

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Twynsta 40 mg/5 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg telmisartano (*telmisartanum*) ir 5 mg amlodipino (*amlodipinum*) (amlodipino besilato pavidalu).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas  
Kiekvienoje tabletėje yra 168,64 mg sorbitolio (E 420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Tabletės yra dvisluoksnės: vienas sluoksnis mėlynas, kitas – baltas, ovalios, maždaug 14 mm ilgio. Ant baltojo sluoksnio yra išgraviruotas vaistinio preparato kodas A1 ir kompanijos logotipas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų pirminės hipertenzijos gydymas.

#### Gydymo papildymas

Twynsta 40 mg/5 mg skirtas suaugusiesiems, kurių tinkamai kraujospūdžio kontrolei nepakanka vien 5 mg amlodipino dozės.

#### Pakeičiamasis gydymas

Suaugusiems pacientams jau vartojamas atskiras telmisartano ir amlodipino tabletes galima keisti Twynsta tabletėmis, kuriose yra tokios pačios šių medžiagų dozės.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Rekomenduojama šio vaistinio preparato dozė yra viena tabletė per parą.

Didžiausia rekomenduojama dozė yra viena 80 mg telmisartano / 10 mg amlodipino tabletė per parą. Šis vaistinis preparatas skirtas ilgalaikiam gydymui.

Amlodipino vartoti kartu su greipfrutais ar jų sultimis nerekomenduojama, kadangi kai kurių pacientų organizme gali padidėti biologinis amlodipino prieinamumas ir dėl to sustiprėti hipotenzinis poveikis (žr. 4.5 skyrių).

#### Gydymo papildymas

Twynsta 40 mg/5 mg galima skirti pacientams, kurių tinkamai kraujospūdžio kontrolei nepakanka vien 5 mg amlodipino dozės.

Prieš gydymą keičiant fiksuotų dozių deriniu, rekomenduojama atskirai nustatyti kiekvieno komponento (t. y. amlodipino ir telmisartano) dozę. Jeigu kliniškai tinka, monoterapiją galima tiesiogiai keisti fiksuotų dozių deriniu.

10 mg amlodipino doze gydomiems pacientams, kuriems pasireiškia bet kokia dozę ribojanti nepageidaujama reakcija, pvz., edema, gydymą galima keisti kartą per parą vartojama Twynsta 40 mg/5 mg doze, t. y. mažinti amlodipino dozę, nesilpninant bendro tikėtino antihipertenzinio poveikio.

#### Pakeičiamasis gydymas

Pacientams, kurie jau vartoja atskirų telmisartano ir amlodipino tablečių, vietoj jų galima skirti kartą per parą gerti po vieną Twynsta tabletę, kurioje yra tokios pačios šių medžiagų dozės.

#### Senyvi (> 65 metų) žmonės

Senyviems pacientams dozės keisti nebūtina. Apie labai senus pacientus informacijos yra mažai. Senyviems pacientams rekomenduojama skirti standartinę amlodipino dozę, tačiau didinti dozę reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie hemodializuojami, gydymo šiuo vaistiniu preparatu patirties yra mažai. Tokius pacientus telmisartanu / amlodipinu reikia gydyti atsargiai, kadangi dialize amlodipinas ir telmisartanas iš organizmo nepašalinami (žr. ir 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozavimo keisti nereikia.

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Twynsta negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių). Pacientus, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, telmisartanu / amlodipinu reikia gydyti atsargiai. Jiems telmisartano negalima vartoti daugiau negu 40 mg kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikų populiacija

Telmisartano / amlodipino saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Twynsta galima gerti valgio metu arba nevalgius. Tabletę patariama užgerti skysčiu.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms, dihidropiridino dariniams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Tulžies nutekėjimo obstrukcija ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Šokas (įskaitant kardiogeninį).
- Kraujo ištekėjimo iš kairiojo širdies skilvelio obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenozė).
- Su nestabilia hemodinamika susijęs širdies nepakankamumas po ūminio miokardo infarkto.

Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), telmisartano / amlodipino negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių blokatoriais negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzino II receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas

nėštumo metu iširtas. Nustačius nėštumą, angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Telmisartanas eliminuojamas daugiausiai su tulžimi. Tikėtina, kad pacientų, kuriems yra tulžies nutekėjimo obstrukcija arba kepenų nepakankamumas, organizme vaistinio preparato klirensas yra mažesnis.

Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos laikas ilgesnis, o AUC vertės didesnės; jiems dozės rekomendacijų nenustatyta. Todėl amlodipino vartojimą reikia pradėti nuo mažiausių rekomenduojamų dozių ir reikia gydyti atsargiai tiek skiriant pradiniam gydymui, tiek didinant dozę.

Vadinasi, tokius pacientus telmisartanu / amlodipinu reikia gydyti atsargiai.

#### Renovaskulinė hipertenzija

Renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą (RAAS) veikiančių preparatų vartojantiems pacientams, kurių abiejų inkstų arba vieno, jei tik vienas funkcionuoja, arterijos susiaurėjusios, yra didesnė sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo pasireiškimo rizika.

#### Sutrikusi inkstų funkcija, persodintas inkstas

Telmisartanu / amlodipinu gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama periodiškai tirti kalio ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pacientų, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo telmisartanu / amlodipinu patirties nėra. Dialize telmisartanas ir amlodipinas iš organizmo nepašalinami.

