 x 1) таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/648/007 (360 (4 опаковки от 90 x 1) таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ ОТ 360  
(4 ОПАКОВКИ ОТ 90 x 1 ТАБЛЕТКИ) – БЕЗ BLUE BOX – 40 mg/5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 40 mg/5 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан и 5 mg амлодипин (като амлодипинов безилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сорбитол (E420).  
За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

90 таблетки  
Съставна част на груповата опаковка, не може да се продава поотделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/648/007 (360 (4 опаковки от 90 x 1) таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистер от 7 таблетки – 40 mg/5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 40 mg/5 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim (Лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

Еднодозов блистер от 10 таблетки – 40 mg/5 mg

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 40 mg/5 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim (Лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 40 mg/10 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 40 mg/10 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан и 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сорбитол (E420).  
За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 таблетки  
28 таблетки  
30 x 1 таблетки  
56 таблетки  
90 x 1 таблетки  
98 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШЕН ЕТИКЕТ ВЪРХУ ГРУПОВИ ОПАКОВКИ ОТ 360 (4 ОПАКОВКИ ОТ 90 x 1) ТАБЛЕТКИ В ПАКЕТ – ВКЛЮЧВАЩ BLUE BOX – 40 mg/10 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 40 mg/10 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан и 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сорбитол (E420).  
За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка: 360 (4 опаковки от 90 x 1) таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/648/014 (360 (4 опаковки от 90 x 1) таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ ОТ 360  
(4 ОПАКОВКИ ОТ 90 x 1 ТАБЛЕТКИ) – БЕЗ BLUE BOX – 40 mg/10 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 40 mg/10 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан и 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сорбитол (E420).  
За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

90 таблетки  
Съставна част на групова опаковка, не може да се продава поотделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/648/014 (360 (4 опаковки от 90 x 1) таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистер от 7 таблетки – 40 mg/10 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 40 mg/10 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim (Лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

Еднодозов блистер от 10 таблетки – 40 mg/10 mg

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 40 mg/10 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim (Лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 80 mg/5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 80 mg/5 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 5 mg амлодипин (като амлодипинов безилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сорбитол (E420).  
За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 таблетки  
28 таблетки  
30 x 1 таблетки  
56 таблетки  
90 x 1 таблетки  
98 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШЕН ЕТИКЕТ ВЪРХУ ГРУПОВИ ОПАКОВКИ ОТ 360 (4 ОПАКОВКИ ОТ 90 x 1) ТАБЛЕТКИ В ПАКЕТ – ВКЛЮЧВАЩ BLUE BOX – 80 mg/5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 80 mg/5 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 5 mg амлодипин (като амлодипинов безилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сорбитол (E420).  
За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка: 360 (4 опаковки от 90 x 1) таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/648/021 (360 (4 опаковки от 90 x 1) таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ ОТ 360  
(4 ОПАКОВКИ ОТ 90 x 1 ТАБЛЕТКИ) – БЕЗ BLUE BOX – 80 mg/5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 80 mg/5 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 5 mg амлодипин (като амлодипинов безилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сорбитол (E420).  
За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

90 таблетки  
Съставна част на групова опаковка, не може да се продава поотделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/648/021 (360 (4 опаковки от 90 x 1) таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистер от 7 таблетки – 80 mg/5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 80 mg/5 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim (Лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

Еднодозов блистер от 10 таблетки – 80 mg/5 mg

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 80 mg/5 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim (Лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 80 mg/10 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 80 mg/10 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сорбитол (E420).  
За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 таблетки  
28 таблетки  
30 x 1 таблетки  
56 таблетки  
90 x 1 таблетки  
98 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШЕН ЕТИКЕТ ВЪРХУ ГРУПОВИ ОПАКОВКИ ОТ 360 (4 ОПАКОВКИ ОТ 90 x 1) ТАБЛЕТКИ В ПАКЕТ – ВКЛЮЧВАЩ BLUE BOX – 80 mg/10 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 80 mg/10 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сорбитол (E420).  
За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка: 360 (4 опаковки от 90 x 1) таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/648/028 (360 (4 опаковки от 90 x 1) таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ ОТ 360  
(4 ОПАКОВКИ ОТ 90 x 1 ТАБЛЕТКИ) – БЕЗ BLUE BOX – 80 mg/10 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 80 mg/10 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сорбитол (E420).  
За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

90 таблетки  
Съставна част на груповата опаковка, не може да се продава поотделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/648/028 (360 (4 опаковки от 90 x 1) таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

Блистер от 7 таблетки – 80 mg/10 mg

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 80 mg/10 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim (Лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

Еднодозов блистер от 10 таблетки – 80 mg/10 mg

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Twynsta 80 mg/10 mg таблетки  
телмисартан/амлодипин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim (Лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

**Листовка: информация за потребителя**  
**Twynsta 40 mg/5 mg таблетки**  
телмисартан/амлодипин

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Twynsta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Twynsta
3. Как да приемате Twynsta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Twynsta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Twynsta и за какво се използва**

Twynsta таблетки съдържа две активни вещества, наречени телмисартан и амлодипин. Всяко едно от тези вещества спомага за контролиране на високото кръвно налягане:

- Телмисартан принадлежи към група вещества, наречени “ангиотензин II - рецепторни антагонисти”. Ангиотензин II е вещество, образувано в организма, което предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното налягане. Телмисартан действа, като блокира ефекта на ангиотензин II.
- Амлодипин принадлежи към група вещества, наречени “блокери на калциевите канали”. Амлодипин спира преминаването на калций в стената на кръвоносните съдове, като по този начин спира свиването на кръвоносните съдове.

Това означава, че и двете активни вещества действат заедно, за да помогнат да спре свиването на кръвоносните съдове. Като резултат, кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.

**Twynsta се използва за лечение на високо кръвно налягане**

- при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно добре контролирано с амлодипин, приложен самостоятелно.
- при възрастни пациенти, които вече приемат телмисартан и амлодипин като отделни таблетки, и които желаят, за удобство, вместо тях да приемат същите дози в една таблетка.

Ако не се лекува, високото кръвно налягане може да увреди кръвоносните съдове в редица органи, което излага пациентите на риск от сериозни инциденти, като сърдечен инфаркт, сърдечна или бъбречна недостатъчност, мозъчен инсулт и слепота. Обикновено няма симптоми на високо кръвно налягане, преди да възникне увреждане. Поради това е важно редовно да се измерва кръвното налягане, за да се провери дали то е в нормални граници.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Twynsta

### Не приемайте Twynsta

- ако сте алергични към телмисартан или амлодипин, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако сте алергични към други лекарства от дихидропиридиновия тип (вид блокери на калциевите канали).
- ако сте бременна след третия месец (употребата на Twynsta е по-добре да се избягва също и в ранна бременност – вижте точка Бременност).
- ако имате тежки чернодробни проблеми или запушване на жлъчните пътища (проблеми с денирането на жлъчката от черния дроб и жлъчния мехур).
- ако имате стесняване на аортната клапа на сърцето (аортна стеноза) или кардиогенен шок (състояние, при което сърцето не може да снабдява тялото с достатъчно кръв).
- ако страдате от сърдечна недостатъчност след преживян сърдечен удар.
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен.

Ако някое от горепосочените състояния се отнася за Вас, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Twynsta.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Twynsta, ако страдате или някога сте страдали от някое от следните състояния или заболявания:

- бъбречно заболяване или бъбречна трансплантация.
- стесняване на кръвоносните съдове на единия или на двата бъбрека (стеноза на бъбречна артерия).
- чернодробно заболяване.
- сърдечен проблем.
- повишени нива на алдостерон (което води до задържане на вода и соли в тялото, придружено от нарушаване на баланса на различните минерали в кръвта).
- ниско кръвно налягане (хипотония), което е възможно да възникне, ако сте дехидратирани (прекомерна загуба на вода от организма) или ако имате недостиг на соли, поради лечение с диуретици („обезводняващи таблетки“), диета с ниско съдържание на сол, диария или повръщане.
- повишени нива на калий в кръвта.
- диабет.
- стеснение на аортата (аортна стеноза).
- гръдна болка, която може да се свърже със сърцето, при покой или при минимално физическо усилие (нестабилна стенокардия).
- сърдечен пристъп през последните четири седмици.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Twynsta:

- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
  - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабет.
  - алискирен.

