

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) (под формата на амлодипин 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, гравирани с продуктов код А1 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 се повлиява адекватно при самостоятелно лечение с амлодипин 5 mg.

Заместителна терапия

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза на този лекарствен продукт е една таблетка на ден.

Максималната препоръчителна доза е една таблетка 80 mg телмисартан/10 mg амлодипин на ден. 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 могат да се прилагат при пациенти, при които кръвното налягане не може да се контролира адекватно само с амлодипин 5 mg.

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

Пациентите, приемащи 10 mg амлодипин, при които възникват доза-зависими нежелани реакции, като едем, 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

Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при тези на хемодиализа е ограничен. При тази група пациенти се препоръчва приемането 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 лека до умерена 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 (напр. високостепенна аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда

Съпътстващата употреба на телмисартан/амлодипин с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти с диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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 диагностициране 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 екскретира почти изцяло чрез жлъчката. При пациентите с обструктивни заболявания на жлъчката или чернодробно увреждане може да се очаква понижен клирънс. Освен това, както при всички калциеви антагонисти, полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с нарушена бъбречна функция, като не са установени точни препоръки за дозировка. Ето защо при тези пациенти телмисартан/амлодипин трябва да се употребява с повишено внимание.

Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерия на единствен функциониращ бъбрек, са лекувани с лекарствени продукти, които засягат системата ренин-ангиотензин-алдостерон (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 мониториране на серумните нива на калий и креатинин. Няма опит в прилагането 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 прилагане на първата доза. Такива състояния трябва да бъдат преодолені преди приложението на телмисартан. В случай на хипотония вследствие лечение с телмисартан/амлодипин, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и, ако е необходимо, да му бъде приложено интравенозно вливане на 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 тежко бъбречно увреждане). 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 мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациентите, чиито съдов тонус и бъбречна функция са в зависимост най-вече от дейността на ренин-ангиотензин-алдостеронната система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или основно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречните артерии), лечението с лекарствени продукти, повлияващи тази система, се свързва с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия, или рядко с тежко бъбречно увреждане (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, специално внимание се обръща на пациентите, 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 до края на първия месец след претърпян инфаркт на миокарда.

Сърдечна недостатъчност

В дългосрочно, плацебо-контролирано изпитване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти с NYHA III и IV сърдечна недостатъчност с неischemична етиология, лечението с амлодипин се свързва с увеличен брой съобщения за белодробен оток, въпреки липсата на значителна разлика в честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 5.1).

Пациенти с диабет, лекувани с инсулин или противодиабетни средства

При лечение с телмисартан, при тези пациенти може да възникне хипогликемия. Затова при тези пациенти е необходимо да се обсъди съответно проследяване на нивото на глюкоза в кръвта и може да се наложи коригиране на дозата инсулин или антидиабетно средство, когато е показано.

Хиперкалемия

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостеронната система, може да причини хиперкалемия. Хиперкалемията може да причини смърт при пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с диабет, пациенти на съпътстваща терапия с лекарствени продукти, които могат да повишат концентрацията на калий, и/или при пациенти с други съпътстващи състояния.

Преди да се вземе решение за едновременно приложение на лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон, 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 системата ренин-ангиотензин-алдостерон и/или съдържащи калий хранителни добавки. Лекарствените продукти или терапевтичните групи, които могат да предизвикат хиперкалемия са заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, включително селективните 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 (напр. инфекциозни заболявания), клетъчна лиза (напр. остра исхемия на крайник, рабдомиолиза, голяма травма).

Необходимо е да се провежда внимателно мониториране на серумните нива на калия при тези пациенти (вж. точка 4.5).

Сорбитол

Това лекарство съдържа 168,64 mg сорбитол във всяка таблетка.

Други

Както при всеки антихипертензивен лекарствен продукт, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемично сърдечносъдово 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 комбинация по време на клиничните изпитвания.

Взаимодействия, характерни за 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

С оглед на фармакологичните им свойства, може да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да засилят хипотоничните ефекти на всички антихипертензивни средства, включително този лекарствен продукт, напр. баклофен, амифостин, невролептици или антидепресанти. Също така, 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 терапия.

Калий-съхраняващи диуретици или съдържащи калий хранителни добавки

Ангиотензин II рецепторните антагонисти, какъвто е телмисартан, намаляват загубата на калий, придизвикана от диуретиците. Калий-съхраняващите диуретици като спиронолактон, еплеренон, триамтерен, или амилорид, съдържащите калий хранителни добавки, или съдържащите калий заместители на солта, могат да доведат до значително повишение на серумния калий. Ако е показана съпътстваща употреба, поради документирана хипокалиемия, е необходимо лекарствените продукти да бъдат използвани с повишено внимание, и с постоянно мониториране на серумните концентрации на калия.

Литий

Съобщавани са случаи на обратими повишения в серумните концентрации на литий и токсичност, при едновременно приложение на литий и инхибитори на ангиотензин

конвертиращия ензим, както и с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително телмисартан. Ако комбинираната употреба се окаже необходима, е препоръчителен внимателен мониторинг на серумните нива на лития.

Други антихипертензивни лекарствени продукти, действащи на ренин -ангиотензин алдостероновата система (РААС)

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на системата ренин - ангиотензин алдостерон (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 тежко бъбречно увреждане), 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 (напр. пациенти с дехидратация или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция), едновременното прилагане на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени средства, които инхибират цикло-оксигеназата, може да има като резултат по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможно тежко бъбречно увреждане, което обикновено е обратимо. Затова, комбинацията трябва да бъде прилагана 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 прилагане 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.

Да се вземе под внимание при съпътстваща употреба

Дигоксин

Когато телмисартан се прилага едновременно с дигоксин се наблюдава повишаване на медианата на пиковата (49 %) и най-ниската плазмена концентрация (20 %) на дигоксин. Когато се започва, коригира се дозата или се прекратява телмисартан, трябва да се наблюдават нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

Взаимодействия, свързани с амлодипин

Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

Инхибитори на СYP3A4

При съпътстваща употреба с СYP3A4 инхибитора еритромицин, при млади пациенти и, съответно, дилтиазем при пациенти в старческа възраст, плазмената концентрация на амлодипин се повишава съответно с 22 % и 50 %. Въпреки това, клиничната значимост на това наблюдение не е известна. Не може да бъде направено заключение, че силните инхибитори на СYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могат да повишат плазмените концентрации на амлодипин в по-висока степен, отколкото дилтиазем. Амлодипин трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с инхибиторите на СYP3A4. Все пак, не се съобщава за нежелани лекарствени реакции, произхождащи от това взаимодействие.

Индуктори на CYP3A4

При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се наблюдава и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след съпътстващ прием, особено на силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Грейпфрут и сок от грейпфрут

Едновременното приложение на 240 ml сок от грейпфрут и единична перорална доза от 10 mg амлодипин при 20 здрави доброволци не показва значителен ефект върху фармакокинетичните свойства на амлодипин. Съпътстващата употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва при пациенти, тъй като при някои от тях бионаличността на амлодипин може да се увеличи и да доведе до повишение на хипотензивните ефекти.

Да се вземе под внимание при съпътстваща употреба

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, в случай на едновременно приложение на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, е необходимо мониториране на нивата на такролимус в кръвта и съответно коригиране на дозата такролимус при необходимост.

Циклоспорин

Не са провеждани проучвания за взаимодействие между 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 мониториране на нивата на циклоспорин при пациентите с бъбречна трансплантация, лекувани с амлодипин, както и съответно намаляване на дозата циклоспорин при необходимост.

Симвастатин

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

Други

Амлодипин е прилаган безопасно с дигоксин, варфарин, аторвастатин, силденафил, антиацидни лекарствени продукти (алуминиев хидроксид, магнезиев хидроксид, симетикон), циметидин, антибиотици и перорални хипогликемични лекарствени продукти. Когато амлодипин и силденафил са използвани в комбинация, всеки от двата продукта проявява независимо от другия понижаващ кръвното налягане ефект.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Налични са ограничени данни относно употребата на телмисартан/амлодипин при бременни жени. Не са извършвани изпитвания 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 са показали наличие на 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 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 винаги може да има. Освен когато продължителното лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти се счита за наложително, пациентките, които планират да забременеят трябва да преминат на алтернативно антихипертонично лечение, което е с доказана безопасност за бременни. 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 на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория и третия триместри, индуцира фетотоксичност (понижена бъбречна функция, намаляване на амниотичната течност, забавяне осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречно увреждане, 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 наблюдавани за поява на хипотония (вижте точки 4.3 и 4.4).

Амлодипин

Данните от малък брой случаи на експозиция на бременни жени не показват вредно въздействие върху плода на амлодипин или други антагонисти на калциевите рецептори. Въпреки това, след продължителен прием, риск съществува.

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 не е налична информация относно употребата на телмисартан по време на кърмене, употребата на телмисартан/амлодипин не се препоръчва; необходимо е да се пристъпи към алтернативно лечение с доказана безопасност по време на кърмене, особено когато се кърми новородено или недоносено бебе.

Фертилитет

Не са налични данни от контролирани клинични изпитвания с фиксираната дозова комбинация или с всеки от компонентите поотделно.

Не са провеждани отделни изпитвания за репродуктивна токсичност с комбинацията телмисартан-амлодипин.

В предклинични изпитвания не са наблюдавани въздействия на телмисартан върху фертилитета при мъжки и женски животни.

Също така, не са докладвани въздействия на амлодипин върху фертилитета при мъжки и женски животни (вж. точка 5.3).

При предклинични *in vitro* проучвания, свързани с блокери на калциевите канали, са наблюдавани обратими биохимични промени в главичката на сперматозоида, които могат да понижат оплодителната способност. Не е установена клинична значимост.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Този лекарствен продукт повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението може да се наблюдават нежелани реакции, като синкоп, сънливост, замаяване 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 и 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 възниква и 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 лекарствени реакции под формата на таблица.

Безопасността и поносимостта на Twynsta са оценени в 5 контролирани клинични изпитвания с над 3 500 пациенти, над 2 500 от които са приемали телмисартан в комбинация с амлодипин.

Нежеланите реакции са определени според честотата на възникване, съгласно следната класификация: 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, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Twynsta	Телмисартан	Амлодипин
<i>Инфекции и инфестации</i>			
Нечести		инфекции на горните дихателни пътища, вкл. фарингит и синусит, инфекции на пикочните пътища, вкл. цистит	
Редки	цистит	сепсис, включително с летален изход ¹	
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>			
Нечести		анемия	
Редки		тромбоцитопения,	

		еозинофилия	
Много редки			левкоцитопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на имунната система</i>			
Редки		свръхчувствителност, анафилактична реакция	
Много редки			свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>			
Нечести		хиперкалиемия	
Редки		хипогликемия (при пациенти с диабет)	
Много редки			хипергликемия
<i>Психични нарушения</i>			
Нечести			промяна на настроението
Редки	депресия, безпокойство, безсъние		обърканост
<i>Нарушения на нервната система</i>			
Чести	замаяност		
Нечести	сънливост, мигрена, главоболие, парестезия		
Редки	синкоп, периферна невропатия, хипестезия, дисгеузия, тремор		
Много редки			екстрапирамиден синдром
<i>Зрителни нарушения</i>			
Нечести			нарушение на зрението
Редки		Зрителни смущения	
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>			
Нечести	световъртеж		тинитус
<i>Сърдечни нарушения</i>			
Нечести	брадикардия, палпитации		
Редки		тахикардия	
Много редки			инфаркт на миокарда, аритмия, вентрикуларна тахикардия, предсърдно мъждене

Съдови нарушения			
Нечести	хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване на лицето		
Много редки			васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Нечести	кашлица	диспнея	диспнея, ринит
Много редки	интерстициална белодробна болест ³		
Стомашно-чревни нарушения			
Нечести	абдоминална болка, диария, гадене	флатуленция	промяна в ритъма на дефекация
Редки	повръщане, гингивална хипертрофия, диспепсия, сухота в устата	стомашен дискомфорт	
Много редки			панкреатит, гастрит
Хепатобилиарни нарушения			
Редки		нарушена чернодробна функция, чернодробни нарушения ²	
Много редки			хепатит, жълтеница, повишени нива на чернодробните ензими (особено при холестаза)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Нечести	пруритус	хиперхидроза	косопад, пурпура, депигментация 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
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>			
Нечести	артралгия, мускулни спазми (крампи в краката), миалгия		
Редки	болка в гърба, болки в крайниците (болки в краката)	болка в сухожилие (подобни на тендинит симптоми)	
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>			
Нечести		бъбречно увреждане, включително тежко бъбречно увреждане	нарушение на уринирането, често уриниране
Редки	нощно уриниране		
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>			
Нечести	еректилна дисфункция		гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>			
Чести	периферен едем		
Нечести	астения, гръдна болка, умора, едем		болка
Редки	неразположение	грипоподобно заболяване	
<i>Изследвания</i>			
Нечести	повишени нива на чернодробните ензими	повишени нива на креатинин в кръвта	повишено телесно тегло, понижено телесно тегло
Редки	увеличена концентрация на пикочна киселина в кръвта	повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта, понижени нива на хемоглобин	

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

²: В повечето случаи патологична чернодробна функция/чернодробни нарушения, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, възникнали при японски пациенти. Тези нежелани лекарствени реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.

³: От постмаркетинговия опит с телмисартан има съобщени случаи на интерстициални белодробни болести (най-често 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-явните проявления на предозиране с телмисартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; има съобщения и за брадикардия, замаяност, повишение на нивата на серумния креатинин, тежко бъбречно увреждане.

Предозирането с амлодипин може да има като резултат твърде висока периферна вазодилатация, както и рефлексна тахикардия. Съобщава се и за изявена и вероятно продължителна системна хипотензия, която да премине в шок, включително шок, завършващ със смърт.

Лечение

Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван, 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 лаваж на стомаха. В случая на предозиране, както на телмисартан, така и на амлодипин, като средство може да се използва и активен въглен.

Нивата на серумните електролити и креатинина трябва да бъдат измервани често. При наличие на хипотензия, пациентът трябва да се постави легнал по гръб и с повдигнати крайници, като често му бъде прилагано бързо вливане на соли и обемозаместители. Трябва да се започне поддържащо лечение. Интравенозно вливане на калциев глюконат може да бъде ефективно за преодоляване на ефекта на блокиране на калциевите канали. Телмисартан и амлодипин не могат да се отстранят чрез прилагане на хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Активни вещества, действащи на ренин-ангиотензиновата система, антагонисти на ангиотензин II, блокери на калциевите канали; АТС код: C09DB04.

Twynsta съчетава две антихипертензивни съставки с допълващи се механизми на действие за контролиране на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертензия: 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 поединично.

Приемането на Twynsta веднъж дневно ефективно и трайно понижава кръвното налягане за целия 24-часов период на действие на лекарствената доза.

Телмисартан

Телмисартан е активен при перорален прием и е специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT₁). Телмисартан измества с много голям афинитет ангиотензин II от специфичните му места за свързване към рецептора от субтип AT₁, който е отговорен за действието на ангиотензин II. Телмисартан не показва никаква активност на парциален агонист

на AT₁ - рецептора. Телмисартан се свързва селективно към AT₁ – рецептора, като свързването е трайно. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT₂ и други по-слабо проучени AT- 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 концентрации на алдостерон. Телмисартан не инхибира човешкият плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (кининаза II), който разгражда и брадикинин. Затова не се очаква засилване на опосредстваните от брадикинин нежелани лекарствени реакции.

При човека, 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 се постига в общия случай 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 приемане и включва последните 4 часа преди следващата доза, което се установява чрез измерване на кръвното налягане в амбулаторни условия. Това се потвърждава от съотношенията на пиковите, които са идентични над 80 % след приемане на дози от 40 и 80 mg телмисартан в плацебо-контролирани клинични изпитвания. Установява се забележима тенденция към зависимост на дозата от времето за възстановяване на началното систолично кръвно налягане .В този смисъл данните относно диастоличното кръвно налягане са противоречиви.