#### Intravaskulinė hipovolemija

Pacientams, kurių organizme trūksta skysčių ir (arba) natrio, pavyzdžiui, dėl gydymo didele diuretikų doze, druskos kiekio ribojimo dietoje, vėmimo ar viduriavimo, gali pasireikšti simptominė hipotenzija, ypač po pirmos dozės pavartojimo. Prieš pradėdant gydyti telmisartanu, minėtas būklės reikia koreguoti. Jeigu telmisartanas / amlodipinas sukelia hipotenziją, pacientą reikia paguldyti ant nugaros, prireikus į veną infuzuoti izotoninio natrio chlorido tirpalo. Kraujospūdį stabilizavus, gydymą galima tęsti.

#### Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokavimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl dvigubas RAAS blokavimas, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno darinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius) nerekomenduojamas. Vis dėlto, jei dvigubas RAAS blokavimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

#### Kitokios būklės, kurių metu stimuliuojama renino, angiotenzino ir aldosterono sistema

Pacientams, kurių kraujagyslių lygiųjų raumenų tonusas ir inkstų funkcija daugiausiai priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos tonuso (pvz., sergančiųjų sunkiu staziniu širdies nepakankamumu arba inkstų liga, įskaitant inksto arterijos susiaurėjimą), gydymas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais buvo susijęs su staigia hipotenzija, hiperazotemija, oligurija, retais atvejais – ūminiu inkstų nepakankamumu (žr. 4.8 skyrių).

#### Pirminis aldosteronizmas

Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, veikiančius per renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, paprastai nereaguoja, todėl telmisartanu jų gydyti nerekomenduojama.

### Aortos arba dviburės angos stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Kaip ir gydymo kitokiais kraujagysles plečiančiais vaistiniais preparatais metu, specialus atsargumas būtinas gydant pacientus, kuriems yra aortos ar dviburės angos stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija.

### Nestabili krūtinės angina, ūminis miokardo infarktas

Duomenų, pagrindžiančių telmisartano / amlodipino vartojimą sergant nestabilia krūtinės angina, ištikus miokardo infarktui ar mėnesio laikotarpiu po jo, nėra.

### Širdies nepakankamumu sergantys pacientai

Ilgalaikio, placebo kontroliuojamo amlodipino tyrimo su pacientais, sergančiais sunkiu (III ir IV klasės pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, metu pranešta apie didesnį plaučių edemos dažnį amlodipino grupėje, palyginti su placebo grupe (žr. 5.1 skyrių). Todėl pacientus, sergančius širdies nepakankamumu, reikia gydyti atsargiai.

Staziniu širdies nepakankamumu sergantiems pacientams kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia skirti atsargiai, nes ateityje gali padidėti kardiovaskulinių įvykių rizika ir mirštamumas.

### Cukriniu diabetu sergantys pacientai, gydomi insulinu arba kitokiais antidiabetiniais vaistiniais preparatais

Šiems pacientams gydymo telmisartanu metu gali pasireikšti hipoglikemija. Taigi tokiems pacientams reikia matuoti gliukozės kiekį kraujyje. Gali reikėti keisti insulino arba kitų antidiabetinių vaistinių preparatų dozę, jeigu būtina.

### Hiperkalemija

Vaistiniai preparatai, veikiantys renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, gali sukelti hiperkalemiją. Hiperkalemija gali būti mirtina senyviems žmonėms, pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu ar cukriniu diabetu, pacientams, kartu vartojantiems kitokių vaistinių preparatų, galinčių didinti kalio kiekį, ir (arba) pacientams, turintiems interkurentinių reiškinių.

Prieš derinant vaistinius preparatus, kurie veikia renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, reikia nustatyti naudos ir rizikos santykį.

Svarbiausi hiperkalemijos rizikos veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti, yra:

- cukrinis diabetas, inkstų funkcijos sutrikimas, amžius (> 70 metų);
- derinimas su vienu arba daugiau kitų vaistinių preparatų, kurie veikia renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, ir (arba) kalio papildais. Vaistiniai preparatai arba farmakoterapinės jų grupės, galinčios skatinti hiperkalemiją, yra druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio, kalį organizme sulaukiantys diuretikai, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai, nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVPNU, įskaitant selektyvaus poveikio COX-2 inhibitorius), heparinas, imunosupresantai (ciklosporinas ar takrolimusas) ir trimetoprimas;
- interkurentiniai reiškiniai, ypač dehidratacija, ūminė širdies dekomensacija, metabolinė acidozė, inkstų funkcijos pablogėjimas, staigus inkstų funkcijos pablogėjimas (pvz., infekcinės ligos), ląstelių irimas (pvz., ūminė galūnių išemija, rbdomiolizė, didelė trauma).

Reikia atidžiai sekti kalio kiekį tokių pacientų kraujo serume (žr. 4.5 skyrių).

### Senyvi pacientai

Senyviems pacientams amlodipino dozę didinti reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### Sorbitolis

Kiekvienoje tabletėje yra 168,64 mg sorbitolio (E 420).

### Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

#### Kiti veiksniai

Kaip ir gydymo kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais metu, pacientams, sergantiems išemine kardiomiopatija arba išemine širdies ir kraujagyslių liga, pernelyg didelis kraujospūdžio sumažėjimas gali lemti miokardo infarktą arba smegenų insultą.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Klinikinių tyrimų metu sąveikos tarp šio fiksuotų dozių derinio dviejų sudedamųjų veikliųjų medžiagų nepastebėta.

#### Sąveika, priklausoma nuo derinio

Sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta.

#### *Vaistiniai preparatai, kurių derinimą reikia apsvarstyti*

##### *Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai*

Kiti kartu vartojami antihipertenziniai vaistiniai preparatai gali stiprinti telmisartano / amlodipino kraujospūdį mažinantį poveikį.