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (например калий) в кръвта Ви. Вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Twynsta”.

- ако сте в старческа възраст и дозата Ви трябва да бъде увеличена.

В случай на хирургическа операция или упойка трябва да кажете на Вашия лекар, че приемате Twynsta.



## Деца и юноши

Twynsta не се препоръчва при деца и юноши до 18-годишна възраст.

## Други лекарства и Twynsta

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на тези лекарства или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да е необходимо да спрете приема на някое от лекарствата. Това се отнася особено за лекарствата, посочени по-долу:

- лекарства, съдържащи литий, използвани за лечение на някои видове депресия.
- лекарства, които могат да повишат нивото на калий в кръвта, като калий-съдържащи соли заместители, калий-съхраняващи диуретици (някои „обезводняващи таблетки“).
- Ангиотензин II рецепторни антагонисти
- АСЕ инхибитори или алискирен (вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Twynsta” и „Предупреждения и предпазни мерки“).
- НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства, като ацетилсалицилова киселина или ибупрофен), хепарин, имunosупресори (например циклоспорин или такролимус) и антибиотика триметоприм.
- рифампицин, еритромицин, кларитромицин (антибиотици).
- жълт кантарион.
- дантролен (инфузия при силно повишаване на телесната температура).
- лекарства, които се използват за промяна на начина, по който действа имунната система (например сиролимус, темсиролимус и еверолимус).
- лекарства против ХИВ/СПИН (например ритонавир) или за лечение на гъбични инфекции (например кетоконазол).
- дилтиазем (лекарство за сърце).
- симвастатин, за лечение на повишени нива на холестерол.
- дигоксин

Както при други лекарства за понижаване на кръвното налягане, ефектът на Twynsta може да бъде намален, когато се прилага с НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства, например ацетилсалицилова киселина или ибупрофен) или кортикостероиди.

Twynsta може да засили ефекта на понижаване на кръвното налягане на други лекарства, които се използват за лечение на високо кръвно налягане или на лекарства, които потенциално биха могли да понижат кръвното налягане (например баклофен, амифостин, невролептици или антидепресанти).

## Twynsta с храна и напитки

Ниското кръвно налягане може да бъде допълнително понижено от алкохол. Може да усетите това като замаяност, когато се изправяте.

Не трябва да консумирате грейпфрут или сок от грейпфрут, когато приемате Twynsta. Това се налага, тъй като при някои пациенти грейпфрутът и сокът от грейпфрут могат да доведат до повишаване на кръвните нива на активната съставка амлодипин и да засилят понижаващия кръвното налягане ефект на Twynsta.

## Бременност и кърмене

### Бременност

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Обикновено Вашият лекар ще Ви посъветва да преустановите приема на Twynsta, преди да забременеете или веднага щом разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да приемате друго лекарство вместо Twynsta. Twynsta не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може сериозно да увреди Вашето бебе, ако се употребява след третия месец от бременността.

### Кърмене

Установено е, че амлодипин преминава в кърмата в малки количества.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да започнете да кърмите. Twynsta не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако искате да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Някои хора могат да изпитат нежелани реакции, като краткотрайна загуба на съзнание, сънливост, замаяност или усещане за виене на свят (световъртеж), когато са подложени на лечение за високо кръвно налягане. Ако изпитвате такива нежелани реакции, не шофирайте и не работете с машини.

### **Twynsta съдържа сорбитол**

Това лекарство съдържа 168,64 mg сорбитол във всяка таблетка.

### **Twynsta съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Twynsta**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза Twynsta е една таблетка дневно. Опитайте се да приемате таблетката по едно и също време всеки ден. Извадете таблетката Twynsta от блистера непосредствено преди употреба.

Може да приемате Twynsta със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат с малко вода или друга безалкохолна напитка.

Ако черният Ви дроб не функционира правилно, обичайната доза не трябва да надвишава една таблетка от 40 mg/5 mg или една таблетка от 40 mg/10 mg дневно.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Twynsta**

Ако случайно сте приели твърде много таблетки, свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или с най-близкия център за спешна помощ. Възможно е да имате ниско кръвно налягане или сърцебиене. Съобщени са също така и намаляване на сърдечната честота, замаяност, намалена бъбречна функция, включително бъбречна недостатъчност, значително и продължително понижаване на кръвното налягане, включително шок и смърт.

### **Ако сте пропуснали да приемете Twynsta**

Ако сте пропуснали да приемете една доза, вземете я веднага щом си спомните за това и след това продължете приема по обичайния начин. Ако не приемете Вашата таблетка същия ден, вземете обичайната доза на следващия ден. **Не вземайте** двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

### **Ако сте спрели приема на Twynsta**

Важно е да приемате Twynsta всеки ден, освен ако Вашият лекар не Ви каже друго. Ако имате чувството, че ефектът от Twynsta е твърде силен или твърде слаб, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### **Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни и да се наложи лекарска намеса веднага**

Трябва веднага да посетите Вашия лекар, ако имате някой от следните симптоми:

Сепсис (често наричан “отравяне на кръвта” - представлява тежка инфекция на целия организъм, с висока температура и усещане, че сте тежко болни), бързо подуване на кожата и лигавиците (ангиоедем); тези нежелани реакции са редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души), но са изключително сериозни и пациентите трябва да спрат приема на лекарството и да посетят веднага своя лекар. Ако тези ефекти не се лекуват, те могат да бъдат фатални. Повишена честота на сепсис е наблюдавана при самостоятелно приложение на телмисартан, обаче не може да се изключи и при употреба на Twynsta.

#### **Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

Замаяност, подуване на глезените (оток)

#### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

Сънливост, мигрена, главоболие, изтръпване или безчувственост на ръцете или краката, усещане за виене на свят (световъртеж), забавена сърдечна честота, палпитации (сърцебиене), ниско кръвно налягане (хипотония), замаяност при изправяне (ортостатична хипотония), зачервяване на лицето, кашлица, болка в стомаха (абдоминална болка), диария, повдигане (гадене), сърбеж, болка в ставите, мускулни крампи, мускулна болка, невъзможност за получаване на ерекция, слабост, гръдна болка, умора, подуване (оток), повишени нива на чернодробните ензими.

#### **Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

Инфекция на пикочния мехур, чувство на тъга (депресия), чувство на напрегнатост, безсъние, краткотрайна загуба на съзнание, увреждане на нервите на ръцете и краката, понижена чувствителност за допир, нарушаване на вкусовите усещания, треперене, повръщане, разрастване на венците, дискомфорт в корема, сухота в устата, екзема (кожно нарушение), зачервяване на кожата, обрив, болка в гърба, болка в крака, неотложна нужда за уриниране през нощта, усещане, че не се чувствате добре (прималвяване), повишени нива на пикочна киселина в кръвта.

#### **Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)**

Прогресивно фиброзиране на белодробната тъкан (интерстициална белодробна болест [най-вече интерстициална пневмония и пневмония с повишено количество еозинофилни клетки]).

Следните нежелани реакции са наблюдавани при съставките телмисартан или амлодипин и могат да възникнат и при Twynsta:

### Телмисартан

При пациенти, приемащи телмисартан, приложен самостоятелно, са съобщени следните допълнителни нежелани реакции:

#### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

Инфекции на уринарния тракт, инфекции на горните дихателни пътища (например болка в гърлото, възпалени синуси, простуда), недостиг на червени кръвни клетки (анемия), високи нива на калий в кръвта, задъхване, подпухване, увеличено изпотяване, увреждане на бъбреците, включително внезапно спиране на работата на бъбреците, повишени нива на креатинин.