При пациенти с хипертония, телмисартан редуцира систоличното и диастоличното кръвно налягане, без да засяга честотата на сърцебиене. Приносът на диуретичния и натриуретичния ефект на лекарствения продукт към неговата хипотензивна активност е в процес на установяване. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на веществата от други класове антихипертензивни лекарствени продукти (което е доказано в клинични изпитвания, където ефективността на телмисартан е сравнена с тази на амлодипин, ателолол, еналаприл, хидрохлортиазид, и лизиноприл).

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан, в рамките на няколко дни кръвното налягане постепенно се възстановява до първоначалните параметри отпреди започването на лечението, като не е доказано възобновяване на хипертонията.

Честотата на суха кашлица е значително по-ниска при пациентите, лекувани с телмисартан, отколкото при тези, които са лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращите ензими, което се установява 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, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите 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 смъртност, 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 АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери. АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно 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 АСЕ 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 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 (блокер 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 е основано на директен ефект на отпускане на гладките мускули на кръвоносните съдове, което води до намаляване на периферната съдова резистентност и, съответно, на кръвното налягане. Експерименталните данни показват, че амлодипин се свързва с дихидропиридинови и не-дихидропиридинови локуси 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 хипертензия, приемането веднъж дневно осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане в легнало и изправено положение, в продължение на целия 24-часов период. Поради бавното започване на действието, острата хипотония не е част от ефекта на приемане на амлодипин.

При пациенти с хипертензия и нормална бъбречна функция, лекарствените дози амлодипин има като резултат намаляване на резистентността на съдовете на бъбреците и увеличение на нивото на гломерулна филтрация, както и ефективен отток на бъбречната плазма, без промяна на филтрационната фракция или протеинурия.

Амлодипин не се асоциира с никакви нежелани метаболитни реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба от пациенти с астма, диабет и подагра.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Базираните на хемодинамични проучвания и прояви контролирани клинични изпитвания при пациенти със сърдечна недостатъчност от NYHA клас II-IV са показали, че амлодипин не е довел до клинично влошаване, както е установено от допустимите отклонения на резултатите, изгласканото количество кръв от лявата сърдечна камера и клиничната симптоматология.

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

При проследяващо, дългосрочно, плацебо контролирано изпитване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност от NYHA III и IV, без клинични симптоми или с находки, предполагащи основно исхемично заболяване, които приемат постоянни дози АСЕ инхибитори, дигиталис, и диуретици, е установено че амлодипин няма ефект при общата

смъртност, вследствие на сърдечно-съдови проблеми. В същата популация, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен едем, въпреки че не е установена значителна разлика в честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност, в сравнение с плацебо.

Телмисартан/Амлодипин

В 8-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, с паралелни групи факториално проучване в 1461 пациенти с лека до тежка хипотензия (усреднено диастолично кръвно налягане от ≥ 95 до ≤ 119 mm Hg), лечението с всяка отделна дозова комбинация Twynsta има за резултат значително по-високо редуциране на диастоличното и систоличното кръвно налягане и по-високи нива на контрол, в сравнение със съответните монотерапии.

Twynsta показва дозовосвързани понижения на систоличното/диастоличното кръвно налягане в рамките на обхвата на лечебната доза от - 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). Понижението на диастоличното кръвно налягане < 90 mm Hg е отчетено при 71.6 %, 74.8 %, 82.1 %, 85.3 % от пациентите, респективно. Стойностите са коригирани за началото на лечението и по времето на провеждане.

Голяма част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 2 седмици след започване на лечението. В подгрупа от 1050 пациенти с умерена до тежка хипертензия (DBP ≥ 100 mm Hg), 32.7 – 51.8 % са повлияват в задоволителна степен при монотерапия както от телмисартан така и от амлодипин. Наблюдаваните средни промени в систоличното/диастоличното кръвно налягане с 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-ниски нива на едема (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 (ABPM), извършено при група от 562 пациенти е потвърдило резултатите наблюдавани при понижаванията на систоличното и диастоличното кръвно налягане в клинични условия, по време на целия 24-часов период на дозиране.

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, активно контролирано, паралелно групово проучване, на общо 1097 пациенти с лека до тежка хипертензия, които не са адекватно контролирани с амлодипин 5 mg, е прилаган Twynsta (40 mg/5 mg или 80 mg/5 mg) или само амлодипин (5 mg или 10 mg). След 8 седмици на лечение, резултатът от всяка от комбинациите статистически е значително по-ефективна от монотерапията с амлодипин, което се изразява в понижено систолично и диастолично кръвно налягане (- 13.6/ - 9.4 mm Hg, - 15.0/ - 10.6 mm Hg със съответно 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. Установени са и по-високи контролни диастолични налягания, 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). Процентите за поява на едема са били значително по-ниски с 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg в сравнение с амлодипин 10 mg (4.4 % спрямо 24.9 %, респективно).

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, паралелно-групово проучване, на общо 947 пациенти с лека до тежка хипертензия, които не са адекватно контролирани с амлодипин 10 mg, е прилаган Twynsta (40 mg/10 mg или 80 mg/10 mg) или само амлодипин (10 mg). След 8 седмици на лечение, всяко от комбинираните лечения статистически е значително по-ефективно от монотерапията с амлодипин при намаляването 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 установена по-висока степен 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 отворени продължителни последователни проучвания проведени за период от над 6 месеца, ефектът на Twynsta е продължил да трае и след завършване 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 понижение на кръвното налягане, след повишаване на лекарствената доза чрез титриране до Twynsta 80 mg/10 mg.

Общата честота на нежелани реакции с Twynsta в програмата за клинично изпитване е била понижена при само 12.7 % от пациентите на лечение, при които са налице нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции са били периферна едема и замаяност (вж. точка 4.8). Съобщените нежеланите реакции съвпадат с очакваните реакции от профилите за безопасност на компонентите телмисартан и амлодипин. Не са наблюдавани нови или по-сериозни нежелани реакции. Свързаните с едема реакции (периферна едема, генерализирана едема и едема) са очаквано по-ниски при пациентите, които приемат Twynsta, в сравнение с тези, които получават амлодипин 10 mg. Във факториално изпитване процентите с едем са 1,3 % с Twynsta 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg, 8.8 % с Twynsta 40 mg/10 mg и 80 mg/10 mg, и 18,4 % с амлодипин 10 mg. При пациентите, неповлияващи се от амлодипин 5 mg нивата на едема са 4.4 % за 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg и 24.9 % за 10 mg.

Антихипертензивният ефект на Twynsta е еднакъв, независимо от възраст и пол, и е еднакъв при пациенти със или без диабет.

Twynsta не е проучен при група пациенти, освен тази с хипертензия. Телмисартан е изпитан в рамките на голямо изпитване на изхода от лечението при 25 620 пациенти с висок риск от сърдечно-съдово заболяване (ONTARGET). Амлодипин е изпитван при пациенти с хронична стабилна ангина, вазоспастична ангина, и такива с ангиографски документирано заболяване на коронарната артерия.

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетични свойства на фиксираната дозова комбинация

Процентът 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 от 40 mg) до приблизително 19 % (доза от 160 mg). До 3 часа след прием, плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан се приема със или без храна.

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

Разпределение

Телмисартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (>99.5 %), основно албумин и алфа-1 киселините гликопротеини. Средният стационарен привиден обем на разпределение (V_{dss}) е приблизително 500 литра.

Обемът на разпределение на амлодипин е приблизително 21 л/кг. Ин витро проучванията показват, че приблизително 97.5 % от циркулиращият амлодипин е свързан с плазмените протеини при пациентите с хипертония.

Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация към глюкуронида на основното съединение. Не е наблюдавана фармакологична активност при конюгата.

Амлодипин се метаболизира изключително (приблизително 90 %) от черния дроб до неактивни метаболити.

Елиминиране

Телмисартан се характеризира с двуксponentialна кинетика на разграждане, с терминален елиминационен полуживот от >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 да е налице значително повлияване на ефикасността.

След перорално (и интравенозно) приложение, телмисартан се отделя 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 този от чернодробния кръвен ток (около 1,500 ml/min).

Елиминирането на амлодипин през 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 амлодипин и 60 % от метаболитите на амлодипина се отделят 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)

Няма 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 за достигане на пиковите плазмени концентрации амлодипин е подобно при индивиди в старческа възраст и млади индивиди. При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин намалява, което има за резултат увеличаване на AUC и 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 бъбречно увреждане, подложени на диализа, се наблюдават по-ниски плазмени концентрации. При пациентите с бъбречно увреждане, телмисартан е във висока степен свързан с плазмените протеини и не може да бъде отстранен чрез диализа. Полуживотът на елиминиране не се променя при пациентите с бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значително от състоянието на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват увеличаване на абсолютната бионаличност на телмисартан до близо 100 %. Полуживотът на елиминиране на телмисартан не се променя при пациентите с увреждане на черния дроб. Пациентите с чернодробно увреждане 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 двата компонента са посочени по-долу.

Телмисартан

При предклиничните изпитвания за безопасност, дозите, определящи експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен обхват на лекарството, предизвикват намалени параметри на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), изменения в бъбречната хемодинамика (повишени кръвни нива на уреята азот, и креатинин), 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, също така, се отчита и увреждане на стомашната лигавица (ерозия, улцерации или възпаление). Тези фармакологично-медиирани нежелани ефекти, извесни от предклиничните изпитвания с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни антагонисти, се предотвратяват чрез орално приложение на соли разтвор. И при двата вида животни, се наблюдават и повишена активност на плазмения ренин и хипертофия/хиперплазия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Тези промени, както и клас-специфичния ефект на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и други ангиотензин II рецепторни антагонисти, изглежда нямат клинична значимост.

Не е наблюдавано 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 мутагенен ефект или кластогенна активност по време на *in vitro* проучвания, както и доказателства за карциногенност при плъхове и мишки.

Амлодипин

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал.

В проучвания за репродуктивната токсичност при плъхове, при прилагане на високи дози се установяват забавено раждане, трудно раждане и понижена преживяемост на плода и малките. Не е установен ефект върху фертилитета на плъхове, на които е приложен орално амлодипинов

малеат (на мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg амлодипин/kg/ден (около 10 пъти максималната препоръчителна доза при хора за 10 mg/ден, при база mg/m²).

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 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. Отделете 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 едnodозови блистери (PA/Al/PVC/Al) в картонена опаковка съдържаща 30 x 1, 90 x 1 таблетки и многодозови опаковки съдържащи 360 (4 опаковки от 90 x 1) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-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 ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 7 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) (под формата на амлодипин 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, 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 се повлиява адекватно при самостоятелно лечение с 10 mg амлодипин.

Заместителна терапия

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза на този лекарствен продукт е една таблетка на ден.

Максималната препоръчителна доза е една таблетка 80 mg телмисартан/10 mg амлодипин на ден. 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 могат да се прилагат при пациенти, при които кръвното налягане не може да се контролира адекватно само с амлодипин 10 mg.

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

Пациентите, приемащи 10 mg амлодипин, при които възникват доза-зависими нежелани реакции като едем, 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 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

Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при тези на хемодиализа е ограничен. При тази група пациенти се препоръчва приемането 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 (напр. високостепенна аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда

Съпътстващата употреба на телмисартан/амлодипин с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти с диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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 диагностициране 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 екскретира почти изцяло чрез жлъчката. При пациентите с обструктивни заболявания на жлъчката или чернодробно увреждане може да се очаква понижен клирънс. Освен това, както при всички калциеви антагонисти, полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с нарушена бъбречна функция, като не са установени точни препоръки за дозировка. Ето защо при тези пациенти телмисартан/амлодипин трябва да се употребява с повишено внимание.

Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерия на единствен функциониращ бъбрек, са лекувани с лекарствени продукти, които засягат системата ренин-ангиотензин-алдостерон (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 мониториране на серумните нива на калий и креатинин. Няма опит в прилагането 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 прилагане на първата доза. Такива състояния трябва да бъдат преодолені преди приложението на телмисартан. В случай на хипотония вследствие лечение с телмисартан/амлодипин, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и, ако е необходимо, да му бъде приложено интравенозно вливане на 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 остро бъбречно увреждане). 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 мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациентите, чиито съдов тонус и бъбречна функция са в зависимост най-вече от дейността на ренин-ангиотензин-алдостеронната система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или основно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречните артерии), лечението с лекарствени продукти, повлияващи тази система, се свързва с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия, или рядко с тежко бъбречно увреждане (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, специално внимание се обръща на пациентите, 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 до края на първия месец след претърпян инфаркт на миокарда.

Сърдечна недостатъчност

В дългогодишно, плацебо-контролирано изпитване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти с NYHA III и IV сърдечна недостатъчност с неischemична етиология, лечението с амлодипин се свързва с увеличен брой съобщения за белодробен оток, въпреки липсата на значителна разлика в честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 5.1).

Пациенти с диабет, лекувани с инсулин или противодиабетни 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 глюкоза в кръвта и може да се наложи коригиране на дозата инсулин или антидиабетните средства, когато е показано.

Хиперкалемия

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостеронната система, може да причини хиперкалемия. Хиперкалемията може да причини смърт при пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с диабет, пациенти на съпътстваща терапия с лекарствени продукти, които могат да повишат концентрацията на калий, и/или при пациенти с други съпътстващи събития.

Преди да се вземе решение за едновременно приложение на лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон, 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 системата ренин-ангиотензин-алдостерон и/или съдържащи калий хранителни добавки. Лекарствените продукти или терапевтичните групи, които могат да предизвикат хиперкалемия са заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, включително селективните 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 (напр. инфекциозни заболявания), клетъчна лиза (напр. остра исхемия на крайник, рабдомиолиза, голяма травма).

Необходимо е да се провежда внимателно мониториране на серумните нива на калия при тези пациенти (вж. точка 4.5).

Сорбитол

Това лекарство съдържа 168,64 mg сорбитол във всяка таблетка.

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 комбинация по време на клиничните изпитвания.

Взаимодействия, характерни за 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

С оглед на фармакологичните им свойства, може да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да засилят хипотоничните ефекти на всички антихипертензивни средства, включително този лекарствен продукт, напр. баклофен, амифостин, невролептици или антидепресанти. Също така, 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 терапия.

Калий-съхраняващи диуретици или съдържащи калий хранителни добавки

Ангиотензин II рецепторните антагонисти, какъвто е телмисартан, намаляват загубата на калий, придизвикана от диуретиците. Калий-съхраняващите диуретици като спиронолактон, еплеренон, триамтерен, или амилорид, съдържащите калий хранителни добавки, или съдържащите калий заместители на солта, могат да доведат до значително повишение на серумния калий. Ако е показана съпътстваща употреба, поради документирана хипокалиемия, е необходимо лекарствените продукти да бъдат използвани с повишено внимание, и с постоянно мониториране на серумните концентрации на калия.

Литий

Съобщавани са случаи на обратими повишения в серумните концентрации на литий и токсичност, при едновременно приложение на литий и инхибитори на ангиотензин

конвертиращия ензим, както и с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително телмисартан. Ако комбинираната употреба се окаже необходима, е препоръчителен внимателен мониторинг на серумните нива на лития.

Други антихипертензивни лекарствени продукти, действащи на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС)

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на системата ренин - ангиотензин алдостерон (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 тежко бъбречно увреждане), 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 (напр. пациенти с дехидратация или пациенти в старческа възраст с увредена бъбречна функция), едновременното прилагане на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени средства, които инхибират цикло-оксигеназата, може да има като резултат по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможно тежко бъбречно увреждане, което обикновено е обратимо. Затова, комбинацията трябва да бъде прилагана 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 прилагане 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.

Да се вземе под внимание при съпътстваща употреба

Дигоксин

Когато телмисартан се прилага едновременно с дигоксин се наблюдава повишаване на медианата на пиковата (49 %) и най-ниската плазмена концентрация (20 %) на дигоксин. Когато се започва, коригира се дозата или се прекратява телмисартан, трябва да се наблюдават нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

Взаимодействия, свързани с амлодипин

Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

Инхибитори на СYP3A4

При съпътстваща употреба с СYP3A4 инхибитора еритромицин, при млади пациенти и, съответно, дилтиазем при пациенти в старческа възраст, плазмената концентрация на амлодипин се повишава съответно с 22 % и 50 %. Въпреки това, клиничната значимост на това наблюдение не е известна. Не може да бъде направено заключение, че силните инхибитори на СYP3A4 (напр. кетоназол, итраконазол, ритонавир) могат да повишат плазмените концентрации на амлодипин в по-висока степен, отколкото дилтиазем. Амлодипин трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с инхибиторите на СYP3A4. Все пак, не се съобщава за нежелани лекарствени реакции, произхождащи от това взаимодействие.