##### *Vaistiniai preparatai, galintys mažinti kraujospūdį*

Remiantis farmakologinėmis savybėmis, galima tikėti, kad visų antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant šį vaistinį preparatą, hipotenzinį poveikį gali stiprinti šie vaistiniai preparatai: baklofenas, amifostinas, neuroleptikai arba antidepresantai. Be to, alkoholis gali sunkinti ortostatinę hipotenziją.

##### *Kortikosteroidai (sisteminio vartojimo būdo)*

Silpnėja antihipertenzinis poveikis.

#### Sąveika, priklausoma nuo telmisartano

#### *Preparatai, kurių kartu vartoti nerekomenduojama*

##### *Kalį organizme sulaikantys diuretikai, kalio papildai*

Angiotenzino II receptorių blokatoriai, pvz., telmisartanas, mažina diuretikų sukeltą kalio išsiskyrimą. Kalį organizme sulaikantys diuretikai, pvz., spironolaktonas, eplerenonas, triamterenas ar amiloridas, kalio papildai ar druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio, gali reikšmingai padidinti kalio kiekį kraujo serume. Jeigu minėtų vaistinių preparatų kartu vartoti būtina dėl dokumentuotos hipokalemijos, jais reikia gydyti atsargiai ir dažnai matuoti kalio kiekį kraujo serume.

##### *Litis*

Laikinas ličio koncentracijos padidėjimas kraujo serume ir toksinio poveikio sustiprėjimas buvo stebėti ličio vartojant kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių blokatoriais, įskaitant telmisartaną. Jeigu šiais vaistiniais preparatais kartu gydyti būtina, rekomenduojama atidžiai stebėti ličio kiekį kraujo serume.

#### *Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai, veikiantys renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą (RAAS)*

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio vaistinio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokavimas, kai vartojamas AKF inhibitoriaus, angiotenzino II receptorių blokatoriaus ir aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

### Vaistiniai preparatai, kurių kartu vartoti būtina atsargiai

#### *Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo*

NVPNU (pvz., uždegimą slopinančios acetilsalicilo rūgšties dozės, COX-2 inhibitoriai, neselektyvaus poveikio NVPNU) gali silpninti angiotenzino II receptorių blokatorių sukeltą antihipertenzinį poveikį. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (pvz., dehidratuotiems ligoniams arba senyviems žmonėms, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi), angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais ciklooksigenazę, gali lemti tolesnę inkstų funkcijos silpnėjimą, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo, kuris paprastai būna laikinas, pasireiškimą. Vadinasi, šiais vaistiniais preparatais kartu reikia gydyti atsargiai, ypač senyvus žmones. Tokiems pacientams būtina tinkama hidratacija, o kompleksinio gydymo pradžioje ir periodiškai tolesnio gydymo metu reikia sekti jų inkstų funkciją.

#### *Ramiprilis*

Vieno tyrimo metu telmisartano vartojimas kartu su ramipriliumi lėmė ramiprilio ir ramiprilato AUC<sub>0-24</sub> ir C<sub>max</sub> padidėjimą net iki 2,5 karto. Klinikinė šio pokyčio reikšmė nežinoma.

### Vaistiniai preparatai, kurių derinimą reikia apsvarstyti

#### *Digoksinas*

Gydant telmisartano ir digoksino deriniu, padidėjo digoksino didžiausios (49 %) ir mažiausios (20 %) koncentracijos kraujo plazmoje mediana. Pradėjus, koregavus bei nutraukus gydymą telmisartanu, reikia matuoti digoksino kiekį kraujyje, kad jį būtų galima palaikyti terapinės koncentracijos ribose.

### Sąveika, priklausoma nuo amlodipino

### Vaistiniai preparatai, kurių kartu vartoti būtina atsargiai

#### *CYP3A4 inhibitoriai*

Amlodipino vartojant kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės vaistiniais preparatais nuo grybelinės infekcijos, makrolidais, pvz., eritromicinu arba klaritromicinu, verapamiliumi arba diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija ir taip pat hipotenzijos rizika. Kliniškai šie farmakokinetikos (FK) skirtumai gali būti ryškesni senyviems žmonėms, todėl gali reikėti stebėti klinikinę būklę ir koreguoti dozę.

#### *CYP3A4 induktoriai*

Kartu su vaistiniu preparatu vartojant žinomų CYP3A4 induktorių, amlodipino koncentracija kraujo plazmoje gali kisti. Todėl kartu vartojant šių vaistinių preparatų ir po jų pavartojimo reikia stebėti kraujospūdį ir įvertinti dozės koregavimo poreikį, ypač jeigu kartu vartojama stiprių CYP3A4 induktorių (pvz., rifampicino ar paprastosios jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatų).

#### *Dantrolenas (infuzija)*

Gyvūnams skyrus verapamilio ir į veną leidžiamo dantroleno stebėtas mirtinas skilvelių virpėjimas ir kardiovaskulinis kolapsas, susiję su hiperkalemija. Dėl hiperkalemijos rizikos kalcio kanalų blokatorių, pvz., amlodipino, rekomenduojama vengti skirti pacientams, kurie turi polinkį piktybinei hipertermijai arba gydant piktybinę hipertermiją.

#### *Greipfrutai ir jų sultys*

Twynsta vartoti su greipfrutais ar jų sultimis nerekomenduojama, kadangi kai kurių pacientų organizme gali padidėti Twynsta veikliųjų medžiagų biologinis prieinamumas ir dėl to sustiprėti kraujospūdį mažinantis poveikis.