#### **Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

Нарастване на броя на някои бели кръвни клетки (еозинофилия), нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения), алергична реакция (например обрив, сърбеж, затруднено дишане, хриптене, подуване на лицето или ниско кръвно налягане), ниски нива на кръвната захар (при пациенти с диабет), зрително нарушение, учестен сърдечен ритъм, раздразнен стомах, нарушена чернодробна функция, копривна треска (уртикария), лекарствен обрив, възпаление на сухожилията, грипоподобно заболяване (например мускулна болка, обща отпадналост), понижен хемоглобин (кръвен протеин), повишени нива на креатининфосфокиназа в кръвта. Повечето случаи на нарушена чернодробна функция и чернодробно нарушение, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, са възникнали при японски пациенти. Тези нежелани реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.

### Амлодипин

При пациенти, приемащи амлодипин, приложен самостоятелно, са съобщени следните допълнителни нежелани реакции:

#### **Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

Промяна в ритъма на изхождане, диария, запек, зрителни смущения, двойно виждане, подуване на глезените.

#### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

Промени в настроението, зрително нарушение, шум в ушите, задъхване, кихане/хрема, косопад, необичайна поява на синини и кръвене (нарушение на червените кръвни клетки), промяна в цвета на кожата, увеличено изпотяване, затруднено уриниране, повишена нужда от уриниране, особено през нощта, нарастване на гърдите при мъже, болка, повишено тегло, понижено тегло.

#### **Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

Обърканост

#### **Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)**

Намален брой бели кръвни клетки (левкопения), нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения), алергична реакция (например обрив, сърбеж, затруднено дишане, хриптене, подуване на лицето или ниско кръвно налягане), високи стойности на кръвната захар, неконтролируемо потрепване или спазми, сърдечен пристъп, неравномерен сърдечен ритъм, възпаление на кръвоносните съдове, възпаление на панкреаса, възпаление на стомашната обвивка (гастрит), възпаление на черния дроб, пожълтяване на кожата (жълтеница), повишени нива на чернодробни ензими с жълтеница, бързо подуване на кожата и лигавиците (ангиоедем), тежки кожни реакции, копривна треска (уртикария), тежки алергични реакции с обриви под формата на мехури по кожата и лигавиците (ексфолиативен дерматит; синдром на Стивънс-Джонсън), повишена чувствителност на кожата при излагане на слънце, повишено напрежение в мускулите.

#### **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)**

Тежки алергични реакции с обриви под формата на мехури по кожата и лигавиците (токсична епидермална некролиза).

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Twynsta**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия за съхранение.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Извадете Вашата таблетка Twynsta от блистера непосредствено преди прием.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Twynsta**

- Активни вещества: телмисартан и амлодипин.  
Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан и 5 mg амлодипин (като амлодипинов безилат).
- Други съставки: колоиден безводен силициев диоксид, брилянтново синьо FCF (E133), железен оксид, черен (E172), железен оксид, жълт (E172), магнезиев стеарат, царевично нишесте, меглумин, микрокристална целулоза, повидон K25, прежелатинизирано нишесте, получено от царевично нишесте, натриев хидроксид (вж. точка 2), сорбитол (E420) (вж. точка 2).

#### **Как изглежда Twynsta и какво съдържа опаковката**

Twynsta 40 mg/5 mg представляват двуслойни таблетки в синьо и бяло, с елипсовидна форма и дължина приблизително 14 mm, гравирани с продуктов код A1 и логото на компанията върху белия слой.

Twynsta се предлага в сгъваема кутия, съдържаща 14, 28, 56, 98 таблетки в алуминий/алуминий блистери или 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) таблетки в алуминий/алуминий перфорирани едnodозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Германия

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



**Листовка: информация за потребителя**  
**Twynsta 40 mg/10 mg таблетки**  
телмисартан/амлодипин

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Twynsta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Twynsta
3. Как да приемате Twynsta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Twynsta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Twynsta и за какво се използва**

Twynsta таблетки съдържа две активни вещества, наречени телмисартан и амлодипин. Всяко едно от тези вещества спомага за контролиране на високото кръвно налягане:

- Телмисартан принадлежи към група вещества, наречени “ангиотензин II - рецепторни антагонисти”. Ангиотензин II е вещество, образувано в организма, което предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното налягане. Телмисартан действа, като блокира ефекта на ангиотензин II.
- Амлодипин принадлежи към група вещества, наречени “блокери на калциевите канали”. Амлодипин спира преминаването на калций в стената на кръвоносните съдове, като по този начин спира свиването на кръвоносните съдове.

Това означава, че и двете активни вещества действат заедно, за да помогнат да спре свиването на кръвоносните съдове. Като резултат, кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.

**Twynsta се използва за лечение на високо кръвно налягане**

- при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно добре контролирано с амлодипин, приложен самостоятелно.
- при възрастни пациенти, които вече приемат телмисартан и амлодипин като отделни таблетки, и които желаят, за удобство, вместо тях да приемат същите дози в една таблетка.

Ако не се лекува, високото кръвно налягане може да увреди кръвоносните съдове в редица органи, което излага пациентите на риск от сериозни инциденти, като сърдечен инфаркт, сърдечна или бъбречна недостатъчност, мозъчен инсулт и слепота. Обикновено няма симптоми на високо кръвно налягане, преди да възникне увреждане. Поради това е важно редовно да се измерва кръвното налягане, за да се провери дали то е в нормални граници.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Twynsta

### Не приемайте Twynsta

- ако сте алергични към телмисартан или амлодипин, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако сте алергични към други лекарства от дихидропиридиновия тип (вид блокери на калциевите канали).
- ако сте бременна след третия месец (употребата на Twynsta е по-добре да се избягва също и в ранна бременност – вижте точка Бременност).
- ако имате тежки чернодробни проблеми или запушване на жлъчните пътища (проблеми с дренирането на жлъчката от черния дроб и жлъчния мехур).
- ако имате стесняване на аортната клапа на сърцето (аортна стеноза) или кардиогенен шок (състояние, при което сърцето не може да снабдява тялото с достатъчно кръв).
- ако страдате от сърдечна недостатъчност след преживян сърдечен удар.
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен.

Ако някое от горепосочените състояния се отнася за Вас, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Twynsta.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Twynsta, ако страдате или някога сте страдали от някое от следните състояния или заболявания:

- бъбречно заболяване или бъбречна трансплантация.
- стесняване на кръвоносните съдове на единия или на двата бъбрека (стеноза на бъбречна артерия).
- чернодробно заболяване.
- сърдечен проблем.
- повишени нива на алдостерон (което води до задържане на вода и соли в тялото, придружено от нарушаване на баланса на различните минерали в кръвта).
- ниско кръвно налягане (хипотония), което е възможно да възникне, ако сте дехидратирани (прекомерна загуба на вода от организма) или ако имате недостиг на соли, поради лечение с диуретици („обезводняващи таблетки“), диета с ниско съдържание на сол, диария или повръщане.
- повишени нива на калий в кръвта.
- диабет.
- стеснение на аортата (аортна стеноза).
- гръдна болка, която може да се свърже със сърцето, при покой или при минимално физическо усилие (нестабилна стенокардия).
- сърдечен пристъп през последните четири седмици.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Twynsta:

- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
  - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабет.
  - алискирен.

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (например калий) в кръвта Ви. Вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Twynsta”.

- ако сте в старческа възраст и дозата Ви трябва да бъде увеличена.

В случай на хирургическа операция или упойка трябва да кажете на Вашия лекар, че приемате Twynsta.

## Деца и юноши

Twynsta не се препоръчва при деца и юноши до 18-годишна възраст.