Индуктори на CYP3A4

При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се наблюдава и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след съпътстващ прием, особено на силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион). Съпътстваща

Грейпфрут и сок от грейпфрут

Едновременното приложение на 240 ml сок от грейпфрут и единична перорална доза от 10 mg амлодипин при 20 здрави доброволци не показва значителен ефект върху фармакокинетичните свойства на амлодипин. Съпътстващата употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва при пациенти, тъй като при някои от тях бионаличността на амлодипин може да се увеличи и да доведе до повишение на хипотензивните ефекти.

Да се вземе под внимание при съпътстваща употреба

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, в случай на едновременно приложение на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, е необходимо мониториране на нивата на такролимус в кръвта и съответно коригиране на дозата такролимус при необходимост.

Циклоспорин

Не са провеждани проучвания за взаимодействие между 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 мониториране на нивата на циклоспорин при пациентите с бъбречна трансплантация, лекувани с амлодипин, както и съответно намаляване на дозата циклоспорин при необходимост.

Симвастатин

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

Други

Амлодипин е прилаган безопасно с дигоксин, варфарин, аторвастатин, силденафил, антиацидни лекарствени продукти (алуминиев хидроксид, магнезиев хидроксид, симетикон), циметидин, антибиотици и перорални хипогликемични лекарствени продукти. Когато амлодипин и силденафил са използвани в комбинация, всеки от двата продукта проявява независимо от другия понижаващ кръвното налягане ефект.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Налични са ограничени данни относно употребата на телмисартан/амлодипин при бременни жени. Не са извършвани изпитвания 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 са показали наличие на 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 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 винаги може да има. Освен когато продължителното лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти се счита за наложително, пациентите, които планират да забременеят трябва да преминат на алтернативно антихипертонично лечение, което е с доказана безопасност за бременни. 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 на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория и третия триместри, индуцира фетотоксичност (понижена бъбречна функция, намаляване на амниотичната течност, забавяне осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречно увреждане, 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 наблюдавани за поява на хипотония (вижте точки 4.3 и 4.4).

Амлодипин

Данните от малък брой случаи на експозиция на бременни жени не показват вредно въздействие върху плода на амлодипин или други антагонисти на калциевите рецептори. Въпреки това, след продължителен прием, риск съществува.

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 не е налична информация относно употребата на телмисартан по време на кърмене, употребата на телмисартан/амлодипин не се препоръчва; необходимо е да се пристъпи към алтернативно лечение с доказана безопасност по време на кърмене, особено когато се кърми новородено или недоносено бебе.

Фертилитет

Не са налични данни от контролирани клинични изпитвания с фиксираната дозова комбинация или с всеки от компонентите поотделно.

Не са провеждани отделни изпитвания за репродуктивна токсичност с комбинацията телмисартан-амлодипин.

В предклинични изпитвания не са наблюдавани въздействия на телмисартан върху фертилитета при мъжки и женски животни.

Също така, не са докладвани въздействия на амлодипин върху фертилитета при мъжки и женски животни (вж. точка 5.3).

При предклинични *in vitro* проучвания, свързани с блокерите на калциевите канали, са наблюдавани обратими биохимични промени, в главичката на сперматозоида, които могат да понижат оплодителната способност. Не е установена клинична значимост.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Този лекарствен продукт повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението може да се наблюдават нежелани реакции, като синкоп, сънливост, замаяване 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 и 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 възниква и 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 лекарствени реакции под формата на таблица

Безопасността и поносимостта на Twynsta са оценени в 5 контролирани клинични изпитвания с над 3 500 пациенти, над 2 500 от които са приемали телмисартан в комбинация с амлодипин.

Нежеланите реакции са определени според честотата на възникване, съгласно следната класификация: 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, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

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

	тремор		
Много редки			екстрапирамиден синдром
<i>Зрителни нарушения</i>			
Нечести			нарушение на зрението
Редки		зрителни смущения	
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>			
Нечести	световъртеж		тинитус
<i>Сърдечни нарушения</i>			
Нечести	брадикардия, палпитации		
Редки		тахикардия	
Много редки			инфаркт на миокарда, аритмия, вентрикуларна тахикардия, предсърдно мъждене
<i>Съдови нарушения</i>			
Нечести	хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване на лицето		
Много редки			васкулит
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>			
Нечести	кашлица	диспнея	диспнея, ринит
Много редки	интерстициална белодробна болест ³		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>			
Нечести	абдоминална болка, диария, гадене	флатуленция	промяна в ритъма на дефекация
Редки	повръщане, гингивална хипертрофия, диспепсия, сухота в устата	стомашен дискомфорт	
Много редки			панкреатит, гастрит
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>			
Редки		нарушена чернодробна функция, чернодробни нарушения ²	

Много редки			хепатит, жълтеница, повишени нива на чернодробните ензими (особено при холестаза)
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>			
Нечести	пруритус	хиперхидроза	косопад, пурпура, депигментация 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, фоточувствител- ност
С неизвестна честота			токсична епидермална некролиза
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>			
Нечести	артралгия, мускулни спазми (крампи в краката), миалгия		
Редки	болка в гърба, болки в крайниците (болки в краката)	болка в сухожилие (подобни на тендинит симптоми)	
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>			
Нечести		бъбречно увреждане, включително тежко бъбречно увреждане	нарушение на уринирането, често уриниране
Редки	нощно уриниране		
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>			
Нечести	еректилна дисфункция		гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>			
Чести	периферен едем		
Нечести	астения, гръдна болка,		болка

	умора, едем		
Редки	неразположение	грипоподобно заболяване	
Изследвания			
Нечести	повишени нива на чернодробните ензими	повишени нива на креатинин в кръвта	повишено телесно тегло, понижено телесно тегло
Редки	увеличена концентрация на пикочна киселина в кръвта	повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта, понижени нива на хемоглобин	

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

²: В повечето случаи патологична чернодробна функция / чернодробни нарушения, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, възникнали при японски пациенти. Тези нежелани лекарствени реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.

³: От постмаркетинговия опит с телмисартан има съобщени случаи на интерстициални белодробни болести (най-често 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-явните проявления на предозиране с телмисартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; има съобщения и за брадикардия, замаяност, повишение на нивата на серумния креатинин, тежко бъбречно увреждане.

Предозирането с амлодипин може да има като резултат твърде висока периферна вазодилатация, както и рефлексна тахикардия. Съобщава се и за изявена и вероятно продължителна системна хипотензия, която да премине в шок, включително шок, завършващ със смърт.

Лечение

Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван, 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 лаваж на стомаха. В случаи на предозиране, както на телмисартан, така и на амлодипин, като средство може да се използва и активен въглен.

Нивата на серумните електролити и креатинина трябва да бъдат измервани често. При наличие на хипотензия, пациентът трябва да се постави легнал по гръб и с повдигнати крайници, като често му бъде прилагано бързо вливане на соли и обемозаместители. Трябва да се започне поддържащо лечение. Интравенозно вливане на калциев глюконат може да бъде ефективно за преодоляване на ефекта на блокиране на калциевите канали. Телмисартан и амлодипин не могат да се отстранят чрез прилагане на хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Активни вещества, действащи на ренин-ангиотензинната система, антагонисти на ангиотензин II, блокери на калциевите канали; АТС код: C09DB04.

Twynsta съчетава две антихипертензивни съставки с допълващи се механизми на действие за контролиране на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертензия: ангиотензин II рецепторен антагонист, телмисартан, и дихидропиридинов блокатор на калциевите канали, амлодипин.

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

Приемането на Twynsta веднъж дневно ефективно и трайно понижава кръвното налягане за целия 24-часов период на действие на лекарствената доза.

Телмисартан

Телмисартан е активен при перорален прием и е специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT₁). Телмисартан измества с много голям афинитет ангиотензин II от специфичните му места за свързване към рецептора от субтип AT₁, който е отговорен за действието на ангиотензин II. Телмисартан не показва никаква активност на парциален агонист на AT₁ рецептора. Телмисартан се свързва селективно към AT₁ – рецептора, като свързването е трайно. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT₂ и други по-слабо проучени AT- 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 концентрации на алдостерон. Телмисартан не инхибира човешкият плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (кининаза II), който разгражда и брадикинин. Затова не се очаква засилване на опосредстваните от брадикинин нежелани лекарствени реакции.

При човека, 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 се постига в общия случай 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 приемане и включва последните 4 часа преди следващата доза, което се установява чрез измерване на кръвното налягане в амбулаторни условия. Това се потвърждава от съотношенията на пиковите, които са идентични над 80 % след приемане на дози от 40 и 80 mg телмисартан в плацебо-контролирани клинични изпитвания. Установява се забележима тенденция към зависимост на дозата от времето за възстановяване на началното систолично кръвно налягане. В този смисъл данните относно диастоличното кръвно налягане са противоречиви.

При пациенти с хипертония, телмисартан редуцира систоличното и диастоличното кръвно налягане, без да засяга честотата на сърцебиене. Приносът на диуретичния и натриуретичния ефект на лекарствения продукт към неговата хипотензивна активност е в процес на установяване. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на веществата от други класове антихипертензивни лекарствени продукти (което е доказано в клинични изпитвания, където ефективността на телмисартан е сравнена с тази на амлодипин, ателолол, еналаприл, хидрохлортиазид, и лизиноприл).

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан, в рамките на няколко дни кръвното налягане постепенно се възстановява до първоначалните параметри отпреди започването на лечението, като не е доказано възобновяване на хипертензията.

Честотата на суха кашлица е значително по-ниска при пациентите, лекувани с телмисартан, отколкото при тези, които са лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращите ензими, което се установява 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, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите 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 смъртност, 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 едновременно 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 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 (блокер 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 е основано на директен ефект на отпускане на гладките мускули на кръвоносните съдове, което води до намаляване на периферната съдова резистентност и, съответно, на кръвното налягане. Експерименталните данни показват, че амлодипин се свързва с дихидропиридинови и не-дихидропиридинови локуси 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 хипертензия, приемането веднъж дневно осигурява клинично значими понижение на кръвното налягане в легнало и изправено положение, в продължение на целия 24-часов период. Поради бавното започване на действието, острата хипотония не е част от ефекта на приемане на амлодипин.

При пациенти с хипертензия и нормална бъбречна функция, лекарствените дози амлодипин има като резултат намаляване на резистентността на съдовете на бъбреците и увеличение на

нивото на гломерулна филтрация, както и ефективен отток на бъбречната плазма, без промяна на филтрационната фракция или протеинурия.

Амлодипин не се асоциира с никакви нежелани метаболитни реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба от пациенти с астма, диабет и подагра.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Базираните на хемодинамични проучвания и прояви контролирани клинични изпитвания при пациенти със сърдечна недостатъчност от NYHA клас II-IV са показали, че амлодипин не е довел до клинично влошаване, както е установено от допустимите отклонения на резултатите, изтласканото количество кръв от лявата сърдечна камера и клиничната симптоматология.

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

При проследяващо, дългосрочно, плацебо контролирано изпитване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност от NYHA III и IV, без клинични симптоми или с находки, предполагащи основно исхемично заболяване, които приемат постоянни дози АСЕ инхибитори, дигиталис, и диуретици, е установено че амлодипин няма ефект при общата смъртност, вследствие на сърдечно-съдови проблеми. В същата популация, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен едем, въпреки че не е установена значителна разлика в честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност, в сравнение с плацебо.

Телмисартан/Амлодипин

В 8-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, с паралелни групи факториално проучване в 1461 пациенти с лека до тежка хипотензия (усреднено диастолично кръвно налягане от ≥ 95 до ≤ 119 mm Hg), лечението с всяка отделна дозова комбинация Twynsta има за резултат значително по-високо редуциране на диастоличното и систоличното кръвно налягане и по-високи нива на контрол, в сравнение със съответните монотерапии.

Twynsta показва дозовосвързани понижения на систоличното/диастоличното кръвно налягане в рамките на обхвата на лечебната доза от - 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). Понижението на диастоличното кръвно налягане < 90 mm Hg е отчетено при 71.6 %, 74.8 %, 82.1 %, 85.3 % от пациентите, респективно. Стойностите са коригирани за началото на лечението и по времето на провеждане.

Голяма част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 2 седмици след започване на лечението. В подгрупа от 1050 пациенти с умерена до тежка хипертензия (DBP ≥ 100 mm Hg), 32.7 – 51.8 % се повлияват в задоволителна степен при монотерапия както от телмисартан така и от амлодипин. Наблюдаваните средни промени в систоличното/диастоличното кръвно налягане с 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-ниски нива на едема (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 (АВРМ), извършено при група от 562 пациенти е потвърдило резултатите наблюдавани при понижаванията на систоличното и диастоличното кръвно налягане в клинични условия, по време на целия 24-часов период на дозиране.

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, активно контролирано, паралелно групово проучване, на общо 1097 пациенти с лека до тежка хипертензия, които не са адекватно контролирани с амлодипин 5 mg, е прилаган Twynsta (40 mg/5 mg или 80 mg/5 mg) или само амлодипин (5 mg или 10 mg). След 8 седмици на лечение, резултатът от всяка от комбинациите статистически е значително по-ефективна от монотерапията с амлодипин, което се изразява в понижено систолично и диастолично кръвно налягане (- 13.6/ - 9.4 mm Hg, - 15.0/ - 10.6 mm Hg със съответно 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. Установени са и по-високи контролни диастолични налягания, 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). Процентите за поява на едема са били значително по-ниски с 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg в сравнение с амлодипин 10 mg (4.4 % спрямо 24.9 %, респективно).

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, паралелно-групово проучване, на общо 947 пациенти с лека до тежка хипертензия, които не са адекватно контролирани с амлодипин 10 mg, е прилаган Twynsta (40 mg/10 mg или 80 mg/10 mg) или само амлодипин (10 mg). След 8 седмици на лечение, всяко от комбинираните лечения статистически е значително по-ефективно от монотерапията с амлодипин при намаляването 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 установена по-висока степен 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 отворени продължителни последователни проучвания проведени за период от над 6 месеца, ефектът на Twynsta е продължил да трае и след завършване 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 понижение на кръвното налягане, след повишаване на лекарствената доза чрез титриране до Twynsta 80 mg/10 mg.

Общата честота на нежелани реакции с Twynsta в програмата за клинично изпитване е била понижена при само 12.7 % от пациентите на лечение, при които са налице нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции са били периферна едема и замаяност (вж. точка 4.8). Съобщените нежеланите реакции съвпадат с очакваните реакции от профилите за безопасност на компонентите телмисартан и амлодипин. Не са наблюдавани нови или по-сериозни нежелани реакции. Свързаните с едема реакции (периферна едема, генерализирана едема и едема) са очаквано по-ниски при пациентите, които приемат Twynsta, в сравнение с тези, които получават амлодипин 10 mg. Във факториално изпитване процентите с едем са 1,3 % с Twynsta 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg, 8.8 % с Twynsta 40 mg/10 mg и 80 mg/10 mg, и 18,4 % с амлодипин 10 mg. При пациентите, неповлияващи се от амлодипин 5 mg нивата на едема са 4.4 % за 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg и 24.9 % за 10 mg.

Антихипертензивният ефект на Twynsta е еднакъв, независимо от възраст и пол, и е еднакъв при пациенти със или без диабет.

Twynsta не е проучен при група пациенти, освен тази с хипертензия. Телмисартан е изпитан в рамките на голямо изпитване на изхода от лечението при 25 620 пациенти с висок риск от сърдечно-съдово заболяване (ONTARGET). Амлодипин е изпитван при пациенти с хронична стабилна ангина, вазоспастична ангина, и такива с ангиографски документирано заболяване на коронарната артерия.

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетични свойства на фиксираната дозова комбинация

Процентът 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 от 40 mg) до приблизително 19 % (доза от 160 mg). До 3 часа след прием, плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан се приема със или без храна.