### Vaistiniai preparatai, kurių derinimą reikia apsvarstyti

#### *Takrolimuzas*

Kartu su amlodipinu vartojant takrolimuzo, kyla rizika padidėti takrolimuzo kiekiui kraujyje, tačiau

farmakokinetinis šios sąveikos mechanizmas neviseškai suprantamas. Kad būtų išvengta toksinio takrolimuzo poveikio, skiriant amlodipiną takrolimuzo vartojantiems pacientams būtina matuoti takrolimuzo kiekį kraujyje, prireikus – keisti takrolimuzo dozę.

#### *Ciklosporinas*

Ciklosporino ir amlodipino sąveikos tyrimų su sveikais savanoriais ar kitokia populiacija, išskyrus pacientus, kuriems persodintas inkstas, neatlikta. Pastariesiems pacientams nustatytas įvairus mažiausios ciklosporino koncentracijos padidėjimas (vidutiniškai nuo 0 % iki 40 %) kraujyje. Amlodipino vartojantiems pacientams, kuriems persodintas inkstas, reikia matuoti ciklosporino kiekį kraujyje, prireikus – mažinti ciklosporino dozę.

#### *Rapamicino mechanistinio taikinio (mTOR) inhibitoriai*

mTOR inhibitoriai, pvz., sirolimuzas, temsirolimuzas ir everolimuzas, yra CYP3A substratai. Amlodipinas yra silpnas CYP3A inhibitorius. Vartojamas kartu su mTOR inhibitoriais amlodipinas gali padidinti mTOR inhibitorių ekspoziciją.

#### *Simvastatinas*

Daugkartinių 10 mg amlodipino dozių vartojimas kartu su 80 mg simvastatino doze lėmė simvastatino ekspozicijos padidėjimą iki 77 %, palyginti su ekspozicija vartojant vien simvastatino. Taigi amlodipino vartojantiems pacientams simvastatino paros dozę reikia apriboti iki 20 mg.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Duomenų apie telmisartano / amlodipino vartojimą nėštumo metu yra mažai. Toksinio telmisartano / amlodipino poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta.

#### *Telmisartanas*

Pirmuoju nėštumo trimestru angiotenzino II receptorių blokatorių vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais angiotenzino II receptorių blokatorių vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Su gyvūnais atlikti telmisartano tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių teratogeninio poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Nors kontrolinių epidemiologinių tyrimų duomenų apie angiotenzino II receptorių blokatorių keliamą riziką nėra, tačiau ji gali būti tokia pati, kaip ir gydymo kitais šios klasės vaistiniais preparatais metu. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzino II receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu iširtas. Nustačius nėštumą, angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami angiotenzino II receptorių blokatoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo angiotenzino II receptorių blokatorių, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę. Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo angiotenzino II receptorių blokatorių, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

#### *Amlodipinas*

Amlodipino saugumas moterų nėštumo laikotarpiu neištirtas.



Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė didelių dozių toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

#### Žindymas

Amlodipinas išsiskiria į motinos pieną. Apskaičiuota motinos suvartotos dozės dalis, kurią gauna kūdikis, atitinka 3-7 % intervalą tarp kvartilų, o maksimalią dozę sudaro 15 %. Amlodipino poveikis kūdikiams nežinomas.

Kadangi nėra informacijos apie telmisartano vartojimą žindymo metu, telmisartanas / amlodipinas yra nerekomenduojamas ir alternatyvus gydymas vaistiniu preparatu, geriau iširtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius ir prieš laiką gimusius kūdikius.

#### Vaisingumas

Kontroliuojamų klinikinių fiksuotų dozių derinio arba atskirai vartojamų jo veikliųjų medžiagų tyrimų duomenų nėra.

Atskirų toksinio telmisartano ir amlodipino derinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta.

Ikiklinikinių tyrimų metu telmisartano poveikio patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta.

Pranešta, kad tam tikriems pacientams, vartojusiems kalcio kanalų blokatorių, atsirado laikinų biocheminių spermatozoidų galvutės pokyčių. Galimo amlodipino poveikio vaisingumui nustatyti nepakanka klinikinių duomenų. Atlikto vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Twynsta gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Pacientą reikia informuoti, kad gydymo metu gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip sinkopė, somnolencija, galvos svaigimas arba galvos sukimasis (žr. 4.8 skyrių). Taigi pacientams reikia patarti būti atsargiems vairuojant automobilį ar valdant mechanizmus. Jeigu minėtų reakcijų atsiranda, pacientas turi vengti galimai pavojingo darbo, pvz., vairavimo ar mechanizmų valdymo.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra galvos svaigimas ir periferinė edema. Retai (mažiau negu 1 atvejis 1 000 pacientų) galima sunki sinkopė.

Nepageidaujamos reakcijos, anksčiau nustatytos kiekvienai iš veikliųjų medžiagų (telmisartanui arba amlodipinui), gali būti ir Twynsta galimos nepageidaujamos reakcijos, net tuo atveju, jeigu klinikinių tyrimų metu arba vaistinį preparatą pateikus į rinką, jų nebuvo pastebėta.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Twynsta saugumas ir toleravimas buvo nustatyti penkiais kontroliuojamais klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 3 500 pacientų, iš kurių daugiau negu 2 500 buvo gydomi telmisartano ir amlodipino deriniu.