## Други лекарства и Twynsta

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на тези лекарства или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да е необходимо да спрете приема на някое от лекарствата. Това се отнася особено за лекарствата, посочени по-долу:

- лекарства, съдържащи литий, използвани за лечение на някои видове депресия.
- лекарства, които могат да повишат нивото на калий в кръвта, като калий-съдържащи соли заместители, калий-съхраняващи диуретици (някои „обезводняващи таблетки“).
- Ангиотензин II рецепторни антагонисти
- АСЕ инхибитори или алискирен (вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Twynsta” и „Предупреждения и предпазни мерки“).
- НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства, като ацетилсалицилова киселина или ибупрофен), хепарин, имunosупресори (например циклоспорин или такролимус) и антибиотика триметоприм.
- рифампицин, еритромицин, кларитромицин (антибиотици).
- жълт кантарион.
- дантролен (инфузия при силно повишаване на телесната температура).
- лекарства, които се използват за промяна на начина, по който действа имунната система (например сиролимус, темсиролимус и еверолимус).
- лекарства против ХИВ/СПИН (например ритонавир) или за лечение на гъбични инфекции (например кетоконазол).
- дилтиазем (лекарство за сърце).
- симвастатин, за лечение на повишени нива на холестерол.
- дигоксин

Както при други лекарства за понижаване на кръвното налягане, ефектът на Twynsta може да бъде намален, когато се прилага с НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства, например ацетилсалицилова киселина или ибупрофен) или кортикостероиди.

Twynsta може да засили ефекта на понижаване на кръвното налягане на други лекарства, които се използват за лечение на високо кръвно налягане или на лекарства, които потенциално биха могли да понижат кръвното налягане (например баклофен, амифостин, невролептици или антидепресанти).

## Twynsta с храна и напитки

Ниското кръвно налягане може да бъде допълнително понижено от алкохол. Може да усетите това като замаяност, когато се изправяте.

Не трябва да консумирате грейпфрут или сок от грейпфрут, когато приемате Twynsta. Това се налага, тъй като при някои пациенти грейпфрутът и сокът от грейпфрут могат да доведат до повишаване на кръвните нива на активната съставка амлодипин и да засилят понижавания кръвното налягане ефект на Twynsta.

## Бременност и кърмене

### Бременност

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Обикновено Вашият лекар ще Ви посъветва да преустановите приема на Twynsta, преди да забременеете или веднага щом разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да приемате друго лекарство вместо Twynsta. Twynsta не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може сериозно да увреди Вашето бебе, ако се употребява след третия месец от бременността.

### Кърмене

Установено е, че амлодипин преминава в кърмата в малки количества.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да започнете да кърмите. Twynsta не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако искате да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Някои хора могат да изпитат нежелани реакции, като краткотрайна загуба на съзнание, сънливост, замаяност или усещане за виене на свят (световъртеж), когато са подложени на лечение за високо кръвно налягане. Ако изпитвате такива нежелани реакции, не шофирайте и не работете с машини.

### **Twynsta съдържа сорбитол**

Това лекарство съдържа 168,64 mg сорбитол във всяка таблетка.

### **Twynsta съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Twynsta**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза Twynsta е една таблетка дневно. Опитайте се да приемате таблетката по едно и също време всеки ден. Извадете таблетката Twynsta от блистера непосредствено преди употреба.

Може да приемате Twynsta със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат с малко вода или друга безалкохолна напитка.

Ако черният Ви дроб не функционира правилно, обичайната доза не трябва да надвишава една таблетка от 40 mg/5 mg или една таблетка от 40 mg/10 mg дневно.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Twynsta**

Ако случайно сте приели твърде много таблетки, свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или с най-близкия център за спешна помощ. Възможно е да имате ниско кръвно налягане или сърцебиене. Съобщени са също така и намаляване на сърдечната честота, замаяност, намалена бъбречна функция, включително бъбречна недостатъчност, значително и продължително понижаване на кръвното налягане, включително шок и смърт.

### **Ако сте пропуснали да приемете Twynsta**

Ако сте пропуснали да приемете една доза, вземете я веднага щом си спомните за това и след това продължете приема по обичайния начин. Ако не приемете Вашата таблетка същия ден, вземете обичайната доза на следващия ден. **Не вземайте** двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

### **Ако сте спрели приема на Twynsta**

Важно е да приемате Twynsta всеки ден, освен ако Вашият лекар не Ви каже друго. Ако имате чувството, че ефектът от Twynsta е твърде силен или твърде слаб, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### **Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни и да се наложи лекарска намеса веднага**

Трябва веднага да посетите Вашия лекар, ако имате някой от следните симптоми:

Сепсис (често наричан “отравяне на кръвта” - представлява тежка инфекция на целия организъм, с висока температура и усещане, че сте тежко болни), бързо подуване на кожата и лигавиците (ангиоедем); тези нежелани реакции са редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души), но са изключително сериозни и пациентите трябва да спрат приема на лекарството и да посетят веднага своя лекар. Ако тези ефекти не се лекуват, те могат да бъдат фатални. Повишена честота на сепсис е наблюдавана при самостоятелно приложение на телмисартан, обаче не може да се изключи и при употреба на Twynsta.

#### **Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

Замаяност, подуване на глезените (оток)

#### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

Сънливост, мигрена, главоболие, изтръпване или безчувственост на ръцете или краката, усещане за виене на свят (световъртеж), забавена сърдечна честота, палпитации (сърцебиене), ниско кръвно налягане (хипотония), замаяност при изправяне (ортостатична хипотония), зачервяване на лицето, кашлица, болка в стомаха (абдоминална болка), диария, повдигане (гадене), сърбеж, болка в ставите, мускулни крампи, мускулна болка, невъзможност за получаване на ерекция, слабост, гръдна болка, умора, подуване (оток), повишени нива на чернодробните ензими.

#### **Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

Инфекция на пикочния мехур, чувство на тъга (депресия), чувство на напрегнатост, безсъние, краткотрайна загуба на съзнание, увреждане на нервите на ръцете и краката, понижена чувствителност за допир, нарушаване на вкусовите усещания, треперене, повръщане, разрастване на венците, дискомфорт в корема, сухота в устата, екзема (кожно нарушение), зачервяване на кожата, обрив, болка в гърба, болка в крака, неотложна нужда за уриниране през нощта, усещане, че не се чувствате добре (прималвяване), повишени нива на пикочна киселина в кръвта.

#### **Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)**

Прогресивно фиброзиране на белодробната тъкан (интерстициална белодробна болест [най-вече интерстициална пневмония и пневмония с повишено количество еозинофилни клетки]).

Следните нежелани реакции са наблюдавани при съставките телмисартан или амлодипин и могат да възникнат и при Twynsta:

### Телмисартан

При пациенти, приемащи телмисартан, приложен самостоятелно, са съобщени следните допълнителни нежелани реакции:

#### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

Инфекции на уринарния тракт, инфекции на горните дихателни пътища (например болка в гърлото, възпалени синуси, простуда), недостиг на червени кръвни клетки (анемия), високи нива на калий в кръвта, задъхване, подпухване, увеличено изпотяване, увреждане на бъбреците, включително внезапно спиране на работата на бъбреците, повишени нива на креатинин.

#### **Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

Нарастване на броя на някои бели кръвни клетки (еозинофилия), нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения), алергична реакция (например обрив, сърбеж, затруднено дишане, хриптене, подуване на лицето или ниско кръвно налягане), ниски нива на кръвната захар (при пациенти с диабет), зрително нарушение, учестен сърдечен ритъм, раздразнен стомах, нарушена чернодробна функция, копривна треска (уртикария), лекарствен обрив, възпаление на сухожилията, грипоподобно заболяване (например мускулна болка, обща отпадналост), понижен хемоглобин (кръвен протеин), повишени нива на креатининфосфокиназа в кръвта. Повечето случаи на нарушена чернодробна функция и чернодробно нарушение, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, са възникнали при японски пациенти. Тези нежелани реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.

### Амлодипин

При пациенти, приемащи амлодипин, приложен самостоятелно, са съобщени следните допълнителни нежелани реакции:

#### **Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

Промяна в ритъма на изхождане, диария, запек, зрителни смущения, двойно виждане, подуване на глезените.

#### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

Промени в настроението, зрително нарушение, шум в ушите, задъхване, кихане/хрема, косопад, необичайна поява на синини и кръвене (нарушение на червените кръвни клетки), промяна в цвета на кожата, увеличено изпотяване, затруднено уриниране, повишена нужда от уриниране, особено през нощта, нарастване на гърдите при мъже, болка, повишено тегло, понижено тегло.