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

Разпределение

Телмисартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (>99.5 %), основно албумин и алфа-1 киселите гликопротеини. Средният стационарен привиден обем на разпределение (V_{dss}) е приблизително 500 литра.

Обемът на разпределение на амлодипин е приблизително 21 л/кг. Ин витро проучванията показват, че приблизително 97.5 % от циркулиращият амлодипин е свързан с плазмените протеини при пациентите с хипертония.

Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация към глюкуронида на основното съединение. Не е наблюдавана фармакологична активност при конюгата.

Амлодипин се метаболизира изключително (приблизително 90 %) от черния дроб до неактивни метаболити.

Елиминиране

Телмисартан се характеризира с двуекспоненциална кинетика на разграждане, с терминален елиминационен полуживот от >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 да е налице значително повлияване на ефикасността.

След перорално (и интравенозно) приложение, телмисартан се отделя 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 този от чернодробния кръвен ток (около 1,500 ml/min).

Елиминирането на амлодипин през 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 амлодипин и 60 % от метаболитите на амлодипина се отделят 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)

Няма 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 за достигане на пиковите плазмени концентрации амлодипин е подобно при индивиди в старческа възраст и млади индивиди. При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин намалява, което има за резултат увеличаване на AUC и 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 бъбречно увреждане, подложени на диализа, се наблюдават по-ниски плазмени концентрации. При пациентите с бъбречно увреждане, телмисартан е във висока степен свързан с плазмените протеини и не може да бъде отстранен чрез диализа. Полуживотът на елиминиране не се променя при пациентите с бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значително от състоянието на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват увеличаване на абсолютната бионаличност на телмисартан до близо 100 %. Полуживотът на елиминиране на телмисартан не се променя при пациентите с увреждане на черния дроб. Пациентите с чернодробно увреждане 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 двата компонента са посочени по-долу.

Телмисартан

При предклиничните изпитвания за безопасност, дозите, определящи експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен обхват на лекарството, предизвикват намалени параметри на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), изменения в бъбречната хемодинамика (повишени нива на урейния азот и креатинин), 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, също така, се отчита и увреждане на

стомашната лигавица (ерозия, улцерации или възпаление). Тези фармакологично-медиирани нежелани ефекти, извесни от предклиничните изпитвания с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни антагонисти, се предотвратяват чрез орално приложение на соли разтвор. И при двата вида животни, се наблюдават и повишена активност на плазмения ренин и хипертофия/хиперплазия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Тези промени, както и клас-специфичния ефект на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и други ангиотензин II рецепторни антагонисти, изглежда нямат клинична значимост.

Не е наблюдавано 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 мутагенен ефект или кластогенна активност по време на *in vitro* проучвания, както и доказателства за карциногенност при плъхове и мишки.

Амлодипин

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал.

В проучвания за репродуктивната токсичност при плъхове, при прилагане на високи дози се установяват забавено раждане, трудно раждане и понижена преживяемост на плода и малките. Не е установен ефект върху фертилитета на плъхове, на които е приложен орално амлодипинов малеат (на мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg амлодипин/kg/ден (около 10 пъти максималната препоръчителна доза при хора за 10 mg/ден, при база mg/m²).

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 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.

Отделете 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 еднодозови блистери (РА/АI/PVC/АI) в картонена опаковка съдържаща 30 x 1, 90 x 1 таблетки и многодозови опаковки съдържащи 360 (4 опаковки от 90 x 1) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-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 ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 7 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) (под формата на амлодипин 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, гравирани с продуктов код А3 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 се повлиява адекватно при лечение с Twynsta 40 mg/5 mg.

Заместителна терапия

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза на този лекарствен продукт е една таблетка на ден.

Максималната препоръчителна доза е една таблетка 80 mg телмисартан/10 mg амлодипин на ден. 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 могат да се прилагат при пациенти, при които кръвното налягане не може да се контролира адекватно само с Twynsta 40 mg/5 mg.

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

Пациентите, приемащи 10 mg амлодипин, при които възникват доза-зависими нежелани реакции, като едем, 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

Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при тези на хемодиализа е ограничен. При тази група пациенти се препоръчва приемането 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 дихидропиридиновите 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 (напр. високостепенна аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда

Съпътстващата употреба на телмисартан/амлодипин с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти с диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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 диагностициране 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 екскретира почти изцяло чрез жлъчката. При пациентите с обструктивни заболявания на жлъчката или чернодробно увреждане може да се очаква понижен клирънс. Освен това, както при всички калциеви антагонисти, полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с нарушена бъбречна функция, като не са установени точни препоръки за дозировка. Ето защо при тези пациенти телмисартан/амлодипин трябва да се употребява с повишено внимание.

Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерия на единствен функциониращ бъбрек, са лекувани с лекарствени продукти, които засягат системата ренин-ангиотензин-алдостерон (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 мониториране на серумните нива на калий и креатинин. Няма опит в прилагането 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 прилагане на първата доза. Такива състояния трябва да бъдат преодолені преди приложението на телмисартан. В случай на хипотония вследствие лечение с телмисартан/амлодипин, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и, ако е необходимо, да му бъде приложено интравенозно вливане на 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 тежко бъбречно увреждане). 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 мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациентите, чиито съдов тонус и бъбречна функция са в зависимост най-вече от дейността на ренин-ангиотензин-алдостеронната система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или основно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречните артерии), лечението с лекарствени продукти, повлияващи тази система, се свързва с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия, или рядко с тежко бъбречно увреждане (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, специално внимание се обръща на пациентите, 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 до края на първия месец след претърпян инфаркт на миокарда.

Сърдечна недостатъчност

В дългосрочно, плацебо-контролирано изпитване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти с NYHA III и IV сърдечна недостатъчност с неischemична етиология, лечението с амлодипин се свързва с увеличен брой съобщения за белодробен оток, въпреки липсата на значителна разлика в честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 5.1).

Пациенти с диабет, лекувани с инсулин или противодиабетни 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 глюкоза в кръвта и може да се наложи коригиране на дозата инсулин или антидиабетните средства, когато е показано.

Хиперкалемия

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостеронната система, може да причини хиперкалемия. Хиперкалемията може да причини смърт при пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с диабет, пациенти на съпътстваща терапия с лекарствени продукти, които могат да повишат концентрацията на калий, и/или при пациенти с други съпътстващи събития.

Преди да се вземе решение за едновременно приложение на лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон, 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 системата ренин-ангиотензин-алдостерон и/или съдържащи калий хранителни добавки. Лекарствените продукти или терапевтичните групи, които могат да предизвикат хиперкалемия са заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, включително селективните 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 (напр. инфекциозни заболявания), клетъчна лиза (напр. остра исхемия на крайник, рабдомиолиза, голяма травма).

Необходимо е да се провежда внимателно мониториране на серумните нива на калия при тези пациенти (вж. точка 4.5).

Сорбитол

Това лекарство 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.

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 комбинация по време на клиничните изпитвания.

Взаимодействия, характерни за 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

С оглед на фармакологичните им свойства, може да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да засилят хипотоничните ефекти на всички антихипертензивни средства, включително телмисартан/амлодипин, напр. баклофен, амифостин, невролептици или антидепресанти. Също така, ортостатичната хипотония може да бъде засилена и от алкохол.

Кортикостероиди (системен път)

Намаляване на антихипертензивния ефект.

Взаимодействия, свързани с телмисартан

Не се препоръчва съпътстваща терапия.

Калий-съхраняващи диуретици или съдържащи калий хранителни добавки

Ангиотензин II рецепторните антагонисти, какъвто е телмисартан, намаляват загубата на калий, придизвикана от диуретиците. Калий-съхраняващите диуретици като спиронолактон, еплеренон, триамтерен, или амилорид, съдържащите калий хранителни добавки, или съдържащите калий заместители на сол, могат да доведат до значително повишение на серумния калий. Ако е показана съпътстваща употреба, поради документирана хипокалиемия, е необходимо лекарствените продукти да бъдат използвани с повишено внимание, и с постоянно мониториране на серумните концентрации на калия.

Литий

Съобщавани са случаи на обратими повишения в серумните концентрации на лития и токсичност, при едновременно приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, както и с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително телмисартан. Ако комбинираната употреба се окаже необходима, е препоръчителен внимателен мониторинг на серумните нива на лития.

Други антихипертензивни лекарствени продукти, действащи на ренин -ангиотензин алдостероновата система (РААС)

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на системата ренин - ангиотензин алдостерон (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 тежко бъбречно увреждане), 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 увредена бъбречна функция (напр. пациенти с дехидратация или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция), едновременното прилагане на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени средства, които инхибират цикло-оксигеназата, може да има като резултат по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможно тежко бъбречно увреждане, което обикновено е обратимо. Затова, комбинацията трябва да бъде прилагана 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 периодически след това.

Рамиприл

В едно изпитване, едновременното прилагане 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.

Да се вземе под внимание при съпътстваща употреба

Дигоксин

Когато телмисартан се прилага едновременно с дигоксин се наблюдава повишаване на медианата на пиковата (49 %) и най-ниската плазмена концентрация (20 %) на дигоксин. Когато се започва, коригира се дозата или се прекратява телмисартан, трябва да се наблюдават нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

Взаимодействия, свързани с амлодипин

Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

Инхибитори на СYP3A4

При съпътстваща употреба с СYP3A4 инхибитора еритромицин, при млади пациенти и, съответно, дилтиазем при пациенти в старческа възраст, плазмената концентрация на амлодипин се повишава с 22 % и 50 % съответно. Въпреки това, клиничната значимост на това наблюдение не е известна. Не може да бъде направено заключение, че силните инхибитори на СYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могат да повишат плазмените

концентрации на амлодипин в по-висока степен, отколкото дилтиазем. Амлодипин трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с инхибиторите на СYP3A4. Все пак, не се съобщава за нежелани лекарствени реакции, произхождащи от това взаимодействие.

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 наблюдава и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след съпътстващ прием, особено на силни СYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион). Съпътстваща

Грейпфрут и сок от грейпфрут

Едновременното приложение на 240 ml сок от грейпфрут и единична перорална доза от 10 mg амлодипин при 20 здрави доброволци не показва значителен ефект върху фармакокинетичните свойства на амлодипин. Съпътстващата употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва при пациенти, тъй като при някои от тях бионаличността на амлодипин може да се увеличи и да доведе до повишение на хипотензивните ефекти.

Да се вземе под внимание съпътстващата употреба

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, в случай на едновременно приложение на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, е необходимо мониториране на нивата на такролимус в кръвта и съответно коригиране на дозата такролимус при необходимост.

Циклоспорин

Не са провеждани проучвания за взаимодействие между 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 мониториране на нивата на циклоспорин при пациентите с бъбречна трансплантация, лекувани с амлодипин, както и съответно намаляване на дозата циклоспорин при необходимост.

Симвастатин

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

Други

Амлодипин е прилаган безопасно с дигоксин, варфарин, аторвастатин, силденафил, антиацидни лекарствени продукти (алуминиев хидроксид, магнезиев хидроксид, симетикон), циметидин, антибиотици и перорални хипогликемични лекарствени продукти. Когато амлодипин и силденафил са използвани в комбинация, всеки от двата продукта проявява независимо от другия понижаващ кръвното налягане ефект.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Налични са ограничени данни относно употребата на телмисартан/амлодипин при бременни жени. Не са извършвани изпитвания 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 са показали наличие на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи 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 винаги може да има. Освен когато продължителното лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти се счита за наложително, пациентите, които планират да забременеят трябва да преминават на алтернативно антихипертонично лечение, което е с доказана безопасност за бременни. 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 на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория и третия триместри, индуцира фетотоксичност (понижена бъбречна функция, намаляване на амниотичната течност, забавяне осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречно увреждане, 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 наблюдавани за поява на хипотония (вижте точки 4.3 и 4.4).

Амлодипин

Данните от малък брой случаи на експозиция на бременни жени не показват вредно въздействие върху плода на амлодипин или други антагонисти на калциевите рецептори. Въпреки това, след продължителен прием, риск съществува.

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 не е налична информация относно употребата на телмисартан по време на кърмене, употребата на телмисартан/амлодипин не се препоръчва; необходимо е да се пристъпи към алтернативно лечение с доказана безопасност по време на кърмене, особено когато се кърми новородено или недоносено бебе.

Фертилитет

Не са налични данни от контролирани клинични изпитвания с фиксираната дозова комбинация или с всеки от компонентите поотделно.

Не са провеждани отделни изпитвания за репродуктивна токсичност с комбинацията телмисартан-амлодипин.

В предклинични изпитвания не са наблюдавани въздействия на телмисартан върху фертилитета при мъжки и женски животни.

Също така, не са докладвани въздействия на амлодипин върху фертилитета при мъжки и женски животни (вж. точка 5.3).

При предклинични *in vitro* проучвания, свързани с блокерите на калциевите канали, са наблюдавани обратими биохимични промени в главичката на сперматозоида, които могат да понижат оплодителната способност. Не е установена клинична значимост.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Този лекарствен продукт повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението може да се наблюдават нежелани реакции, като синкоп, сънливост, замаяване 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 и 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 възниква и 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 лекарствени реакции под формата на таблица

Безопасността и поносимостта на Twynsta са оценени в 5 контролирани клинични изпитвания с над 3 500 пациенти, над 2 500 от които са приемали телмисартан в комбинация с амлодипин.

Нежеланите реакции са определени според честотата на възникване, съгласно следната класификация: 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, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

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

	тремор		
Много редки			екстрапирамиден синдром
<i>Зрителни нарушения</i>			
Нечести			нарушение на зрението
Редки		зрителни смущения	
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>			
Нечести	световъртеж		тинитус
<i>Сърдечни нарушения</i>			
Нечести	брадикардия, палпитации		
Редки		тахикардия	
Много редки			инфаркт на миокарда, аритмия, вентрикуларна тахикардия, предсърдно мъждене
<i>Съдови нарушения</i>			
Нечести	хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване на лицето		
Много редки			васкулит
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>			
Нечести	кашлица	диспнея	диспнея, ринит
Много редки	интерстициална белодробна болест ³		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>			
Нечести	абдоминална болка, диария, гадене	флатуленция	промяна в ритъма на дефекация
Редки	повръщане, гингивална хипертрофия, диспепсия, сухота в устата	стомашен дискомфорт	
Много редки			панкреатит, гастрит
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>			
Редки		нарушена чернодробна функция, чернодробни нарушения ²	

Много редки			хепатит, жълтеница, повишени нива на чернодробните ензими (особено при холестаза)
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>			
Нечести	пруритус	хиперхидроза	косопад, пурпура, депигментация 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, фоточувствител- ност
С неизвестна честота			токсична епидермална некролиза
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>			
Нечести	артралгия, мускулни спазми (крампи в краката), миалгия		
Редки	болка в гърба, болки в крайниците (болки в краката)	болка в сухожилие (подобни на тендинит симптоми)	
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>			
Нечести		бъбречно увреждане, включително тежко бъбречно увреждане	нарушение на уринирането, често уриниране
Редки	нощно уриниране		
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>			
Нечести	еректилна дисфункция		гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>			
Чести	периферен едем		
Нечести	астения, гръдна болка,		болка

	умора, едем		
Редки	неразположение	грипоподобно заболяване	
Изследвания			
Нечести	повишени нива на чернодробните ензими	повишени нива на креатинин в кръвта	повишено телесно тегло, понижено телесно тегло
Редки	увеличена концентрация на пикочна киселина в кръвта	повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта, понижени нива на хемоглобин	

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

²: В повечето случаи патологична чернодробна функция / чернодробни нарушения, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, възникнали при японски пациенти. Тези нежелани лекарствени реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.

³: От постмаркетинговия опит с телмисартан има съобщени случаи на интерстициални белодробни болести (най-често 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-явните проявления на предозиране с телмисартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; има съобщения и за брадикардия, замаяност, повишение на нивата на серумния креатинин, тежко бъбречно увреждане.

Предозирането с амлодипин може да има като резултат твърде висока периферна вазодилатация, както и рефлексна тахикардия. Съобщава се и за изявена и вероятно продължителна системна хипотензия, която да премине в шок, включително шок, завършващ със смърт.