Nepageidaujamos reakcijos buvo suklasifikuotos pagal dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartanas</b>	<b>Amlodipinas</b>
<b><i>Infekcijos ir infestacijos</i></b>			
Nedažnas		Viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga, įskaitant faringitą ir sinusitą, šlapimo takų infekcinė liga, įskaitant cistitą	
Retas	Cistitas	Sepsis, įskaitant mirtiną <sup>1</sup>	
<b><i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i></b>			
Nedažnas		Anemija	
Retas		Trombocitopenija, eozinofilija	
Labai retas			Leukocitopenija, trombocitopenija
<b><i>Imuninės sistemos sutrikimai</i></b>			
Retas		Padidėjęs jautrumas, anafilaksinė reakcija	
Labai retas			Padidėjęs jautrumas
<b><i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i></b>			
Nedažnas		Hiperkalemija	
Retas		Hipoglikemija (cukriniu diabetu sergantiems pacientams)	
Labai retas			Hiperglikemija
<b><i>Psichikos sutrikimai</i></b>			
Nedažnas			Nuotaikos pokytis
Retas	Depresija, nerimas, nemiga		Sumišimas
<b><i>Nervų sistemos sutrikimai</i></b>			
Dažnas	Galvos svaigimas		
Nedažnas	Somnolencija, migrena, galvos skausmas, parestzija		
Retas	Sinkopė, periferinė neuropatija,		

	hipestezija, disgeuzija, tremoras		
Labai retas			Ekstrapiramidinis sindromas, hipertonija
<b><i>Akių sutrikimai</i></b>			
Dažnas			Regos sutrikimas (įskaitant diplopiją)
Nedažnas			Regos pažeidimas
Retas		Regos sutrikimas	
<b><i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Galvos sukimasis ( <i>vertigo</i> )		Ūžesys
<b><i>Širdies sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Bradikardija, palpitacija		
Retas		Tachikardija	
Labai retas			Miokardo infarktas, aritmija, skilvelinė tachikardija, prieširdžių virpėjimas
<b><i>Kraujagyslių sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Hipotenzija, ortostatinė hipotenzija, paraudimas		
Labai retas			Kraujagyslių uždegimas
<b><i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Kosulys	Dusulys	Dusulys, rinitas
Labai retas	Intersticinė plaučių liga <sup>3</sup>		
<b><i>Virškinimo trakto sutrikimai</i></b>			
Dažnas			Pakitusi žarnų motorika (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą)
Nedažnas	Pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas	Dujų kaupimasis virškinimo trakte	
Retas	Vėmimas, dantenu hipertrofija, dispepsija, burnos džiūvimas	Nemalonus pojūtis skrandyje	

Labai retas			Pankreatitas, gastritas
<b><i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i></b>			
Retas		Sutrikusi kepenų funkcija, kepenų pažeidimas <sup>2</sup>	
Labai retas			Hepatitis, gelta, kepenų fermentų kiekio padidėjimas (dažniausiai susijęs su tulžies staze)
<b><i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Niežėjimas	Hiperhidrozė	Alopecija, purpura, odos spalvos pokytis, hiperhidrozė
Retas	Egzema, eritema, išbėrimas	Angioedema (mirtina), vaistų sukeltas išbėrimas, toksinis odos išbėrimas, dilgėlinė	
Labai retas			Angioedema, daugiaformė eritema, dilgėlinė, eksfoliacinis dermatitas, Stevens-Johnson sindromas, jautrumo šviesai padidėjimas
Dažnis nežinomas			Toksinė epidermio nekrolizė
<b><i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i></b>			
Dažnas			Kulkšnių patinimas
Nedažnas	Artralgija, raumenų spazmai (kojų mėšlungis), mialgija		
Retas	Nugaros skausmas, galūnių skausmas (kojų skausmas)	Sausgyslių skausmas (simptomai, panašūs į tendinito)	
<b><i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i></b>			
Nedažnas		Inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą	Skausmingas šlapinimasis, poliakiurija
Retas	Nikturija		

<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>			
Nedažnas	Erekcijos disfunkcija		Ginekomastija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>			
Dažnas	Periferinė edema		
Nedažnas	Astenija, krūtinės skausmas, nuovargis, edema		Skausmas
Retas	Negalavimas	Į gripą panaši liga	
<i>Tyrimai</i>			
Nedažnas	Kepenų fermentų kiekio padidėjimas	Kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje	Kūno svorio padidėjimas, kūno svorio sumažėjimas
Retas	Šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje	Kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje, hemoglobino kiekio sumažėjimas	

<sup>1</sup> Reiškinyms gali būti atsitiktinis arba susijęs su šiuo metu nežinomu mechanizmu

<sup>2</sup> Telmisartanu gydant po to, kai jis pateko į rinką, dauguma sutrikusios kepenų funkcijos / kepenų pažeidimo atvejų pasitaikė pacientams japonams. Japonai yra labiau linkę į šias nepageidaujamas reakcijas.

<sup>3</sup> Intersticinės plaučių ligos (daugiausia intersticinės pneumonijos ir eozinofilinės pneumonijos) atvejai buvo pranešti remiantis gydymo telmisartanu patirtimi, vaistiniam preparatui patekus į rinką

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema\*.

## 4.9 Perdozavimas

### Simptomai

Tikėtina, kad perdozavimo požymiai ir simptomai atitiks perdėtą farmakologinį poveikį. Svarbiausi tikėtini telmisartano perdozavimo simptomai yra hipotenzija ir tachikardija. Buvo ir bradikardijos, galvos svaigimo, kreatinino kiekio padidėjimo kraujo serume bei ūminio inkstų nepakankamumo atvejų.

Amlodipino perdozavimas gali lemti perdėtą periferinių kraujagyslių išsiplėtimą, galbūt ir refleksinę tachikardiją. Buvo ženklios ir tikriausiai ilgalaikės sisteminės hipotenzijos, net šoko, įskaitant mirtiną, atvejų.

### Gydymas

Pacientą reikia atidžiai stebėti. Gydymas – simptominis ir palaikomasis. Gydymas priklauso nuo laiko, praėjusio po prarijimo, ir simptomų sunkumo. Rekomenduojamos priemonės yra vėmimo sukėlimas ir (arba) skrandžio plovimas. Gali būti naudinga duoti gerti aktyvintosios anglies tiek perdozavus telmisartano, tiek amlodipino.