#### **Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

Обърканост

#### **Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)**

Намален брой бели кръвни клетки (левкопения), нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения), алергична реакция (например обрив, сърбеж, затруднено дишане, хриптене, подуване на лицето или ниско кръвно налягане), високи стойности на кръвната захар, неконтролируемо потрепване или спазми, сърдечен пристъп, неравномерен сърдечен ритъм, възпаление на кръвоносните съдове, възпаление на панкреаса, възпаление на стомашната обвивка (гастрит), възпаление на черния дроб, пожълтяване на кожата (жълтеница), повишени нива на чернодробни ензими с жълтеница, бързо подуване на кожата и лигавиците (ангиоедем), тежки кожни реакции, копривна треска (уртикария), тежки алергични реакции с обриви под формата на мехури по кожата и лигавиците (ексфолиативен дерматит; синдром на Стивънс-Джонсън), повишена чувствителност на кожата при излагане на слънце, повишено напрежение в мускулите.

#### **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)**

Тежки алергични реакции с обриви под формата на мехури по кожата и лигавиците (токсична епидермална некролиза).

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Twynsta**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия за съхранение.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Извадете Вашата таблетка Twynsta от блистера непосредствено преди прием.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Twynsta**

- Активни вещества: телмисартан и амлодипин.  
Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан и 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат).
- Други съставки: колоиден безводен силициев диоксид, брилянтново синьо FCF (E133), железен оксид, черен (E172), железен оксид, жълт (E172), магнезиев стеарат, царевично нишесте, меглумин, микрокристална целулоза, повидон K25, прежелатинизирано нишесте, получено от царевично нишесте, натриев хидроксид (вж. точка 2), сорбитол (E420) (вж. точка 2).

#### **Как изглежда Twynsta и какво съдържа опаковката**

Twynsta 40 mg/10 mg представляват двуслойни таблетки в синьо и бяло, с елипсовидна форма и дължина приблизително 14 mm, гравирани с продуктово код A2 и логото на компанията върху белия слой.

Twynsta се предлага в съгваема кутия, съдържаща 14, 28, 56, 98 таблетки в алуминий/алуминий блистери или 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) таблетки в алуминий/алуминий перфорирани едnodозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Германия

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Германия



За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

**Листовка: информация за потребителя**  
**Twynsta 80 mg/5 mg таблетки**  
телмисартан/амлодипин

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Twynsta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Twynsta
3. Как да приемате Twynsta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Twynsta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Twynsta и за какво се използва**

Twynsta таблетки съдържа две активни вещества, наречени телмисартан и амлодипин. Всяко едно от тези вещества спомага за контролиране на високото кръвно налягане:

- Телмисартан принадлежи към група вещества, наречени “ангиотензин II - рецепторни антагонисти”. Ангиотензин II е вещество, образувано в организма, което предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното налягане. Телмисартан действа, като блокира ефекта на ангиотензин II.
- Амлодипин принадлежи към група вещества, наречени “блокери на калциевите канали”. Амлодипин спира преминаването на калций в стената на кръвоносните съдове, като по този начин спира свиването на кръвоносните съдове.

Това означава, че и двете активни вещества действат заедно, за да помогнат да спре свиването на кръвоносните съдове. Като резултат, кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.

**Twynsta се използва за лечение на високо кръвно налягане**

- при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно добре контролирано с амлодипин, приложен самостоятелно.
- при възрастни пациенти, които вече приемат телмисартан и амлодипин като отделни таблетки, и които желаят, за удобство, вместо тях да приемат същите дози в една таблетка.

Ако не се лекува, високото кръвно налягане може да увреди кръвоносните съдове в редица органи, което излага пациентите на риск от сериозни инциденти, като сърдечен инфаркт, сърдечна или бъбречна недостатъчност, мозъчен инсулт и слепота. Обикновено няма симптоми на високо кръвно налягане, преди да възникне увреждане. Поради това е важно редовно да се измерва кръвното налягане, за да се провери дали то е в нормални граници.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Twynsta

### Не приемайте Twynsta

- ако сте алергични към телмисартан или амлодипин, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако сте алергични към други лекарства от дихидропиридиновия тип (вид блокери на калциевите канали).
- ако сте бременна след третия месец (употребата на Twynsta е по-добре да се избягва също и в ранна бременност – вижте точка Бременност).
- ако имате тежки чернодробни проблеми или запушване на жлъчните пътища (проблеми с дренирането на жлъчката от черния дроб и жлъчния мехур).
- ако имате стесняване на аортната клапа на сърцето (аортна стеноза) или кардиогенен шок (състояние, при което сърцето не може да снабдява тялото с достатъчно кръв).
- ако страдате от сърдечна недостатъчност след преживян сърдечен удар.
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен.

Ако някое от горепосочените състояния се отнася за Вас, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Twynsta.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Twynsta, ако страдате или някога сте страдали от някое от следните състояния или заболявания:

- бъбречно заболяване или бъбречна трансплантация.
- стесняване на кръвоносните съдове на единия или на двата бъбрека (стеноза на бъбречна артерия).
- чернодробно заболяване.
- сърдечен проблем.
- повишени нива на алдостерон (което води до задържане на вода и соли в тялото, придружено от нарушаване на баланса на различните минерали в кръвта).
- ниско кръвно налягане (хипотония), което е възможно да възникне, ако сте дехидратирани (прекомерна загуба на вода от организма) или ако имате недостиг на соли, поради лечение с диуретици („обезводняващи таблетки“), диета с ниско съдържание на сол, диария или повръщане.
- повишени нива на калий в кръвта.
- диабет.
- стеснение на аортата (аортна стеноза).
- гръдна болка, която може да се свърже със сърцето, при покой или при минимално физическо усилие (нестабилна стенокардия).
- сърдечен пристъп през последните четири седмици.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Twynsta:

- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
  - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабет.
  - алискирен.

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (например калий) в кръвта Ви. Вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Twynsta”.

- ако сте в старческа възраст и дозата Ви трябва да бъде увеличена.

В случай на хирургическа операция или упойка трябва да кажете на Вашия лекар, че приемате Twynsta.

## Деца и юноши

Twynsta не се препоръчва при деца и юноши до 18-годишна възраст.

## Други лекарства и Twynsta

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на тези лекарства или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да е необходимо да спрете приема на някои от лекарствата. Това се отнася особено за лекарствата, посочени по-долу:

- лекарства, съдържащи литий, използвани за лечение на някои видове депресия.
- лекарства, които могат да повишат нивото на калий в кръвта, като калий-съдържащи соли заместители, калий-съхраняващи диуретици (някои „обезводняващи таблетки“).
- Ангиотензин II рецепторни антагонисти
- АСЕ инхибитори или алискирен (вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Twynsta” и „Предупреждения и предпазни мерки“).
- НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства, като ацетилсалицилова киселина или ибупрофен), хепарин, имunosупресори (например циклоспорин или такролимус) и антибиотика триметоприм.
- рифампицин, еритромицин, кларитромицин (антибиотици).
- жълт кантарион.
- дантролен (инфузия при силно повишаване на телесната температура).
- лекарства, които се използват за промяна на начина, по който действа имунната система (например сиролимус, темсиролимус и еверолимус).
- лекарства против ХИВ/СПИН (например ритонавир) или за лечение на гъбични инфекции (например кетоконазол).
- дилтиазем (лекарство за сърце).
- симвастатин, за лечение на повишени нива на холестерол.
- дигоксин

Както при други лекарства за понижаване на кръвното налягане, ефектът на Twynsta може да бъде намален, когато се прилага с НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства, например ацетилсалицилова киселина или ибупрофен) или кортикостероиди.

Twynsta може да засили ефекта на понижаване на кръвното налягане на други лекарства, които се използват за лечение на високо кръвно налягане или на лекарства, които потенциално биха могли да понижат кръвното налягане (например баклофен, амифостин, невролептици или антидепресанти).

## Twynsta с храна и напитки

Ниското кръвно налягане може да бъде допълнително понижено от алкохол. Може да усетите това като замаяност, когато се изправяте.