Лечение

Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван, 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 лаваж на стомаха. В случаи на предозиране, както на телмисартан, така и на амлодипин, като средство може да се използва и активен въглен.

Нивата на серумните електролити и креатинина трябва да бъдат измервани често. При наличие на хипотензия, пациентът трябва да се постави легнал по гръб и с повдигнати крайници, като често му бъде прилагано бързо вливане на соли и обемозаместители. Трябва да се започне поддържащо лечение. Интравенозно вливане на калциев глюконат може да бъде ефективно за преодоляване на ефекта на блокиране на калциевите канали. Телмисартан и амлодипин не могат да се отстранят чрез прилагане на хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Активни вещества, действащи на ренин-ангиотензинната система, антагонисти на ангиотензин II, блокери на калциевите канали;, АТС код: C09DB04.

Twynsta съчетава две антихипертензивни съставки с допълващи се механизми на действие за контролиране на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертензия: ангиотензин II рецепторен антагонист, телмисартан, и дихидропиридинов блокатор на калциевите канали, амлодипин.

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

Приемането на Twynsta веднъж дневно ефективно и трайно понижава кръвното налягане за целия 24-часов период на действие на лекарствената доза.

Телмисартан

Телмисартан е активен при перорален прием и е специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT₁). Телмисартан измества с много голям афинитет ангиотензин II от специфичните му места за свързване към рецептора от субтип AT₁, който е отговорен за действието на ангиотензин II. Телмисартан не показва никаква активност на парциален агонист на AT₁ рецептора. Телмисартан се свързва селективно към AT₁ – рецептора, като свързването е трайно. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT₂ и други по-слабо проучени AT- 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 концентрации на алдостерон. Телмисартан не инхибира човешкият плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (кининаза II), който разгражда и брадикинин. Затова не се очаква засилване на опосредстваните от брадикинин нежелани лекарствени реакции.

При човека, 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 се постига в общия случай 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 приемане и включва последните 4 часа преди следващата доза, което се установява чрез измерване на кръвното налягане в амбулаторни условия. Това се потвърждава от съотношенията на пиковите, които са идентични над 80 % след приемане на дози от 40 и 80 mg телмисартан в плацебо-контролирани клинични изпитвания. Установява се забележима тенденция към зависимост на дозата от времето за възстановяване на началното систолично кръвно налягане. В този смисъл данните относно диастоличното кръвно налягане са противоречиви.

При пациенти с хипертония, телмисартан редуцира систоличното и диастоличното кръвно налягане, без да засяга честотата на сърцебиене. Приносът на диуретичния и натриуретичния ефект на лекарствения продукт към неговата хипотензивна активност е в процес на установяване. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на веществата от други класове антихипертензивни лекарствени продукти (което е доказано в клинични изпитвания, където ефективността на телмисартан е сравнена с тази на амлодипин, ателолол, еналаприл, хидрохлортиазид, и лизиноприл).

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан, в рамките на няколко дни кръвното налягане постепенно се възстановява до първоначалните параметри отпреди започването на лечението, като не е доказано възобновяване на хипертензията.

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, което се установява 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, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите 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 смъртност, 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 едновременно 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 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 (блокер 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 е основано на директен ефект на отпускане на гладките мускули на кръвоносните съдове, което води до намаляване на периферната съдова резистентност и, съответно, на кръвното налягане. Експерименталните данни показват, че амлодипин се свързва с дихидропиридинови и не-дихидропиридинови локуси 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 хипертензия, приемането веднъж дневно осигурява клинично значими понижение на кръвното налягане в легнало и изправено положение, в продължение на целия 24-часов период. Поради бавното започване на действието, острата хипотония не е част от ефекта на приемане на амлодипин.

При пациенти с хипертензия и нормална бъбречна функция, лекарствените дози амлодипин има като резултат намаляване на резистентността на съдовете на бъбреците и увеличение на

нивото на гломерулна филтрация, както и ефективен отток на бъбречната плазма, без промяна на филтрационната фракция или протеинурия.

Амлодипин не се асоциира с никакви нежелани метаболитни реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба от пациенти с астма, диабет и подагра.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Базираните на хемодинамични проучвания и прояви контролирани клинични изпитвания при пациенти със сърдечна недостатъчност от NYHA клас II-IV са показали, че амлодипин не е довел до клинично влошаване, както е установено от допустимите отклонения на резултатите, изтласканото количество кръв от лявата сърдечна камера и клиничната симптоматология.

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

При проследяващо, дългосрочно, плацебо контролирано изпитване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност от NYHA III и IV, без клинични симптоми или с находки, предполагащи основно исхемично заболяване, които приемат постоянни дози АСЕ инхибитори, дигиталис, и диуретици, е установено че амлодипин няма ефект при общата смъртност, вследствие на сърдечно-съдови проблеми. В същата популация, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен едем, въпреки че не е установена значителна разлика в честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност, в сравнение с плацебо.

Телмисартан/Амлодипин

В 8-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, с паралелни групи факториално проучване в 1461 пациенти с лека до тежка хипотензия (усреднено диастолично кръвно налягане от ≥ 95 до ≤ 119 mm Hg), лечението с всяка отделна дозова комбинация Twynsta има за резултат значително по-високо редуциране на диастоличното и систоличното кръвно налягане и по-високи нива на контрол, в сравнение със съответните монотерапии.

Twynsta показва дозовосвързани понижения на систоличното/диастоличното кръвно налягане в рамките на обхвата на лечебната доза от - 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). Понижението на диастоличното кръвно налягане < 90 mm Hg е отчетено при 71.6 %, 74.8 %, 82.1 %, 85.3 % от пациентите, респективно. Стойностите са коригирани за началото на лечението и по времето на провеждане.

Голяма част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 2 седмици след започване на лечението. В подгрупа от 1050 пациенти с умерена до тежка хипертензия (DBP ≥ 100 mm Hg), 32.7 – 51.8 % се повлияват в задоволителна степен при монотерапия както от телмисартан така и от амлодипин. Наблюдаваните средни промени в систоличното/диастоличното кръвно налягане с 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-ниски нива на едема (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 (ABPM), извършено при група от 562 пациенти е потвърдило резултатите наблюдавани при понижаванията на систоличното и диастоличното кръвно налягане в клинични условия, по време на целия 24-период на дозиране.

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, активно контролирано, паралелно групово проучване, на общо 1097 пациенти с лека до тежка хипертензия, които не са адекватно

контролирани с амлодипин 5 mg, е прилаган Twynsta (40 mg/5 mg или 80 mg/5 mg) или само амлодипин (5 mg или 10 mg). След 8 седмици на лечение, резултатът от всяка от комбинациите статистически е значително по-ефективна от монотерапията с амлодипин, което се изразява в понижено систолично и диастолично кръвно налягане (- 13.6/ - 9.4 mm Hg, - 15.0/ - 10.6 mm Hg със съответно 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. Установени са и по-високи контролни диастолични налягания, 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). Процентите за поява на едема са били значително по-ниски с 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg в сравнение с амлодипин 10 mg (4.4 % спрямо 24.9 %, респективно).

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, паралелно-групово проучване, на общо 947 пациенти с лека до тежка хипертензия, които не са адекватно контролирани с амлодипин 10 mg, е прилаган Twynsta (40 mg/10 mg или 80 mg/10 mg) или само амлодипин (10 mg). След 8 седмици на лечение, всяко от комбинираните лечения статистически е значително по-ефективно от монотерапията с амлодипин при намаляването 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 установена по-висока степен 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 отворени продължителни последователни проучвания проведени за период от над 6 месеца, ефектът на Twynsta е продължил да трае и след завършване 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 понижение на кръвното налягане, след повишаване на лекарствената доза чрез титриране до Twynsta 80 mg/10 mg.

Общата честота на нежелани реакции с Twynsta в програмата за клинично изпитване е била понижена при само 12.7 % от пациентите на лечение, при които са налице нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции са били периферна едема и замаяност (вж. точка 4.8). Съобщените нежеланите реакции съвпадат с очакваните реакции от профилите за безопасност на компонентите телмисартан и амлодипин. Не са наблюдавани нови или по-сериозни нежелани реакции. Свързаните с едема реакции (периферна едема, генерализирана едема и едема) са очаквано по-ниски при пациентите, които приемат Twynsta, в сравнение с тези, които получават амлодипин 10 mg. Във факториално изпитване, процентите с едем са 1,3 % с Twynsta 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg, 8,8 % с Twynsta 40 mg/10 mg и 80 mg/10 mg, и 18,4 % с амлодипин 10 mg. При пациентите, неповлияващи се от амлодипин 5 mg нивата на едема са 4.4 % за 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg и 24.9 % за 10 mg.

Антихипертензивният ефект на Twynsta е еднакъв, независимо от възраст и пол, и е еднакъв при пациенти със или без диабет.

Twynsta не е проучен при група пациенти, освен тази с хипертензия. Телмисартан е изпитан в рамките на голямо изпитване на изхода от лечението при 25 620 пациенти с висок риск от сърдечно-съдово заболяване (ONTARGET). Амлодипин е изпитван при пациенти с хронична стабилна ангина, вазоспастична ангина, и такива с ангиографски документирано заболяване на коронарната артерия.

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетични свойства на фиксираната дозова комбинация

Процентът 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 от 40 mg) до приблизително 19 % (доза от 160 mg). До 3 часа след прием, плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан се приема със или без храна.

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

Разпределение

Телмисартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (>99.5 %), основно албумин и алфа-1 киселите гликопротеини. Средният стационарен привиден обем на разпределение (V_{dss}) е приблизително 500 литра.

Обемът на разпределение на амлодипин е приблизително 21 л/кг. Ин витро проучванията показват, че приблизително 97.5 % от циркулиращият амлодипин е свързан с плазмените протеини при пациентите с хипертония.

Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация към глюкуронида на основното съединение. Не е наблюдавана фармакологична активност при конюгата.

Амлодипин се метаболизира изключително (приблизително 90 %) от черния дроб до неактивни метаболити.

Елиминиране

Телмисартан се характеризира с двуекспоненциална кинетика на разграждане, с терминален елиминационен полуживот от >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 да е налице значително повлияване на ефикасността.

След перорално (и интравенозно) приложение, телмисартан се отделя 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 този от чернодробния кръвен ток (около 1,500 ml/min).

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

Няма 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 за достигане на пиковите плазмени концентрации амлодипин е еднакво при индивиди в старческа възраст и млади индивиди. При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин намалява, което има за резултат увеличаване на AUC и 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 бъбречно увреждане, подложени на диализа, се наблюдават по-ниски плазмени концентрации. При пациентите с бъбречно увреждане телмисартан е във висока степен свързан с плазмените протеини и не може да бъде отстранен чрез диализа. Полуживотът на елиминиране не се променя при пациентите с бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значително от състоянието на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват увеличаване на абсолютната бионаличност на телмисартан до близо 100 %. Полуживотът на елиминиране на телмисартан не се променя при пациентите с увреждане на черния дроб. Пациентите с чернодробно увреждане 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 двата компонента са посочени по-долу.

Телмисартан

При предклиничните изпитвания за безопасност, дозите, определящи експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен обхват на лекарството, предизвикват намалени параметри на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), изменения в бъбречната хемодинамика (повишени кръвни нива на уреята азот, и креатинин), 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, също така, се отчита и

увреждане на стомашната лигавица (ерозия, улцерации или възпаление). Тези фармакологично-медиирани нежелани ефекти, извесни от предклиничните изпитвания с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни антагонисти, се предотвратяват чрез орално приложение на соли разтвор. И при двата вида животни, се наблюдават и повишена активност на плазмения ренин и хипертофия/хиперплазия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Тези промени, както и клас-специфичния ефект инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и други ангиотензин II рецепторни антагонисти, изглежда нямат клинична значимост.

Не е наблюдавано 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 мутагенен ефект или кластогенна активност по време на *in vitro* проучвания, както и доказателства за карциногенност при плъхове и мишки.

Амлодипин

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал.

В проучвания за репродуктивната токсичност при плъхове, при прилагане на високи дози се установяват забавено раждане, трудно раждане и понижена преживяемост на плода и малките. Не е установен ефект върху фертилитета на плъхове, на които е приложен орално амлодипинов малеат (на мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg амлодипин/kg/ден (около 10 пъти максималната препоръчителна доза при хора за 10 mg/ден, при база mg/m²).

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.

Отделете 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 еднодозови блистери (РА/АI/PVC/АI) в картонена опаковка съдържаща 30 x 1, 90 x 1 таблетки и многодозови опаковки съдържащи 360 (4 опаковки от 90 x 1) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-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 ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 7 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) (под формата на амлодипин 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, гравирани с продуктово код А4 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 се повлиява адекватно при лечение с Twynsta 40 mg/10 mg или Twynsta 80 mg/5 mg.

Заместителна терапия

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза на този лекарствен продукт е една таблетка на ден.

Максималната препоръчителна доза е една таблетка 80 mg телмисартан/10 mg амлодипин на ден. 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 могат да се прилагат при пациенти, при които кръвното налягане не може да се контролира адекватно само 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) при преминаване към фиксирана лекарствена комбинация. Когато е уместно от клинична гледна точка, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към фиксирана лекарствена комбинация.

Пациентите, приемащи 10 mg амлодипин, при които възникват доза-зависими нежелани реакции като едем, 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.

Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при тези на хемодиализа е ограничен. При тази група пациенти се препоръчва приемането 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 дихидропиридиновите 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 бъбречно увреждане
- Шок (включително кардиогенен шок)
- Обструкция на изходящия тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда

Съпътстващата употреба на телмисартан/амлодипин с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти с диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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 диагностициране 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 екскретира почти изцяло чрез жлъчката. При пациентите с обструктивни заболявания на жлъчката или чернодробно увреждане може да се очаква понижен клирънс. Освен това, както при всички калциеви антагонисти, полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с нарушена бъбречна функция, като не са установени точни препоръки за дозировка. Ето защо при тези пациенти телмисартан/амлодипин трябва да се употребява с повишено внимание.

Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерия на единствен функциониращ бъбрек, са лекувани с лекарствени продукти, които засягат системата ренин-ангиотензин-алдостерон (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 мониториране на серумните нива на калий и креатинин. Няма опит в прилагането 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 прилагане на първата доза. Такива състояния трябва да бъдат преодолені преди приложението на телмисартан. В случай на хипотония вследствие лечение с телмисартан/амлодипин, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и, ако е необходимо, да му бъде приложено интравенозно вливане на 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 тежко бъбречно увреждане). 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 мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациентите, чиито съдов тонус и бъбречна функция са в зависимост най-вече от дейността на ренин-ангиотензин-алдостеронната система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или основно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречните артерии), лечението с лекарствени продукти, повлияващи тази система, се свързва с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия, или рядко с тежко бъбречно увреждане (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, специално внимание се обръща на пациентите, 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 до края на първия месец след претърпян инфаркт на миокарда.

Сърдечна недостатъчност

В дългосрочно, плацебо-контролирано изпитване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти с NYHA III и IV сърдечна недостатъчност с неischemична етиология, лечението с амлодипин се свързва с увеличен брой съобщения за белодробен оток, въпреки липсата на значителна разлика в честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 5.1).

Пациенти с диабет, лекувани с инсулин или противодиабетни 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 глюкоза в кръвта и може да се наложи коригиране на дозата инсулин или антидиабетните средства, когато е показано.

Хиперкалемия

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостеронната система, може да причини хиперкалемия. Хиперкалемията може да причини смърт при пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с диабет, пациенти на съпътстваща терапия с лекарствени продукти, които могат да повишат концентрацията на калий, и/или при пациенти с други съпътстващи събития.

Преди да се вземе решение за едновременно приложение на лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон, 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 системата ренин-ангиотензин-алдостерон и/или съдържащите калий хранителни добавки. Лекарствените продукти или терапевтичните групи, които могат да предизвикат хиперкалемия са заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, включително селективните 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 (напр. инфекциозни заболявания), клетъчна лиза (напр. остра исхемия на крайник, рабдомиолиза, голяма травма).

Необходимо е да се провежда внимателно мониториране на серумните нива на калия при тези пациенти (вж. точка 4.5).

Сорбитол

Това лекарство 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.