Reikia dažnai matuoti elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume. Jeigu pasireiškia hipotenzija, pacientą reikia paguldyti ant nugaros, pakelti aukščiau galūnes ir nedelsiant pradėti gydyti druskų ir skysčių kiekį papildančiais preparatais. Reikia pradėti taikyti palaikomąjį gydymą.

Naikinant kalcio kanalų blokados sukeltą poveikį, gali būti naudinga į veną leisti kalcio gliukonato tirpalo.

Tam tikrais atvejais gali būti naudinga išplauti skrandį. Sveikiems savanoriams skyrus aktyvintosios anglies ne vėliau kaip per 2 valandas po 10 mg amlodipino suvartojimo, nustatytas amlodipino absorbcijos greičio sumažėjimas.

Hemodialize telmisartanas ir amlodipinas iš organizmo nepašalinami.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB) ir kalcio kanalų blokatoriai, ATC kodas – C09DB04.

Twynsta sudėtyje yra dviejų antihipertenzinių sudedamųjų veiklių medžiagų, papildančių viena kitos veikimo mechanizmą kontroliuojant pirmine hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdį, tai angiotenzino II receptorių blokatorius telmisartanas ir dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatorius amlodipinas.

Kartu vartojamos šios medžiagos sukelia adityvų antihipertenzinį poveikį: kraujospūdį mažina stipriau, negu kiekviena jų atskirai vartojama.

Kartą per parą vartojamas Twynsta veiksmingai ir pastoviai kraujospūdį mažina 24 valandas tarp terapinių dozių ribų.

#### Telmisartanas

Telmisartanas yra geriamasis specifinio poveikio angiotenzino II receptorių blokatorius. Telmisartanas labai dideliu afinitetu išstumia angiotenziną II iš prisijungimo prie AT<sub>1</sub> potipio receptorių vietų. Nuo šių receptorių dirginimo priklauso žinomas angiotenzino II poveikis. Dalinis agonistinis poveikis AT<sub>1</sub> receptoriams telmisartanui nebūdingas. Prie AT<sub>1</sub> receptorių telmisartanas prisijungia selektyviai ir ilgam. Kitos rūšies receptorių, įskaitant AT<sub>2</sub> bei kitokius mažiau apibūdintus angiotenzino receptorių, telmisartanas neveikia. Kokia minėtų receptorių funkcija ir koks galimas poveikis, jeigu juos per daug stimuliuoja angiotenzinas II (jo kiekis veikiant telmisartanui padidėja), nežinoma. Telmisartanas mažina aldosterono koncentraciją kraujo plazmoje. Žmogaus kraujo plazmoje esančio renino aktyvumo telmisartanas neslopina, jonų srovės kanalų neblokuoja. Kadangi angiotenziną konvertuojančio fermento (kininazės II), kuris ardo ir bradikininą, telmisartanas neslopina, todėl bradikinino sukeltamų nepageidaujamų reakcijų neturėtų stiprinti.

Žmogui 80 mg telmisartano dozė beveik visiškai užslopina angiotenzino II sukeltą kraujospūdžio padidėjimą. Slopinamasis poveikis išsilaiko ilgiau negu 24 val., o išmatuojamas būna net 48 val.

Išgėrus pirmą telmisartano dozę, antihipertenzinis poveikis palaipsniui tampa akivaizdus per 3 val. Daugiausiai kraujospūdis sumažėja paprastai po 4-8 gydymo savaitių. Preparato vartojant ilgai, jo poveikis išlieka.

Ambulatoriniais kraujospūdžio matavimais nustatyta, jog vienkartinės dozės antihipertenzinis poveikis visuomet išlieka ilgiau negu 24 val., įskaitant paskutines 4 val. prieš kitos dozės vartojimą. Tai patvirtina ir placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai: išgėrus tiek 40 mg, tiek 80 mg telmisartano dozę, mažiausia koncentracija kraujo plazmoje pastoviai buvo didesnė negu 80 % didžiausios. Laikas, per kurį sistolinis kraujospūdis padidėja iki tokio, koks buvo prieš preparato vartojimą, turi akivaizdžią tendenciją priklausyti nuo dozės dydžio. Apie diastolinio kraujospūdžio didėjimo priklausomumą duomenys yra priešaringi.

Hipertenzija sergantiems pacientams telmisartanas mažina ir sistolinį, ir diastolinį kraujospūdį, tačiau pulso dažnio nekeičia. Ar vaistinio preparato sukeltas diurezinis ir natrių iš organizmo išskiriantis poveikis daro įtaką jo sukeltamam hipotenziniam poveikiui, dar nenustatyta. Telmisartano antihipertenzinis veiksmingumas yra panašus į kitoms antihipertenzinių vaistinių preparatų grupėms priklausančių medžiagų veiksmingumą. Tai nustatyta klinikiniais tyrimais, kurių metu vaistinio preparato poveikis lygintas su amlodipino, atenololio, enalaprilio, hidrochlorotiazido bei lizinoprilio.

Telmisartano vartojimą nutraukus staigiai, kraujospūdis palaipsniui per kelias paras tampa toks, koks buvo prieš gydymą, atsigauančioji hipertenzija nepasireiškia.

Klinikinių tyrimų metu telmisartano vartojantems pacientams sausas kosulys pasireiškė reikšmingai rečiau negu vartojantiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (minėtų vaistinių preparatų poveikis lygintas tiesiogiai).

Dviem dideliais atsitiktinių imčių, kontroliuojamais tyrimais ONTARGET (angl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ir VA NEPHRON-D (angl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) buvo iširtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų taikinių pažeida.

VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų išėjimui ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams. Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) tyrimu buvo siekiama iširti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujimų išėjimų rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o susiję nepageidaujiami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujiami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

### Amlodipinas

Amlodipinas yra dihidropiridinų grupės kalcio jonų judėjimo į ląstelės vidų inhibitorius (ilgai veikiančių kanalų blokatorius arba kalcio jonų antagonistas). Jis slopina kalcio jonų patekimą per membraną į širdies ir lygiųjų kraujagyslių raumenų ląsteles. Antihipertenzinis amlodipino poveikis pasireiškia dėl tiesioginio kraujagyslių lygiųjų raumenų atpalaiduojančio poveikio, kuris lemia periferinių kraujagyslių pasipriešinimo ir kraujospūdžio mažėjimą. Bandomųjų tyrimų duomenys rodo, kad amlodipinas prisijungia prie dihidropiridinų ir nedihidropiridinų jungimosi vietų. Amlodipinas yra santykinai selektyviai kraujagysles veikiantis preparatas. Kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles jis veikia stipriau negu širdies raumens ląsteles.

Hipertenzija sergantiems pacientams kartą per parą vartojamas amlodipinas kraujospūdį tiek gulint, tiek stovint kliniškai reikšmingai mažina 24 valandas. Staigios hipotenzijos amlodipinas nesukelia, kadangi pradeda veikti lėtai.

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, terapinės amlodipino dozės mažina inkstų kraujagyslių pasipriešinimą, didina glomerulų filtracijos greitį ir efektyvią plazmos tėkmę inkstuose, nekeisdamos filtruojamos frakcijos ar nesukeldamos proteinurijos.

Amlodipino vartojimas nesiejamas su nepageidaujimu poveikiu medžiagų apykaitai ar kraujo plazmos lipidų kiekiu pokyčiais. Vaistinis preparatas tinka pacientams, sergantiems astma, cukriniu diabetu bei podagra.

Vartojimas širdies nepakankamumu sergantiems pacientams

Hemodinamikos tyrimai ir kontroliuojami klinikiniai fizinio krūvio toleravimo tyrimai su pacientais, sergančiais II-IV klasės (pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, parodė, kad amlodipinas

klinikinės būklės nesunkina, atsižvelgiant į fizinio krūvio toleravimą, kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakciją ir klinikinius simptomus.

Placebu kontroliuojamo tyrimo (PRAISE), skirto įvertinti poveikį pacientams, sergantiems III-IV klasės (pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, vartojantiems digoksino, diuretikų ir AKF inhibitorių, duomenys rodo, kad amlodipinas nedidino širdies nepakankamumu sergančių pacientų mirštamumo ar mirštamumo kartu su sergamumu rizikos.

Stebimojo ilgalaikio placebo kontroliuojamo amlodipino tyrimo (PRAISE-2) metu nustatyta, kad amlodipinas neveikė pastovias AKF inhibitorių, rusmenės glikozidų ir diuretikų dozes vartojančių pacientų, sergančių III ar IV klasės (pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, kuriems nebuvo klinikinių išeminės širdies ligos simptomų ar objektyvių duomenų, rodančių išeminę širdies ligą, bendro kardiovaskulinio mirštamumo dažnio. Šios populiacijos pacientams amlodipino vartojimas buvo susijęs su plaučių edemos padažnėjimu.

#### Telmisartanas / amlodipinas

8 savaičių daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo, paralelinių grupių faktorialaus tyrimo, kuriame dalyvavo 1 461 pacientas, sergantis lengva, vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija (vidutinis diastolinis kraujospūdis [DKS] sėdint  $\geq 95$ , bet  $\leq 119$  mm Hg), metu gydymas kiekvienos dozės Twynsta deriniu, palyginti su atitinkamos kiekvienos veikliosios medžiagos monoterapija, lėmė reikšmingai didesnę diastolinio ir sistolinio kraujospūdžio sumažėjimą ir didesnę kontrolės dažnį.

Visos terapinės Twynsta dozės sukėlė nuo dozės dydžio priklausomą sistolinio / diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą: -21,8/-16,5 mm Hg (gydant 40 mg/5 mg doze), -22,1/-18,2 mm Hg (gydant 80 mg/5 mg doze), -24,7/-20,2 mm Hg (gydant 40 mg/10 mg doze) ir -26,4/-20,1 mm Hg (gydant 80 mg/10 mg doze). Diastolinis kraujospūdis sumažėjo iki  $< 90$  mm Hg atitinkamai 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % ir 85,3 % pacientų. Reikšmės pakoreguotos pagal pradinę reikšmę ir šalį.

Antihipertenzinis poveikis didžiąja dalimi buvo pasiektas per 2 savaites nuo gydymo pradžios. Iš 1 050 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija (DKS  $\geq 100$  mm Hg), pogrupio 32,7-51,8 % pakankamai reagavo į monoterapiją tiek telmisartanu, tiek amlodipinu. Gydymo deriniu, kuriame yra 5 mg amlodipino, sukeltas vidutinis sistolinio / diastolinio kraujospūdžio pokytis (gydant 40 mg/5 mg doze: -22,2/-17,2 mm Hg, gydant 80 mg/5 mg doze: -22,5/-19,1 mm Hg,) buvo panašus arba didesnis už sukeltą 10 mg amlodipino dozės (-21/-17,6 mm Hg) bei susijęs su reikšmingai mažesniu edemos dažniu (gydant 40 mg/5 mg doze: 1,4 %, gydant 80 mg/5 mg doze: 0,5 %, gydant 10 mg amlodipino doze: 17,6 %).