Не трябва да консумирате грейпфрут или сок от грейпфрут, когато приемате Twynsta. Това се налага, тъй като при някои пациенти грейпфрутът и сокът от грейпфрут могат да доведат до повишаване на кръвните нива на активната съставка амлодипин и да засилят понижаващия кръвното налягане ефект на Twynsta.

## Бременност и кърмене

### Бременност

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Обикновено Вашият лекар ще Ви посъветва да преустановите приема на Twynsta, преди да забременеете или веднага щом разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да приемате друго лекарство вместо Twynsta. Twynsta не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може сериозно да увреди Вашето бебе, ако се употребява след третия месец от бременността.

### Кърмене

Установено е, че амлодипин преминава в кърмата в малки количества.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да започнете да кърмите. Twynsta не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако искате да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Някои хора могат да изпитат нежелани реакции, като краткотрайна загуба на съзнание, сънливост, замаяност или усещане за виене на свят (световъртеж), когато са подложени на лечение за високо кръвно налягане. Ако изпитвате такива нежелани реакции, не шофирайте и не работете с машини.

### **Twynsta съдържа сорбитол**

Това лекарство съдържа 337,28 mg сорбитол във всяка таблетка.

Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари или Ви е поставена диагноза наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, при което хората не могат да разграждат фруктозата, говорете с Вашия лекар, преди да приемете или да Ви бъде приложено това лекарство.

### **Twynsta съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Twynsta**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза Twynsta е една таблетка дневно. Опитайте се да приемате таблетката по едно и също време всеки ден. Извадете таблетката Twynsta от блистера непосредствено преди употреба.

Може да приемате Twynsta със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат с малко вода или друга безалкохолна напитка.

Ако черният Ви дроб не функционира правилно, обичайната доза не трябва да надвишава една таблетка от 40 mg/5 mg или една таблетка от 40 mg/10 mg дневно.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Twynsta**

Ако случайно сте приели твърде много таблетки, свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или с най-близкия център за спешна помощ. Възможно е да имате ниско кръвно налягане или сърцебиене. Съобщени са също така и намаляване на сърдечната честота, замаяност, намалена бъбречна функция, включително бъбречна недостатъчност, значително и продължително понижаване на кръвното налягане, включително шок и смърт.

### **Ако сте пропуснали да приемете Twynsta**

Ако сте пропуснали да приемете една доза, вземете я веднага щом си спомните за това и след това продължете приема по обичайния начин. Ако не приемете Вашата таблетка същия ден, вземете обичайната доза на следващия ден. **Не вземайте** двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

### **Ако сте спрели приема на Twynsta**

Важно е да приемате Twynsta всеки ден, освен ако Вашият лекар не Ви каже друго. Ако имате чувството, че ефектът от Twynsta е твърде силен или твърде слаб, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни и да се наложи лекарска намеса веднага**

Трябва веднага да посетите Вашия лекар, ако имате някой от следните симптоми:

Сепсис (често наричан “отравяне на кръвта” - представлява тежка инфекция на целия организъм, с висока температура и усещане, че сте тежко болни), бързо подуване на кожата и лигавиците (ангиоедем); тези нежелани реакции са редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души), но са изключително сериозни и пациентите трябва да спрат приема на лекарството и да посетят веднага своя лекар. Ако тези ефекти не се лекуват, те могат да бъдат фатални. Повишена честота на сепсис е наблюдавана при самостоятелно приложение на телмисартан, обаче не може да се изключи и при употреба на Twynsta.

### **Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

Замаяност, подуване на глезените (оток)

### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

Сънливост, мигрена, главоболие, изтръпване или безчувственост на ръцете или краката, усещане за виене на свят (световъртеж), забавена сърдечна честота, палпитации (сърцебиене), ниско кръвно налягане (хипотония), замаяност при изправяне (ортостатична хипотония), зачервяване на лицето, кашлица, болка в стомаха (абдоминална болка), диария, повдигане (гадене), сърбеж, болка в ставите, мускулни крампи, мускулна болка, невъзможност за получаване на ерекция, слабост, гръдна болка, умора, подуване (оток), повишени нива на чернодробните ензими.

### **Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

Инфекция на пикочния мехур, чувство на тъга (депресия), чувство на напрегнатост, безсъние, краткотрайна загуба на съзнание, увреждане на нервите на ръцете и краката, понижена чувствителност за допир, нарушаване на вкусовите усещания, треперене, повръщане, разрастване на венците, дискомфорт в корема, сухота в устата, екзема (кожно нарушение), зачервяване на кожата, обрив, болка в гърба, болка в крака, неотложна нужда за уриниране през нощта, усещане, че не се чувствате добре (прималяване), повишени нива на пикочна киселина в кръвта.

### **Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)**

Прогресивно фиброзиране на белодробната тъкан (интерстициална белодробна болест [най-вече интерстициална пневмония и пневмония с повишено количество еозинофилни клетки]).

Следните нежелани реакции са наблюдавани при съставките телмисартан или амлодипин и могат да възникнат и при Twynsta:

### Телмисартан

При пациенти, приемащи телмисартан, приложен самостоятелно, са съобщени следните допълнителни нежелани реакции:

#### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

Инфекции на уринарния тракт, инфекции на горните дихателни пътища (например болка в гърлото, възпалени синуси, простуда), недостиг на червени кръвни клетки (анемия), високи нива на калий в кръвта, задъхване, подпухване, увеличено изпотяване, увреждане на бъбреците, включително внезапно спиране на работата на бъбреците, повишени нива на креатинин.

#### **Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

Нарастване на броя на някои бели кръвни клетки (еозинофилия), нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения), алергична реакция (например обрив, сърбеж, затруднено дишане, хриптене, подуване на лицето или ниско кръвно налягане), ниски нива на кръвната захар (при пациенти с диабет), зрително нарушение, учестен сърдечен ритъм, раздразнен стомах, нарушена чернодробна функция, копривна треска (уртикария), лекарствен обрив, възпаление на сухожилията, грипоподобно заболяване (например мускулна болка, обща отпадналост), понижен хемоглобин (кръвен протеин), повишени нива на креатининфосфокиназа в кръвта. Повечето случаи на нарушена чернодробна функция и чернодробно нарушение, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, са възникнали при японски пациенти. Тези нежелани реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.

### Амлодипин

При пациенти, приемащи амлодипин, приложен самостоятелно, са съобщени следните допълнителни нежелани реакции:

#### **Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

Промяна в ритъма на изхождане, диария, запек, зрителни смущения, двойно виждане, подуване на глезените.

#### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

Промени в настроението, зрително нарушение, шум в ушите, задъхване, кихане/хрема, косопад, необичайна поява на синини и кръвене (нарушение на червените кръвни клетки), промяна в цвета на кожата, увеличено изпотяване, затруднено уриниране, повишена нужда от уриниране, особено през нощта, нарастване на гърдите при мъже, болка, повишено тегло, понижено тегло.

#### **Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

Обърканост

#### **Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)**

Намален брой бели кръвни клетки (левкопения), нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения), алергична реакция (например обрив, сърбеж, затруднено дишане, хриптене, подуване на лицето или ниско кръвно налягане), високи стойности на кръвната захар, неконтролируемо потрепване или спазми, сърдечен пристъп, неравномерен сърдечен ритъм, възпаление на кръвоносните съдове, възпаление на панкреаса, възпаление на стомашната обвивка (гастрит), възпаление на черния дроб, пожълтяване на кожата (жълтеница), повишени нива на чернодробни ензими с жълтеница, бързо подуване на кожата и лигавиците (ангиоедем), тежки кожни реакции, копривна треска (уртикария), тежки алергични реакции с обриви под формата на мехури по кожата и лигавиците (ексфолиативен дерматит; синдром на Стивънс-Джонсън), повишена чувствителност на кожата при излагане на слънце, повишено напрежение в мускулите.

#### **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)**

Тежки алергични реакции с обриви под формата на мехури по кожата и лигавиците (токсична епидермална некролиза).



### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Twynsta**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия за съхранение.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Извадете Вашата таблетка Twynsta от блистера непосредствено преди прием.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Twynsta**

- Активни вещества: телмисартан и амлодипин.  
Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 5 mg амлодипин (като амлодипинов безилат).
- Други съставки: колоиден безводен силициев диоксид, брилянтново синьо FCF (E133), железен оксид, черен (E172), железен оксид, жълт (E172), магнезиев стеарат, царевично нишесте, меглумин, микрокристална целулоза, повидон K25, прежелатинизирано нишесте, получено от царевично нишесте, натриев хидроксид (вж. точка 2), сорбитол (E420) (вж. точка 2).

#### **Как изглежда Twynsta и какво съдържа опаковката**

Twynsta 80 mg/5 mg представляват двуслойни таблетки в синьо и бяло, с елипсовидна форма и дължина приблизително 16 mm, гравирани с продуктов код A3 и логото на компанията върху белия слой.

Twynsta се предлага в сгъваема кутия, съдържаща 14, 28, 56, 98 таблетки в алуминий/алуминий блистери или 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) таблетки в алуминий/алуминий перфорирани едnodозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Германия

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

**Листовка: информация за потребителя**  
**Twynsta 80 mg/10 mg таблетки**  
телмисартан/амлодипин

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Twynsta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Twynsta
3. Как да приемате Twynsta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Twynsta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Twynsta и за какво се използва**

Twynsta таблетки съдържа две активни вещества, наречени телмисартан и амлодипин. Всяко едно от тези вещества спомага за контролиране на високото кръвно налягане:

- Телмисартан принадлежи към група вещества, наречени “ангиотензин II - рецепторни антагонисти”. Ангиотензин II е вещество, образувано в организма, което предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното налягане. Телмисартан действа, като блокира ефекта на ангиотензин II.
- Амлодипин принадлежи към група вещества, наречени “блокери на калциевите канали”. Амлодипин спира преминаването на калций в стената на кръвоносните съдове, като по този начин спира свиването на кръвоносните съдове.

Това означава, че и двете активни вещества действат заедно, за да помогнат да спре свиването на кръвоносните съдове. Като резултат, кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.

**Twynsta се използва за лечение на високо кръвно налягане**

- при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно добре контролирано с амлодипин, приложен самостоятелно.
- при възрастни пациенти, които вече приемат телмисартан и амлодипин като отделни таблетки, и които желаят, за удобство, вместо тях да приемат същите дози в една таблетка.

Ако не се лекува, високото кръвно налягане може да увреди кръвоносните съдове в редица органи, което излага пациентите на риск от сериозни инциденти, като сърдечен инфаркт, сърдечна или бъбречна недостатъчност, мозъчен инсулт и слепота. Обикновено няма симптоми на високо кръвно налягане, преди да възникне увреждане. Поради това е важно редовно да се измерва кръвното налягане, за да се провери дали то е в нормални граници.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Twynsta

### Не приемайте Twynsta

- ако сте алергични към телмисартан или амлодипин, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако сте алергични към други лекарства от дихидропиридиновия тип (вид блокери на калциевите канали).
- ако сте бременна след третия месец (употребата на Twynsta е по-добре да се избягва също и в ранна бременност – вижте точка Бременност).
- ако имате тежки чернодробни проблеми или запушване на жлъчните пътища (проблеми с денирането на жлъчката от черния дроб и жлъчния мехур).
- ако имате стесняване на аортната клапа на сърцето (аортна стеноза) или кардиогенен шок (състояние, при което сърцето не може да снабдява тялото с достатъчно кръв).
- ако страдате от сърдечна недостатъчност след преживян сърдечен удар.
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен.

Ако някое от горепосочените състояния се отнася за Вас, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Twynsta.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Twynsta, ако страдате или някога сте страдали от някое от следните състояния или заболявания:

- бъбречно заболяване или бъбречна трансплантация.
- стесняване на кръвоносните съдове на единия или на двата бъбрека (стеноза на бъбречна артерия).
- чернодробно заболяване.
- сърдечен проблем.
- повишени нива на алдостерон (което води до задържане на вода и соли в тялото, придружено от нарушаване на баланса на различните минерали в кръвта).
- ниско кръвно налягане (хипотония), което е възможно да възникне, ако сте дехидратирани (прекомерна загуба на вода от организма) или ако имате недостиг на соли, поради лечение с диуретици („обезводняващи таблетки“), диета с ниско съдържание на сол, диария или повръщане.
- повишени нива на калий в кръвта.
- диабет.
- стеснение на аортата (аортна стеноза).
- гръдна болка, която може да се свърже със сърцето, при покой или при минимално физическо усилие (нестабилна стенокардия).
- сърдечен пристъп през последните четири седмици.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Twynsta:

- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
  - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабет.
  - алискирен.

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (например калий) в кръвта Ви. Вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Twynsta”.

- ако сте в старческа възраст и дозата Ви трябва да бъде увеличена.

В случай на хирургическа операция или упойка трябва да кажете на Вашия лекар, че приемате Twynsta.

## Деца и юноши

Twynsta не се препоръчва при деца и юноши до 18-годишна възраст.

## Други лекарства и Twynsta

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на тези лекарства или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да е необходимо да спрете приема на някое от лекарствата. Това се отнася особено за лекарствата, посочени по-долу:

- лекарства, съдържащи литий, използвани за лечение на някои видове депресия.
- лекарства, които могат да повишат нивото на калий в кръвта, като калий-съдържащи соли заместители, калий-съхраняващи диуретици (някои „обезводняващи таблетки“).
- Ангиотензин II рецепторни антагонисти
- АСЕ инхибитори, или алискирен (вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Twynsta” и „Предупреждения и предпазни мерки“).
- НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства, като ацетилсалицилова киселина или ибупрофен), хепарин, имunosупресори (например циклоспорин или такролимус) и антибиотика триметоприм.
- рифампицин, еритромицин, кларитромицин (антибиотици).
- жълт кантарион.
- дантролен (инфузия при силно повишаване на телесната температура).
- лекарства, които се използват за промяна на начина, по който действа имунната система (например сиролимус, темсиролимус и еверолимус).
- лекарства против ХИВ/СПИН (например ритонавир) или за лечение на гъбични инфекции (например кетоконазол).
- дилтиазем (лекарство за сърце).
- симвастатин, за лечение на повишени нива на холестерол.
- дигоксин

Както при други лекарства за понижаване на кръвното налягане, ефектът на Twynsta може да бъде намален, когато се прилага с НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства, например ацетилсалицилова киселина или ибупрофен) или кортикостероиди.

Twynsta може да засили ефекта на понижаване на кръвното налягане на други лекарства, които се използват за лечение на високо кръвно налягане или на лекарства, които потенциално биха могли да понижат кръвното налягане (например баклофен, амифостин, невролептици или антидепресанти).

## Twynsta с храна и напитки

Ниското кръвно налягане може да бъде допълнително понижено от алкохол. Може да усетите това като замаяност, когато се изправяте.

Не трябва да консумирате грейпфрут или сок от грейпфрут, когато приемате Twynsta. Това се налага, тъй като при някои пациенти грейпфрутът и сокът от грейпфрут могат да доведат до повишаване на кръвните нива на активната съставка амлодипин и да засилят понижаващия кръвното налягане ефект на Twynsta.

## Бременност и кърмене

### Бременност

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Обикновено Вашият лекар ще Ви посъветва да преустановите приема на Twynsta, преди да забременеете или веднага щом разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да приемате друго лекарство вместо Twynsta. Twynsta не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може сериозно да увреди Вашето бебе, ако се употребява след третия месец от бременността.

### Кърмене

Установено е, че амлодипин преминава в кърмата в малки количества.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да започнете да кърмите. Twynsta не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако искате да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Някои хора могат да изпитат нежелани реакции, като краткотрайна загуба на съзнание, сънливост, замаяност или усещане за виене на свят (световъртеж), когато са подложени на лечение за високо кръвно налягане. Ако изпитвате такива нежелани реакции, не шофирайте и не работете с машини.