Други

Както при всеки антихипертензивен лекарствен продукт, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемично сърдечносъдово 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 фиксирано-дозова комбинация по време на клиничните изпитвания.

Взаимодействия, характерни за 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

С оглед на фармакологичните им свойства, може да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да засилят хипотоничните ефекти на всички антихипертензивни средства, включително този лекарствен продукт, напр. баклофен, амифостин, невroleптици или антидепресанти. Също така, 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 терапия.

Калий-съхраняващи диуретици или съдържащи калий хранителни добавки

Ангиотензин II рецепторните антагонисти, какъвто е телмисартан, намаляват загубата на калий, придизвикана от диуретиците. Калий-съхраняващите диуретици като спиронолактон, еплеренон, триамтерен, или амилорид, съдържащите калий хранителни добавки, или съдържащите калий заместители на солта, могат да доведат до значително повишение на серумния калий. Ако е показана съпътстваща употреба, поради документирана хипокалиемия, е необходимо лекарствените продукти да бъдат използвани с повишено внимание, и с постоянно мониториране на серумните концентрации на калия.

Литий

Съобщавани са случаи на обратими повишения в серумните концентрации на лития и токсичност, при едновременно приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим, както и с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително телмисартан. Ако комбинираната употреба се окаже необходима, е препоръчителен внимателен мониторинг на серумните нива на лития.

Други антихипертензивни лекарствени продукти, действащи на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС)

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на системата ренин-ангиотензин алдостерон (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 тежко бъбречно увреждане), 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 (напр. пациенти с дехидратация или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция), едновременното прилагане на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени средства, които инхибират цикло-оксигеназата, може да има като резултат по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможно тежко бъбречно увреждане, което обикновено е обратимо. Затова, комбинацията трябва да бъде прилагана 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 периодически след това.

Рамиприл

В едно изпитване, едновременното прилагане 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.

Да се вземе под внимание при съпътстваща употреба

Дигоксин

Когато телмисартан се прилага едновременно с дигоксин се наблюдава повишаване на медианата на пиковата (49 %) и най-ниската плазмена концентрация (20 %) на дигоксин. Когато се започва, коригира се дозата или се прекратява телмисартан, трябва да се наблюдават нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

Взаимодействия, свързани с амлодипин

Съпътстваща употреба, изискваща повишено внимание

Инхибитори на СYP3A4

При съпътстваща употреба с СYP3A4 инхибитора еритромицин, при млади пациенти и, съответно, дилтиазем при пациенти в старческа възраст, плазмената концентрация на амлодипин се повишава съответно с 22 % и 50 %. Въпреки това, клиничната значимост на това наблюдение не е известна. Не може да бъде направено заключение, че силните инхибитори на СYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могат да повишат плазмените

концентрации на амлодипин в по-висока степен, отколкото дилтиазем. Амлодипин трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с инхибиторите на СYP3A4. Все пак, не се съобщава за нежелани лекарствени реакции, произхождащи от това взаимодействие.

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 наблюдава и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след съпътстващ прием, особено на силни СYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Съпътстваща

Грейпфрут и сок от грейпфрут

Едновременното приложение на 240 ml сок от грейпфрут и единична перорална доза от 10 mg амлодипин при 20 здрави доброволци не показва значителен ефект върху фармакокинетичните свойства на амлодипин. Съпътстващата употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва при пациенти, тъй като при някои от тях бионаличността на амлодипин може да се увеличи и да доведе до повишение на хипотензивните ефекти.

Да се вземе под внимание при съпътстваща употреба

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, в случай на едновременно приложение на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, е необходимо мониториране на нивата на такролимус в кръвта и съответно коригиране на дозата такролимус при необходимост.

Циклоспорин

Не са провеждани проучвания за взаимодействие между 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 мониториране на нивата на циклоспорин при пациентите с бъбречна трансплантация, лекувани с амлодипин, както и съответно намаляване на дозата циклоспорин при необходимост.

Симвастатин

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

Други

Амлодипин е прилаган безопасно с дигоксин, варфарин, аторвастатин, силденафил, антиацидни лекарствени продукти (алуминиев хидроксид, магнезиев хидроксид, симетикон), циметидин, антибиотици и перорални хипогликемични лекарствени продукти. Когато амлодипин и силденафил са използвани в комбинация, всеки от двата продукта проявява независимо от другия понижаващ кръвното налягане ефект.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Налични са ограничени данни относно употребата на телмисартан/амлодипин при бременни жени. Не са извършвани изпитвания 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 са показали наличие на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи 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 винаги може да има. Освен когато продължителното лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти се счита за наложително, пациентките, които планират да забременеят трябва да преминават на алтернативно антихипертонично лечение, което е с доказана безопасност за бременни. 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 на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория и третия триместри, индуцира фетотоксичност (понижена бъбречна функция, намаляване на амниотичната течност, забавяне осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречно увреждане, 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 наблюдавани за поява на хипотония (вижте точки 4.3 и 4.4).

Амлодипин

Данните от малък брой случаи на експозиция на бременни жени не показват вредно въздействие върху плода на амлодипин или други антагонисти на калциевите рецептори. Въпреки това, след продължителен прием, риск съществува.

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 не е налична информация относно употребата на телмисартан по време на кърмене, употребата на телмисартан/амлодипин не се препоръчва; необходимо е да се пристъпи към алтернативно лечение с доказана безопасност по време на кърмене, особено когато се кърми новородено или недоносено бебе.

Фертилитет

Не са налични данни от контролирани клинични изпитвания с фиксираната дозова комбинация или с всеки от компонентите поотделно.

Не са провеждани отделни изпитвания за репродуктивна токсичност с комбинацията телмисартан-амлодипин.

В предклинични изпитвания не са наблюдавани въздействия на телмисартан върху фертилитета при мъжки и женски животни.

Също така, не са докладвани въздействия на амлодипин върху фертилитета при мъжки и женски животни (вж. точка 5.3).

При предклинични *in vitro* проучвания, свързани с блокерите на калциевите канали, са наблюдавани обратими биохимични промени в главичката на сперматозоида, които могат да понижат оплодителната способност. Не е установена клинична значимост.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Този лекарствен продукт повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението може да се наблюдават нежелани реакции, като синкоп, сънливост, замаяване 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 и 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 възниква и 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 лекарствени реакции под формата на таблица

Безопасността и поносимостта на Twynsta са оценени в 5 контролирани клинични изпитвания с над 3 500 пациенти, над 2 500 от които са приемали телмисартан в комбинация с амлодипин.

Нежеланите реакции са определени според честотата на възникване, съгласно следната класификация: 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, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

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

	тремор		
Много редки			екстрапирамиден синдром
<i>Зрителни нарушения</i>			
Нечести			нарушение на зрението
Редки		зрителни смущения	
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>			
Нечести	световъртеж		тинитус
<i>Сърдечни нарушения</i>			
Нечести	брадикардия, палпитации		
Редки		тахикардия	
Много редки			инфаркт на миокарда, аритмия, вентрикуларна тахикардия, предсърдно мъждене
<i>Съдови нарушения</i>			
Нечести	хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване на лицето		
Много редки			васкулит
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>			
Нечести	кашлица	диспнея	диспнея, ринит
Много редки	интерстициална белодробна болест ³		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>			
Нечести	абдоминална болка, диария, гадене	флатуленция	промяна в ритъма на дефекация
Редки	повръщане, гингивална хипертрофия, диспепсия, сухота в устата	стомашен дискомфорт	
Много редки			панкреатит, гастрит
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>			
Редки		нарушена чернодробна функция, чернодробни нарушения ²	

Много редки			хепатит, жълтеница, повишени нива на чернодробните ензими (особено при холестаза)
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>			
Нечести	пруритус	хиперхидроза	косопад, пурпура, депигментация 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, фоточувствител- ност
С неизвестна честота			токсична епидермална некролиза
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>			
Нечести	артралгия, мускулни спазми (крампи в краката), миалгия		
Редки	болка в гърба, болки в крайниците (болки в краката)	болка в сухожилие (подобни на тендинит симптоми)	
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>			
Нечести		бъбречно увреждане, включително тежко бъбречно увреждане	нарушение на уринирането, често уриниране
Редки	нощно уриниране		
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>			
Нечести	еректилна дисфункция		гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>			
Чести	периферен едем		
Нечести	астения, гръдна болка,		болка

	умора, едем		
Редки	неразположение	грипоподобно заболяване	
Изследвания			
Нечести	повишени нива на чернодробните ензими	повишени нива на креатинин в кръвта	повишено телесно тегло, понижено телесно тегло
Редки	увеличена концентрация на пикочна киселина в кръвта	повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта, понижени нива на хемоглобин	

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

²: В повечето случаи патологична чернодробна функция / чернодробни нарушения, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, възникнали при японски пациенти. Тези нежелани лекарствени реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.

³: От постмаркетинговия опит с телмисартан има съобщени случаи на интерстициални белодробни болести (най-често 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-явните проявления на предозиране с телмисартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; има съобщения и за брадикардия, замаяност, повишение на нивата на серумния креатинин, тежко бъбречно увреждане.

Предозирането с амлодипин може да има като резултат твърде висока периферна вазодилатация, както и рефлексна тахикардия. Съобщава се и за изявена и вероятно продължителна системна хипотензия, която да премине в шок, включително шок, завършващ със смърт.

Лечение

Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван, 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 лаваж на стомаха. В случаи на предозиране, както на телмисартан, така и на амлодипин, като средство може да се използва и активен въглен.

Нивата на серумните електролити и креатинина трябва да бъдат измервани често. При наличие на хипотензия, пациентът трябва да се постави легнал по гръб и с повдигнати крайници, като често му бъде прилагано бързо вливане на соли и обемозаместители. Трябва да се започне поддържащо лечение. Интравенозно вливане на калциев глюконат може да бъде ефективно за

преодоляване на ефекта на блокиране на калциевите канали. Телмисартан и амлодипин не могат да се отстранят чрез прилагане на хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Активни вещества, действащи на ренин-ангиотензинната система, антагонисти на ангиотензин II, блокери на калциевите канали; АТС код: C09DB04.

Twynsta съчетава две антихипертензивни съставки с допълващи се механизми на действие за контролиране на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертензия: 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 поединично.

Приемането на Twynsta веднъж дневно ефективно и трайно понижава кръвното налягане за целия 24-часов период на действие на лекарствената доза.

Телмисартан

Телмисартан е активен при перорален прием и е специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT₁). Телмисартан измества с много голям афинитет ангиотензин II от специфичните му места за свързване към рецептора от субтип AT₁, който е отговорен за действието на ангиотензин II. Телмисартан не показва никаква активност на парциален агонист на AT₁ рецептора. Телмисартан се свързва селективно към AT₁ – рецептора, като свързването е трайно. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT₂ и други по-слабо проучени AT- 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 концентрации на алдостерон. Телмисартан не инхибира човешкият плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (кининаза II), който разгражда и брадикинин. Затова не се очаква засилване на опосредстваните от брадикинин нежелани лекарствени реакции.

При човека, 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 се постига в общия случай 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 приемане и включва последните 4 часа преди следващата доза, което се установява чрез измерване на кръвното налягане в амбулаторни условия. Това се потвърждава от съотношенията на пиковите, които са идентични над 80 % след приемане на дози от 40 и 80 mg телмисартан в плацебо-контролирани клинични изпитвания. Установява се забележима тенденция към зависимост на дозата от времето за възстановяване на началното систолично кръвно налягане. В този смисъл данните относно диастоличното кръвно налягане са противоречиви.

При пациенти с хипертония, телмисартан редуцира систоличното и диастоличното кръвно налягане, без да засяга честотата на сърцебиене. Приносът на диуретичния и натриуретичния ефект на лекарствения продукт към неговата хипотензивна активност е в процес на установяване. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на

веществата от други класове антихипертензивни лекарствени продукти (което е доказано в клинични изпитвания, където ефективността на телмисартан е сравнена с тази на амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлортиазид, и лизиноприл).

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан, в рамките на няколко дни кръвното налягане постепенно се възстановява до първоначалните параметри отпреди започването на лечението, като не е доказано възобновяване на хипертензията.

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, което се установява 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, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите 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 смъртност, 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 едновременно 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 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 (блокер 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 е основано на директен ефект на отпускане на гладките мускули на кръвоносните съдове, което води до намаляване на периферната съдова резистентност и, съответно, на кръвното налягане. Експерименталните данни показват, че амлодипин се свързва с дихидропиридинови и не-дихидропиридинови локуси 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 хипертензия, приемането веднъж дневно осигурява клинично значими понижение на кръвното налягане в легнало и изправено положение, в продължение на целия

24-часов период. Поради бавното започване на действието, острата хипотензия не е част от ефекта на приемане на амлодипин.

При пациенти с хипертензия и нормална бъбречна функция, лекарствените дози амлодипин има като резултат намаляване на резистентността на съдовете на бъбреците и увеличение на нивото на гломерулна филтрация, както и ефективен отток на бъбречната плазма, без промяна на филтрационната фракция или протеинурия.

Амлодипин не се асоциира с никакви нежелани метаболитни реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба от пациенти с астма, диабет и подагра.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Базираните на хемодинамични проучвания и прояви контролирани клинични изпитвания при пациенти със сърдечна недостатъчност от NYHA клас II-IV са показали, че амлодипин не е довел до клинично влошаване, както е установено от допустимите отклонения на резултатите, изтласканото количество кръв от лявата сърдечна камера и клиничната симптоматология.

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

При проследяващо, дългосрочно, плацебо контролирано изпитване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност от NYHA III и IV, без клинични симптоми или с находки, предполагащи основно исхемично заболяване, които приемат постоянни дози АСЕ инхибитори, дигиталис, и диуретици, е установено че амлодипин няма ефект при общата смъртност, вследствие на сърдечно-съдови проблеми. В същата популация, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен едем, въпреки че не е установена значителна разлика в честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност, в сравнение с плацебо.

Телмисартан/Амлодипин

В 8-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелни групи факториално проучване в 1461 пациенти с лека до тежка хипотензия (усреднено диастолично кръвно налягане от ≥ 95 до ≤ 119 mm Hg), лечението с всяка отделна дозова комбинация Twynsta има за резултат значително по-високо редуциране на диастоличното и систоличното кръвно налягане и по-високи нива на контрол, в сравнение със съответните монотерапии.

Twynsta показва дозовосвързани понижения на систоличното/диастоличното кръвно налягане в рамките на обхвата на лечебната доза от - 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). Понижението на диастоличното кръвно налягане < 90 mm Hg е отчетено при 71.6 %, 74.8 %, 82.1 %, 85.3 % от пациентите, респективно. Стойностите са коригирани за началото на лечението и по времето на провеждане.

Голяма част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 2 седмици след започване на лечението. В подгрупа от 1050 пациенти с умерена до тежка хипертензия (DBP ≥ 100 mm Hg), 32.7 – 51.8 % се повлияват в задоволителна степен при монотерапия както от телмисартан така и от амлодипин. Наблюдаваните средни промени в систоличното/диастоличното кръвно налягане с 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-ниски нива на едема (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 (АВРМ), извършено при група от 562 пациенти е потвърдило резултатите наблюдавани при понижаванията на систоличното и

диастоличното кръвно налягане в клинични условия, по време на целия 24-часов период на дозиране.

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, активно контролирано, паралелно групово проучване, на общо 1097 пациенти с лека до тежка хипертензия, които не са адекватно контролирани с амлодипин 5 mg, е прилаган Twynsta (40 mg/5 mg или 80 mg/5 mg) или само амлодипин (5 mg или 10 mg). След 8 седмици на лечение, резултатът от всяка от комбинациите статистически е значително по-ефективна от монотерапията с амлодипин, което се изразява в понижено систолично и диастолично кръвно налягане (- 13.6/ - 9.4 mm Hg, - 15.0/ - 10.6 mm Hg със съответно 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. Установени са и по-високи контролни диастолични налягания, 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). Процентите за поява на едема са били значително по-ниски с 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg в сравнение с амлодипин 10 mg (4.4 % спрямо 24.9 %, респективно).

В друго многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, паралелно-групово проучване, на общо 947 пациенти с лека до тежка хипертензия, които не са адекватно контролирани с амлодипин 10 mg, е прилаган Twynsta (40 mg/10 mg или 80 mg/10 mg) или само амлодипин (10 mg). След 8 седмици на лечение, всяко от комбинираните лечения статистически е значително по-ефективно от монотерапията с амлодипин при намаляването 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 установена по-висока степен 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 отворени продължителни последователни проучвания проведени за период от над 6 месеца, ефектът на Twynsta е продължил да трае и след завършване 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 понижение на кръвното налягане, след повишаване на лекарствената доза чрез титриране до Twynsta 80 mg/10 mg.

Общата честота на нежелани реакции с Twynsta в програмата за клинично изпитване е била понижена при само 12.7 % от пациентите на лечение, при които са налице нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции са били периферна едема и замаяност (вж. точка 4.8). Съобщените нежеланите реакции съвпадат с очакваните реакции от профилите за безопасност на компонентите телмисартан и амлодипин. Не са наблюдавани нови или по-сериозни нежелани реакции. Свързаните с едема реакции (периферна едема, генерализирана едема и едема) са очаквано по-ниски при пациентите, които приемат Twynsta, в сравнение с тези, които получават амлодипин 10 mg. Във факториално изпитване процентите с едем са 1,3 % с Twynsta 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg, 8.8 % с Twynsta 40 mg/10 mg и 80 mg/10 mg, и 18,4 % с амлодипин 10 mg. При пациентите, неповлияващи се от амлодипин 5 mg нивата на едема са 4.4 % за 40 mg/5 mg и 80 mg/5 mg и 24.9 % за 10 mg.

Антихипертензивният ефект на Twynsta е еднакъв, независимо от възраст и пол, и е еднакъв при пациенти със или без диабет.

Twynsta не е проучен при група пациенти, освен тази с хипертензия. Телмисартан е изпитан в рамките на голямо изпитване на изхода от лечението при 25 620 пациенти с висок риск от сърдечно-съдово заболяване (ONTARGET). Амлодипин е изпитван при пациенти с хронична стабилна ангина, вазоспастична ангина, и такива с ангиографски документирано заболяване на коронарната артерия.

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетични свойства на фиксираната дозова комбинация

Процентът 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 от 40 mg) до приблизително 19 % (доза от 160 mg). До 3 часа след прием, плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан се приема със или без храна.

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

Разпределение

Телмисартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (>99.5 %), основно албумин и алфа-1 киселите гликопротеини. Средният стационарен привиден обем на разпределение (V_{dss}) е приблизително 500 литра.

Обемът на разпределение на амлодипин е приблизително 21 л/кг. Ин витро проучванията показват, че приблизително 97.5 % от циркулиращият амлодипин е свързан с плазмените протеини при пациентите с хипертония.

Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация към глюкуронида на основното съединение. Не е наблюдавана фармакологична активност при конюгата.

Амлодипин се метаболизира изключително (приблизително 90 %) от черния дроб до неактивни метаболити.

Елиминиране

Телмисартан се характеризира с двуксponentialна кинетика на разграждане, с терминален елиминационен полуживот от >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 да е налице значително повлияване на ефикасността.

След перорално (и интравенозно) приложение, телмисартан се отделя 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 този от чернодробния кръвен ток (около 1,500 ml/min).

Елиминирането на амлодипин през 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 амлодипин и 60 % от метаболитите на амлодипина се отделят 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)

Няма 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 за достигане на пиковите плазмени концентрации амлодипин е еднакво при индивиди в старческа възраст и млади индивиди. При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин намалява, което има за резултат увеличаване на AUC и 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 бъбречно увреждане, подложени на диализа, се наблюдават по-ниски плазмени концентрации. При пациентите с бъбречно увреждане, телмисартан е във висока степен свързан с плазмените протеини и не може да бъде отстранен чрез диализа. Полуживотът на елиминиране не се променя при пациентите с бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значително от състоянието на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват увеличаване на абсолютната бионаличност на телмисартан до близо 100 %. Полуживотът на елиминиране на телмисартан не се променя при пациентите с увреждане на черния дроб. Пациентите с чернодробно увреждане 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 двата компонента са посочени по-долу.

Телмисартан

При предклиничните изпитвания за безопасност, дозите, определящи експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен обхват на лекарството, предизвикват намалени параметри на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), изменения в бъбречната

хемодинамика (повишени кръвни нива на урейнния азот и креатинин), 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, също така, се отчита и увреждане на стомашната лигавица (ерозия, улцерации или възпаление). Тези фармакологично-медиранни нежелани ефекти, извесни от предклиничните изпитвания с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни антагонисти, се предотвратяват чрез орално приложение на соли разтвор. И при двата вида животни, се наблюдават и повишена активност на плазмения ренин и хипертофия/хиперплазия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Тези промени, както и клас-специфичния ефект на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и други ангиотензин II рецепторни антагонисти, изглежда нямат клинична значимост.

Не е наблюдавано 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 мутагенен ефект или кластогенна активност по време на *in vitro* проучвания, както и доказателства за карциногенност при плъхове и мишки.

Амлодипин

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал.

В проучвания за репродуктивната токсичност при плъхове, при прилагане на високи дози се установяват забавено раждане, трудно раждане и понижена преживяемост на плода и малките. Не е установен ефект върху фертилитета на плъхове, на които е приложен орално амлодипинов малеат (на мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg амлодипин/kg/ден (около 10 пъти максималната препоръчителна доза при хора за 10 mg/ден, при база mg/m²).

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. Отделете 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 многодозови опаковки съдържащи 360 (4 опаковки от 90 x 1) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-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 ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 7 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 ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

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

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност 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. ДАННИ 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 амлодипин 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
D-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: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА МНОГОДОЗОВИ 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 and 5 mg амлодипин (като амлодипин 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/648/007 (360 (4 x 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: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ ВЪРХУ ВЪНШНАТА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 360 (4 ОПАКОВКИ ОТ 90 x 1 ТАБЛЕТКИ) В ПАКЕТ – ВКЛЮЧВАЩА BLUE BOX – 40 mg/5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Twynsta 40 mg/5 mg
телмисартан/амлодипин

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка, състояща се от 4 опаковки, всяка от които съдържа 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/648/007 (360 (4 x 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: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер със 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 (Logo)

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 с 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 (Logo)

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 амлодипин 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
D-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: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА МНОГОДОЗОВИ 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 амлодипин 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/648/014 (360 (4 x 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: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ ВЪРХУ ВЪНШНАТА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 360 (4 ОПАКОВКИ ОТ 90 x 1 ТАБЛЕТКИ) В ПАКЕТ – ВКЛЮЧВАЩА 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 and 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка, състояща се 4 опаковки, всяка от които съдържа 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/648/014 (360 (4 x 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: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер със 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 (Logo)

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 с 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 (Logo)

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 амлодипин 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
D-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: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА МНОГОДОЗОВИ 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 and 5 mg амлодипин (като амлодипин 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/648/021 (360 (4 x 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: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ ВЪРХУ ВЪНШНАТА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 360 (4 ОПАКОВКИ ОТ 90 x 1 ТАБЛЕТКИ) В ПАКЕТ – ВКЛЮЧВАЩА 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 амлодипин безилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка, състояща се от 4 опаковки, всяка от които съдържа 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/648/021 (360 (4 x 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: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер със 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 (Logo)

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 с 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 (Logo)

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 амлодипин 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
D-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: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА МНОГОДОЗОВИ 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 and 10 mg амлодипин (като амлодипин 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/648/028 (360 (4 x 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: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ ВЪРХУ ВЪНШНАТА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 360 (4 ОПАКОВКИ ОТ 90 x 1 ТАБЛЕТКИ) В ПАКЕТ – ВКЛЮЧВАЩА BLUE BOX – 80 mg/10 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Twynsta 80 mg/10 mg
телмисартан/амлодипин

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка, състояща се от 4 опаковки, всяка от които съдържа 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/648/028 (360 (4 x 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: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер със 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 (Logo)

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 с 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 (Logo)

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, образуващо се 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 възпрепятства придвижването на калция в стената на кръвоносния съд, като по този начин спира свиването на кръвоносните съдове.

Това означава, че и двете активни вещества действат заедно, за да подпомогнат да се възпрепятства 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 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 за високо кръвно налягане няма симптоми 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 страдате от сърдечна слабост поради сериозни проблеми със сърцето.
- 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, информирайте 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 бъбречната 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 лекарства), диета с ниско съдържание на сол, диария или повръщане.
- повишени нива на калий в кръвта.
- диабет.
- стеснение на аортата (аортна стеноза).
- болка в областта на гръдния кош, 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 диабета.
 - алискирен.

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви. Вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Twynsta”.

- ако приемате дигоксин, лекарство за лечение на сърдечна недостатъчност.

В случай на хирургическа операция или упойка е необходимо да съобщите на Вашия лекар, че приемате Twynsta

Деца и юноши

Twynsta не се препоръчва за деца и юноши до 18 годишна възраст.

Други лекарства и Twynsta

Информирайте 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, в случаите когато се приемат едновременно с Twynsta:

- 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 лекарства).
- Ангиотензин II рецепторни антагонисти
- АСЕ инхибитори или алискирен (вижте също информацията, озаглавена 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 антибиотикът триметоприм.
- рифампицин, еритромицин, кларитромицин (антибиотици).
- жълт кантарион.
- 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 и при други лекарства за понижаване на кръвното налягане, ефектът на Twynsta може да бъде намален, когато се прилага с НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства като 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 замаяване, 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 могат да засилят понижавания кръвното налягане ефект на Twynsta.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че може да сте бременна или планирате да имате дете. 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 дете, ако се употребява след третия месец от бременността.

Кърмене

Установено е, че амлодипин преминава в кърмата в малки количества.

Информирайте Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да кърмите. Twynsta не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако искате да кърмите, особено ако Вашето дете е новородено или е родено преждевременно.

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Някои хора могат да изпитат странични ефекти като краткотрайна загуба на съзнание, сънливост, замайване, усещане за виене на свят (световъртеж), когато са подложени на лечение за високо кръвно налягане. Ако изпитвате такива странични ефекти, не шофирайте и не работете с машини.

Twynsta съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 168,64 mg сорбитол във всяка таблетка.

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. Отделете 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 таблетка от 40 mg/10 mg веднъж 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 понижение на кръвното налягане или сърцебиене. Съобщени са също така и намаляване на сърдечната честота, замайване, увреждане на бъбречната функция, включително и бъбречно увреждане, значително и продължително понижение 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.

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, посъветвайте се с 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 се свържете с 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 всеки 1 000 души) но са изключително сериозни и пациентите трябва да спрат приема на лекарството, и да посетят веднага своя лекар. Ако тези състояния не се лекуват, те могат да бъдат фатални. При употребата само на телмисартан може да се повиши честота на сепсис, въпреки че за Twynsta това не може да се твърди със сигурност.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

Замайване, подуване на глезените (едем)

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

Сънливост, мигрена, главоболие, изтръпване или безчувственост на ръцете или краката, чувство за виене на свят (вертиго), забавена сърдечна честота, палпитации (сърцебиене), ниско кръвно налягане (хипотония), замайване при изправяне (ортостатична хипотония), зачервяване на лицето, кашлица, болка в стомаха (абдоминална болка), диария, прилошаване (гадене), сърбеж, болка в ставите, мускулни крампи, болка в мускулите, невъзможност за получаване на ерекция, слабост, болка в областта на гръдния кош, умора, подуване (едем), 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 от периферната нервна система, понижена чувствителност за допир, нарушаване на вкусовите усещания, треперене, повръщане, разрастване на венците, стомашен дискомфорт, сухота в устата, екзема (кожно нарушение), зачервяване на кожата, обрив, болка в гърба, болка в крайниците, болка в краката, нужда от нощно уриниране, 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 лекарствени реакции са наблюдавани при съставките телмисартан или амлодипин и могат да се проявят и при Twynsta.

Телмисартан

При пациенти, приемащи телмисартан самостоятелно, са били 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 (напр. болка в гърлото, възпалени синуси, простуда), намален брой на червените кръвни клетки (анемия), високи нива на калий в кръвта, задъхване, подпухване, често потене, увреждане на бъбреците, 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), намален брой на кръвните плочици (тромбоцитопения), алергична реакция (например обрив, сърбеж, затруднение на дишането, 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.

В повечето случаи увредена чернодробна функция и чернодробно нарушение, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, възникнали при японски пациенти. Тези нежелани лекарствени реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.

Амлодипин

При пациенти, приемащи амлодипин самостоятелно, са били съобщени следните допълнителни нежелани реакции:

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

Промени в настроението, зрително нарушение, шум в ушите, недостиг на въздух, кихане/отделяне на секрет от носа, промени в изхождането, косопад, необичайна поява на синини и кървене (нарушение на червените кръвни клетки), обезцветяване на кожата, увеличено изпотяване, затруднения в уринирането, повишена честота на уриниране, особено през нощта, нарастване на гърдите при мъже, болка, повишаване на телното, отслабване.

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):

Намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкопения), понижен брой на кръвните плочици (тромбоцитопения), алергична реакция (например обрив, сърбеж, затруднено дишане, хриптене, подуване на лицето или ниско кръвно налягане), високи стойности на кръвната захар, единични случаи на 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.

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).

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

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.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

Съхранявайте в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Извадете Вашата таблетка Twynsta 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

- Активните вещества са телмисартан и амлодипин.
Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан и 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат).
- Другите съставки са колоиден безводен силициев диоксид, 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).

Как изглежда Twynsta и какво съдържа опаковката

Twynsta 40 mg/5 mg представляват двуслойни таблетки в бяло и синьо с елипсовидна форма, гравирани с продуктов код A1 и логото на компанията върху белия слой.

Twynsta се предлага в картонена кутия, съдържаща 14, 28, 56, 98 таблетки в алуминий/алуминий блистери или в картонена кутия, съдържаща 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) таблетки в алуминий/алуминий перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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, образуващо се 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 възпрепятства придвижването на калция в стената на кръвоносния съд, като по този начин спира свиването на кръвоносните съдове.

Това означава, че и двете активни вещества действат заедно, за да подпомогнат да се възпрепятства 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 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 за високо кръвно налягане няма симптоми 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 страдате от сърдечна слабост поради сериозни проблеми със сърцето
- 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, информирайте 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 бъбречната 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 лекарства), диета с ниско съдържание на сол, диария или повръщане.
- повишени нива на калий в кръвта.
- диабет.
- стеснение на аортата (аортна стеноза).
- болка в областта на гръдния кош, 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:
 - АСЕ-инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен.Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви. Вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Twynsta”.
- ако приемате дигоксин.

В случай на хирургическа операция или упойка е необходимо да съобщите на Вашия лекар, че приемате Twynsta

Деца и юноши

Twynsta не се препоръчва за деца и юноши до 18 годишна възраст.

Други лекарства и Twynsta

Информирайте 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, в случаите когато се приемат едновременно с Twynsta:

- 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 лекарства).
- Ангиотензин II рецепторни антагонисти
- АСЕ инхибитори, или алискирен (вижте също информацията, озаглавена 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 антибиотикът триметоприм.
- рифампицин, еритромицин, кларитромицин (антибиотици).
- жълт кантарион.
- лекарства против ХИВ/СПИН (например ритонавир) или залечение на гъбични инфекции (например кетоконазол).
- дилтиазем (лекарство за сърце).
- симвастатин, за лечение на повишени нива на холестерол.
- дигоксин

Както и при други лекарства за понижаване на кръвното налягане, ефектът на Twynsta може да бъде намален, когато се прилага с НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства като 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 замаяване, 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 могат да засилят понижавания кръвното налягане ефект на Twynsta.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че може да сте бременна или планирате да имате дете. 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 дете, ако се употребява след третия месец от бременността.

Кърмене

Установено е, че амлодипин преминава в кърмата в малки количества.

Информирайте Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да кърмите. Twynsta не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако искате да кърмите, особено ако Вашето дете е новородено или е родено преждевременно.

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Някои хора могат да изпитат странични ефекти като краткотрайна загуба на съзнание, сънливост, замайване, усещане за виене на свят (световъртеж), когато са подложени на лечение за високо кръвно налягане. Ако изпитвате такива странични ефекти, не шофирайте и не работете с машини.