### **Twynsta съдържа сорбитол**

Това лекарство съдържа 337,28 mg сорбитол във всяка таблетка.

Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари или Ви е поставена диагноза наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, при което хората не могат да разграждат фруктозата, говорете с Вашия лекар, преди да приемете или да Ви бъде приложено това лекарство.

### **Twynsta съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Twynsta**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза Twynsta е една таблетка дневно. Опитайте се да приемате таблетката по едно и също време всеки ден. Извадете таблетката Twynsta от блистера непосредствено преди употреба.

Може да приемате Twynsta със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат с малко вода или друга безалкохолна напитка.

Ако черният Ви дроб не функционира правилно, обичайната доза не трябва да надвишава една таблетка от 40 mg/5 mg или една таблетка от 40 mg/10 mg дневно.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Twynsta**

Ако случайно сте приели твърде много таблетки, свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или с най-близкия център за спешна помощ. Възможно е да имате ниско кръвно налягане или сърцебиене. Съобщени са също така и намаляване на сърдечната честота, замаяност, намалена бъбречна функция, включително бъбречна недостатъчност, значително и продължително понижаване на кръвното налягане, включително шок и смърт.

### **Ако сте пропуснали да приемете Twynsta**

Ако сте пропуснали да приемете една доза, вземете я веднага щом си спомните за това и след това продължете приема по обичайния начин. Ако не приемете Вашата таблетка същия ден, вземете обичайната доза на следващия ден. **Не вземайте** двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.



### **Ако сте спрели приема на Twynsta**

Важно е да приемате Twynsta всеки ден, освен ако Вашият лекар не Ви каже друго. Ако имате чувството, че ефектът от Twynsta е твърде силен или твърде слаб, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни и да се наложи лекарска намеса веднага**

Трябва веднага да посетите Вашия лекар, ако имате някой от следните симптоми:

Сепсис (често наричан “отравяне на кръвта” - представлява тежка инфекция на целия организъм, с висока температура и усещане, че сте тежко болни), бързо подуване на кожата и лигавиците (ангиоедем); тези нежелани реакции са редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души), но са изключително сериозни и пациентите трябва да спрат приема на лекарството и да посетят веднага своя лекар. Ако тези ефекти не се лекуват, те могат да бъдат фатални. Повишена честота на сепсис е наблюдавана при самостоятелно приложение на телмисартан, обаче не може да се изключи и при употреба на Twynsta.

### **Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

Замаяност, подуване на глезените (оток)

### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

Сънливост, мигрена, главоболие, изтръпване или безчувственост на ръцете или краката, усещане за виене на свят (световъртеж), забавена сърдечна честота, палпитации (сърцебиене), ниско кръвно налягане (хипотония), замаяност при изправяне (ортостатична хипотония), зачервяване на лицето, кашлица, болка в стомаха (абдоминална болка), диария, повдигане (гадене), сърбеж, болка в ставите, мускулни крампи, мускулна болка, невъзможност за получаване на ерекция, слабост, гръдна болка, умора, подуване (оток), повишени нива на чернодробните ензими.

### **Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

Инфекция на пикочния мехур, чувство на тъга (депресия), чувство на напрегнатост, безсъние, краткотрайна загуба на съзнание, увреждане на нервите на ръцете и краката, понижена чувствителност за допир, нарушаване на вкусовите усещания, треперене, повръщане, разрастване на венците, дискомфорт в корема, сухота в устата, екзема (кожно нарушение), зачервяване на кожата, обрив, болка в гърба, болка в крака, неотложна нужда за уриниране през нощта, усещане, че не се чувствате добре (прималяване), повишени нива на пикочна киселина в кръвта.

### **Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)**

Прогресивно фиброзиране на белодробната тъкан (интерстициална белодробна болест [най-вече интерстициална пневмония и пневмония с повишено количество еозинофилни клетки]).

Следните нежелани реакции са наблюдавани при съставките телмисартан или амлодипин и могат да възникнат и при Twynsta:

### Телмисартан

При пациенти, приемащи телмисартан, приложен самостоятелно, са съобщени следните допълнителни нежелани реакции:

#### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

Инфекции на уринарния тракт, инфекции на горните дихателни пътища (например болка в гърлото, възпалени синуси, простуда), недостиг на червени кръвни клетки (анемия), високи нива на калий в кръвта, задъхване, подпухване, увеличено изпотяване, увреждане на бъбреците, включително внезапно спиране на работата на бъбреците, повишени нива на креатинин.

#### **Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

Нарастване на броя на някои бели кръвни клетки (еозинофилия), нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения), алергична реакция (например обрив, сърбеж, затруднено дишане, хриптене, подуване на лицето или ниско кръвно налягане), ниски нива на кръвната захар (при пациенти с диабет), зрително нарушение, учестен сърдечен ритъм, раздразнен стомах, нарушена чернодробна функция, копривна треска (уртикария), лекарствен обрив, възпаление на сухожилията, грипоподобно заболяване (например мускулна болка, обща отпадналост), понижен хемоглобин (кръвен протеин), повишени нива на креатининфосфокиназа в кръвта. Повечето случаи на нарушена чернодробна функция и чернодробно нарушение, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, са възникнали при японски пациенти. Тези нежелани реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.

### Амлодипин

При пациенти, приемащи амлодипин, приложен самостоятелно, са съобщени следните допълнителни нежелани реакции:

#### **Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

Промяна в ритъма на изхождане, диария, запек, зрителни смущения, двойно виждане, подуване на глезените.

#### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

Промени в настроението, зрително нарушение, шум в ушите, задъхване, кихане/хрема, косопад, необичайна поява на синини и кръвене (нарушение на червените кръвни клетки), промяна в цвета на кожата, увеличено изпотяване, затруднено уриниране, повишена нужда от уриниране, особено през нощта, нарастване на гърдите при мъже, болка, повишено тегло, понижено тегло.

#### **Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

Обърканост

#### **Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)**

Намален брой бели кръвни клетки (левкопения), нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения), алергична реакция (например обрив, сърбеж, затруднено дишане, хриптене, подуване на лицето или ниско кръвно налягане), високи стойности на кръвната захар, неконтролируемо потрепване или спазми, сърдечен пристъп, неравномерен сърдечен ритъм, възпаление на кръвоносните съдове, възпаление на панкреаса, възпаление на стомашната обвивка (гастрит), възпаление на черния дроб, пожълтяване на кожата (жълтеница), повишени нива на чернодробни ензими с жълтеница, бързо подуване на кожата и лигавиците (ангиоедем), тежки кожни реакции, копривна треска (уртикария), тежки алергични реакции с обриви под формата на мехури по кожата и лигавиците (ексфолиативен дерматит; синдром на Стивънс-Джонсън), повишена чувствителност на кожата при излагане на слънце, повишено напрежение в мускулите.

#### **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)**

Тежки алергични реакции с обриви под формата на мехури по кожата и лигавиците (токсична епидермална некролиза).

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Twynsta**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия за съхранение.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Извадете Вашата таблетка Twynsta от блистера непосредствено преди прием.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Twynsta**

- Активни вещества: телмисартан и амлодипин.  
Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат).
- Други съставки: колоиден безводен силициев диоксид, брилянтново синьо FCF (E133), железен оксид, черен (E172), железен оксид, жълт (E172), магнезиев стеарат, царевично нишесте, меглумин, микрокристална целулоза, повидон K25, прежелатинизирано нишесте, получено от царевично нишесте, натриев хидроксид (вж. точка 2), сорбитол (E420) (вж. точка 2).

#### **Как изглежда Twynsta и какво съдържа опаковката**

Twynsta 80 mg/10 mg представляват двуслойни таблетки в синьо и бяло, с елипсовидна форма и дължина приблизително 16 mm, гравирани с продуктов код A4 и логото на компанията върху белия слой.

Twynsta се предлага в сгъваема кутия, съдържаща 14, 28, 56, 98 таблетки в алуминий/алуминий блистери или 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) таблетки в алуминий/алуминий перфорирани едnodозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Германия

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.