Twynsta съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 168,64 mg сорбитол във всяка таблетка.

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. Отделете 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 таблетка от 40 mg/10 mg веднъж 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 понижение на кръвното налягане или сърцебиене. Съобщени са също така и намаляване на сърдечната честота, замайване, увреждане на бъбречната функция, включително и бъбречно увреждане, значително и продължително понижение 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.

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, посъветвайте се с 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 се свържете с 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 всеки 1 000 души), но са изключително сериозни и пациентите трябва да спрат приема на лекарството, и да посетят незабавно своя лекар. Ако тези състояния не се лекуват, те могат да бъдат фатални. При употребата само на телмисартан може да се повиши честота на сепсис, въпреки че за Twynsta това не може да се твърди със сигурност.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

Замайване, подуване на глезените (едем)

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

Сънливост, мигрена, главоболие, изтръпване или безчувственост на ръцете или краката, чувство за виене на свят (вертиго), забавена сърдечна честота, палпитации (сърцебиене), ниско кръвно налягане (хипотония), замайване при изправяне (ортостатична хипотония), зачервяване на лицето, кашлица, болка в стомаха (абдоминална болка), диария, прилошаване (гадене), сърбеж, болка в ставите, мускулни крампи, болка в мускулите, невъзможност за получаване на ерекция, слабост, болка в областта на гръдния кош, умора, подуване (едем), 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 от периферната нервна система, понижена чувствителност за допир, нарушаване на вкусовите усещания, треперене, повръщане, разрастване на венците, стомашен дискомфорт, сухота в устата, екзема (кожно нарушение), зачервяване на кожата, обрив, болка в гърба, болка в крайниците, болка в краката, нужда от нощно уриниране, 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 people):

Прогресивно фиброзиране на белодробната тъкан (интерстициална белодробна болест [най-вече интерстициална пневмония и пневмония с повишено количество еозинофилни клетки])

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при съставките телмисартан или амлодипин и могат да се проявят и при Twynsta.

Телмисартан

При пациенти, приемащи телмисартан самостоятелно, са били 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 (напр. болка в гърлото, възпалени синуси, простуда), намален брой на червените кръвни клетки (анемия), високи нива на калий в кръвта, задъхване, подпухване, често потене, увреждане на бъбреците, 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), намален брой на кръвните плочици (тромбоцитопения), алергична реакция (например обрив, сърбеж, затруднение на дишането, 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.

В повечето случаи увредена чернодробна функция и чернодробно нарушение, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, възникнали при японски пациенти. Тези нежелани лекарствени реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.

Амлодипин

При пациенти, приемащи амлодипин самостоятелно, са били съобщени следните допълнителни нежелани реакции:

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

Промени в настроението, зрително нарушение, шум в ушите, недостиг на въздух, кихане/отделяне на секрет от носа, промени в изхождането, косопад, необичайна поява на синини и кървене (нарушение на червените кръвни клетки), обезцветяване на кожата, увеличено изпотяване, затруднения в уринирането, повишена честота на уриниране, особено през нощта, нарастване на гърдите при мъже, болка, повишаване на теллото, отслабване.

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):

Намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкопения), понижен брой на кръвните плочици (тромбоцитопения), алергична реакция (например обрив, сърбеж, затруднено дишане, хриптене, подуване на лицето или ниско кръвно налягане), високи стойности на кръвната захар, единични случаи на 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.

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).

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

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.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение. Съхранявайте в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина и влага. Извадете Вашата таблетка Twynsta 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

- Активните вещества са телмисартан и амлодипин. Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан и 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат).
- Другите съставки са колоиден безводен силициев диоксид, 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).

Как изглежда Twynsta и какво съдържа опаковката

Twynsta 40 mg/10 mg представляват двуслойни таблетки в бяло и синьо с елипсовидна форма, гравирани с продуктово код A2 и лого на компанията върху белия слой.

Twynsta се предлага в картонена кутия, съдържаща 14, 28, 56, 98 таблетки в алуминий/алуминий блистери или в картонена кутия, съдържаща 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 в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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, образуващо се 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 възпрепятства придвижването на калция в стената на кръвоносния съд, като по този начин спира свиването на кръвоносните съдове.

Това означава, че и двете активни вещества действат заедно, за да подпомогнат да се възпрепятства 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 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 за високо кръвно налягане няма симптоми 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 страдате от сърдечна слабост поради сериозни проблеми със сърцето.
- 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, информирайте 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 бъбречната 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 лекарства), диета с ниско съдържание на сол, диария или повръщане.
- повишени нива на калий в кръвта.
- диабет.
- стеснение на аортата (аортна стеноза).
- болка в областта на гръдния кош, 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:
 - АСЕ-инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен.Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви. Вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Twynsta”.
- ако приемате дигоксин, лекарство за лечение на сърдечна недостатъчност.

В случай на хирургическа операция или упойка е необходимо да съобщите на Вашия лекар, че приемате Twynsta

Деца и юноши

Twynsta не се препоръчва за деца и юноши до 18 годишна възраст.

Други лекарства и Twynsta

Информирайте 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, в случаите когато се приемат едновременно с Twynsta:

- 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 лекарства).
- Ангиотензин II рецепторни антагонисти
- АСЕ инхибитори или алискирен (вижте също информацията, озаглавена 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 антибиотикът триметоприм.
- рифампицин, еритромицин, кларитромицин (антибиотици).
- жълт кантарион.
- 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 и при други лекарства за понижаване на кръвното налягане, ефектът на Twynsta може да бъде намален, когато се прилага с НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства като 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 замаяване, 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 могат да засилят понижавания кръвното налягане ефект на Twynsta.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че може да сте бременна или планирате да имате дете. 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 дете, ако се употребява след третия месец от бременността.

Кърмене

Установено е, че амлодипин преминава в кърмата в малки количества.

Информирайте Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да кърмите. Twynsta не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако искате да кърмите, особено ако Вашето дете е новородено или е родено преждевременно.

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Някои хора могат да изпитат странични ефекти като краткотрайна загуба на съзнание, сънливост, замаяване, усещане за виене на свят (световъртеж), когато са подложени на лечение за високо кръвно налягане. Ако изпитвате такива странични ефекти, 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.

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. Отделете 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 таблетка от 40 mg/10 mg веднъж 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 понижение на кръвното налягане или сърцебиене. Съобщени са също така и намаляване на сърдечната честота, замаяване, увреждане на бъбречната функция, включително и бъбречно увреждане, значително и продължително понижение 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.

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, посъветвайте се с 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 се свържете с 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 всеки 1 000 души) но са изключително сериозни и пациентите трябва да спрат приема на лекарството и да посетят незабавно своя лекар. Ако тези състояния не се лекуват, те могат да бъдат фатални. При употребата само на телмисартан може да се повиши честота на сепсис, въпреки че за Twynsta това не може да се твърди със сигурност.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

Замайване, подуване на глезените (едем)

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

Сънливост, мигрена, главоболие, изтръпване или безчувственост на ръцете или краката, чувство за виене на свят (вертиго), забавена сърдечна честота, палпитации (сърцебиене), ниско кръвно налягане (хипотония), замайване при изправяне (ортостатична хипотония), зачервяване на лицето, кашлица, болка в стомаха (абдоминална болка), диария, прилошаване (гадене), сърбеж, болка в ставите, мускулни крампи, болка в мускулите, невъзможност за получаване на ерекция, слабост, болка в областта на гръдния кош, умора, подуване (едем), 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 от периферната нервна система, понижена чувствителност за допир, нарушаване на вкусовите усещания, треперене, повръщане, разрастване на венците, стомашен дискомфорт, сухота в устата, екзема (кожно нарушение), зачервяване на кожата, обрив, болка в гърба, болка в крайниците, болка в краката, нужда от нощно уриниране, 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 people):

Прогресивно фиброзиране на белодробната тъкан (интерстициална белодробна болест [най-вече интерстициална пневмония и пневмония с повишено количество еозинофилни клетки]).

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при съставките телмисартан или амлодипин и могат да се проявят и при Twynsta.

Телмисартан

При пациенти, приемащи телмисартан самостоятелно, са били 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 (напр. болка в гърлото, възпалени синуси, простуда), намален брой на червените кръвни клетки (анемия), високи нива на калий в кръвта, задъхване, подпухване, често потене, увреждане на бъбреците, 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), намален брой на кръвните плочици (тромбоцитопения), алергична реакция (например обрив, сърбеж, затруднение на дишането, 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.

В повечето случаи увредена чернодробна функция и чернодробно нарушение, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, възникнали при японски пациенти. Тези нежелани лекарствени реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.

Амлодипин

При пациенти, приемащи амлодипин самостоятелно, са били съобщени следните допълнителни нежелани реакции:

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

Промени в настроението, зрително нарушение, шум в ушите, недостиг на въздух, кихане/отделяне на секрет от носа, промени в изхождането, косопад, необичайна поява на синини и кървене (нарушение на червените кръвни клетки), обезцветяване на кожата, увеличено изпотяване, затруднения в уринирането, повишена честота на уриниране, особено през нощта, нарастване на гърдите при мъже, болка, повишаване на телното, отслабване.

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):

Намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкопения), понижен брой на кръвните плочици (тромбоцитопения), алергична реакция (например обрив, сърбеж, затруднено дишане, хриптене, подуване на лицето или ниско кръвно налягане), високи стойности на кръвната захар, единични случаи на 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.

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).

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

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.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

Съхранявайте в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Извадете Вашата таблетка Twynsta 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

- Активните вещества са телмисартан и амлодипин.
Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат).
- Другите съставки са колоиден безводен силициев диоксид, 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).

Как изглежда Twynsta и какво съдържа опаковката

Twynsta 80 mg/5 mg представляват двуслойни таблетки в бяло и синьо с елипсовидна форма, гравирани с продуктов код A3 и логото на компанията върху белия слой.

Twynsta се предлага в картонена кутия, съдържаща 14, 28, 56, 98 таблетки в алуминий/алуминий блистери или в картонена кутия, съдържаща 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) таблетки в алуминий/алуминий перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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, образуващо се 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 възпрепятства придвижването на калция в стената на кръвоносния съд, като по този начин спира свиването на кръвоносните съдове.

Това означава, че и двете активни вещества действат заедно, за да подпомогнат да се възпрепятства 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 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, за високо кръвно налягане няма симптоми 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 страдате от сърдечна слабост поради сериозни проблеми със сърцето.
- 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, информирайте 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 бъбречната 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 лекарства), диета с ниско съдържание на сол, диария или повръщане.
- повишени нива на калий в кръвта.
- диабет.
- стеснение на аортата (аортна стеноза).
- болка в областта на гръдния кош, 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:
 - АСЕ-инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен.Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви. Вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Twynsta”.
- ако приемате дигоксин, лекарство за лечение на сърдечна недостатъчност.

В случай на хирургическа операция или упойка е необходимо да съобщите на Вашия лекар, че приемате Twynsta

Деца и юноши

Twynsta не се препоръчва за деца и юноши до 18 годишна възраст.

Други лекарства и Twynsta

Информирайте 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, в случаите когато се приемат едновременно с Twynsta:

- 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 лекарства).
- Ангиотензин II рецепторни антагонисти
- АСЕ инхибитори, или алискирен (вижте също информацията, озаглавена 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 антибиотикът триметоприм.
- рифампицин, еритромицин, кларитромицин (антибиотици)
- жълт кантарион.
- лекарства против ХИВ/СПИН (например ритонавир) или залечение на гъбични инфекции (например кетоконазол).
- дилтиазем (лекарство за сърце).
- симвастатин, за лечение на повишени нива на холестерол.
- дигоксин

Както и при други лекарства за понижаване на кръвното налягане, ефектът на Twynsta може да бъде намален, когато се прилага с НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства като 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 замаяване, 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 могат да засилят понижавания кръвното налягане ефект на Twynsta.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че може да сте бременна или планирате да имате дете). 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 дете, ако се употребява след третия месец от бременността.

Кърмене

Установено е, че амлодипин преминава в кърмата в малки количества.

Информирайте Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да кърмите. Twynsta не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако искате да кърмите, особено ако Вашето дете е новородено или е родено преждевременно.

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Някои хора могат да изпитат странични ефекти като краткотрайна загуба на съзнание, сънливост, замаяване, усещане за виене на свят (световъртеж), когато са подложени на лечение за високо кръвно налягане. Ако изпитвате такива странични ефекти, 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.

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. Отделете 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 таблетка от 40 mg/10 mg веднъж 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 понижение на кръвното налягане или сърцебиене. Съобщени са също така и намаляване на сърдечната честота, замаяване, увреждане на бъбречната функция, включително и бъбречно увреждане, значително и продължително понижение 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.

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, посъветвайте се с 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 се свържете с 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 всеки 1 000 души) но са изключително сериозни и пациентите трябва да спрат приема на лекарството, и да посетят незабавно своя лекар. Ако тези състояния не се лекуват, те могат да бъдат фатални. При употребата само на телмисартан може да се повиши честота на сепсис, въпреки че за Twynsta това не може да се твърди със сигурност.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

Замайване, подуване на глезените (едем)

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

Сънливост, мигрена, главоболие, изтръпване или безчувственост на ръцете или краката, чувство за виене на свят (вертиго), забавена сърдечна честота, палпитации (сърцебиене), ниско кръвно налягане (хипотония), замайване при изправяне (ортостатична хипотония), зачервяване на лицето, кашлица, болка в стомаха (абдоминална болка), диария, прилошаване (гадене), сърбеж, болка в ставите, мускулни крампи, болка в мускулите, невъзможност за получаване на ерекция, слабост, болка в областта на гръдния кош, умора, подуване(едем), 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 от периферната нервна система, понижена чувствителност за допир, нарушаване на вкусовите усещания, треперене, повръщане, разрастване на венците, стомашен дискомфорт, сухота в устата, екзема (кожно нарушение), зачервяване на кожата, обрив, болка в гърба, болка в крайниците, болка в краката, нужда от нощно уриниране, 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 лекарствени реакции са наблюдавани при съставките телмисартан или амлодипин и могат да се проявят и при Twynsta.

Телмисартан

При пациенти, приемащи телмисартан самостоятелно, са били 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 (напр. болка в гърлото, възпалени синуси, простуда), намален брой на червените кръвни клетки (анемия), високи нива на калий в кръвта, задъхване, подпухване, често потене, увреждане на бъбреците, 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), намален брой на кръвните плочици (тромбоцитопения), алергична реакция (например обрив, сърбеж, затруднение на дишането, 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.

В повечето случаи увредена чернодробна функция и чернодробно нарушение, установени при постмаркетинговия опит с телмисартан, възникнали при японски пациенти. Тези нежелани лекарствени реакции е по-вероятно да възникнат при японски пациенти.

Амлодипин

При пациенти, приемащи амлодипин самостоятелно, са били съобщени следните допълнителни нежелани реакции:

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

Промени в настроението, зрително нарушение, шум в ушите, недостиг на въздух, кихане/отделяне на секрет от носа, промени в изхождането, косопад, необичайна поява на синини и кървене (нарушение на червените кръвни клетки), обезцветяване на кожата, увеличено изпотяване, затруднения в уринирането, повишена честота на уриниране, особено през нощта, нарастване на гърдите при мъже, болка, повишаване на телното, отслабване.

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):

Намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкопения), понижен брой на кръвните плочици (тромбоцитопения), алергична реакция (например обрив, сърбеж, затруднено дишане, хриптене, подуване на лицето или ниско кръвно налягане), високи стойности на кръвната захар, единични случаи на 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.

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).

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

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.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение. Съхранявайте в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина и влага. Извадете Вашата таблетка Twynsta 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

- Активните вещества са телмисартан и амлодипин. Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат).
- Другите съставки са колоиден безводен силициев диоксид, 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).

Как изглежда Twynsta и какво съдържа опаковката

Twynsta 80 mg/10 mg представляват двуслойни таблетки в бяло и синьо с елипсовидна форма, гравирани с продуктов код A4 и логото на компанията върху белия слой.

Twynsta се предлага в картонена кутия, съдържаща 14, 28, 56, 98 таблетки в алуминий/алуминий блистери или в картонена кутия, съдържаща 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) таблетки в алуминий/алуминий префорирани едnodозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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>.