Automatinis ambulatorinis kraujospūdžio matavimas 562 pacientų pogrupyje patvirtino klinikoje stebėtą pastovų sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą visu 24 val. dozavimo laikotarpiu.

Tolesnio daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, aktyviai kontroliuojamo, paralelinių grupių tyrimo metu iš viso 1 097 lengva, vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija sergantys pacientai, kurių kraujospūdžio tinkamai nekontroliavo 5 mg amlodipino dozė, buvo gydyti Twynsta (40 mg/5 mg arba 80 mg/5 mg) arba vien amlodipinu (5 mg arba 10 mg doze). Po 8 gydymo savaičių gydymas tiek vienu, tiek kitu deriniu buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už monoterapiją tiek viena, tiek kita amlodipino doze, atsižvelgiant į sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą (gydant 40 mg/5 mg doze: -13,6/-9,4 mm Hg, gydant 80 mg/5 mg doze: -15/-10,6 mm Hg, palyginti su -6,2/-5,7 mm Hg, gydant 5 mg amlodipino doze, ir -11,1/-8 mm Hg, gydant 10 mg amlodipino doze), ir didesnis buvo diastolinio kraujospūdžio kontrolės dažnis, palyginti su atitinkama monoterapija (56,7 % ir 63,8 %, gydant atitinkamai 40 mg/5 mg ir 80 mg/5 mg doze, palyginti su 42 % ir 56,7 %, gydant atitinkamai 5 mg ir 10 mg amlodipino doze). Gydymo 40 mg/5 mg ar 80 mg/5 ml doze metu edemos dažnis buvo reikšmingai mažesnis negu gydymo 10 mg amlodipino doze metu (atitinkamai 4,4 % ir 24,9 %).



Kito daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, aktyviai kontroliuojamo, paralelinių grupių tyrimo metu 947 lengva, vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija sergantys pacientai, kurių kraujospūdžio tinkamai nekontroliavo 10 mg amlodipino dozė, buvo gydyti Twynsta (40 mg/10 mg arba 80 mg/10 mg) arba vien amlodipinu (10 mg doze). Po 8 gydymo savaičių gydymas tiek vienu, tiek kitu deriniu buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už monoterapiją amlodipinu, atsižvelgiant į sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą (-11,1/-9,2 mm Hg, gydant 40 mg/10 mg doze, ir -11,3/-9,3 mm Hg, gydant 80 mg/10 mg doze, palyginti su -7,4/-6,5 mm Hg, gydant 10 mg amlodipino doze), ir didesnis buvo diastolinio kraujospūdžio sunormalizavimo dažnis, palyginti su monoterapija (63,7 % ir 66,5 %, gydant atitinkamai 40 mg/10 mg ir 80 mg/10 mg doze, palyginti su 51,1 %, gydant 10 mg amlodipino doze).

Dviejų atitinkamų atvirų, ilgalaikių, stebimųjų tyrimų, atliekamų tolesnius 6 mėn., metu Twynsta poveikis išsilaiškė visu tiriamuoju laikotarpiu. Be to, buvo įrodyta, kad pacientams, kuriems Twynsta 40 mg/10 mg kraujospūdį kontroliavo nepakankamai, pradėjusiems vartoti Twynsta 80 mg/10 mg, kraujospūdis mažėjo daugiau.

Klinikinių tyrimų programos metu bendras nepageidaujamų Twynsta reakcijų dažnis buvo mažas: jų atsirado tik 12,7 % gydomų pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo periferinė edema ir galvos svaigimas (žr. ir 4.8 skyrių). Stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko tas, kurios tikėtinos atsižvelgiant į sudedamųjų veikliųjų medžiagų, t. y. telmisartano ir amlodipino, saugumo duomenis. Naujų ar sunkesnių nepageidaujamų reakcijų nestebėta. Twynsta gydomiems pacientams su edema susijusių reiškinių (periferinės edemos, generalizuotos edemos ir edemos) dažnis pastoviai buvo mažesnis negu pacientams, vartojantiems 10 mg amlodipino dozę. Faktorialaus tyrimo metu Twynsta 40 mg/5 mg arba 80 mg/5 mg gydytiems pacientams edemos dažnis buvo 1,3 %, gydytiems Twynsta 40 mg/10 mg arba 80 mg/10 mg – 8,8 %, gydytiems 10 mg amlodipino doze – 18,4 %. Pacientams, kuriems 5 mg amlodipino dozė kraujospūdžio nekontroliavo, gydymo Twynsta 40 mg/5 mg arba 80 mg/5 mg metu edemos dažnis buvo 4,4 %, gydymo 10 mg amlodipino doze metu – 24,9 %.

Antihipertenzinis Twynsta poveikis buvo panašus nepriklausomai nuo amžiaus ir lyties ir panašus cukriniu diabetu sergantiems ar nesergantiems pacientams.

Kitokios populiacijos pacientams, išskyrus sergančius hipertenzija, Twynsta poveikis netirtas. Telmisartanas buvo tirtas didelės apimties pasekmių tyrimo metu, kuriame dalyvavo 25 620 didelės širdies ir kraujagyslių ligų rizikos pacientų (ONTARGET). Amlodipino poveikis tirtas pacientams, sergantiems lėtine stabilia krūtinės angina, spazminės kilmės krūtinės angina bei angiografija patvirtinta širdies vainikinių arterijų liga.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Twynsta tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis hipertenzijos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Fiksuotų dozių derinio farmakokinetika

Twynsta absorbcijos greitis ir apimtis yra ekvivalentiškai atskirai vartojamų telmisartano ir amlodipino tablečių biologiniam prieinamumui.

### Absorbcija

Telmisartanas absorbuojamas greitai, tačiau absorbuojamas kiekis varijuoja. Vidutinis absoliutus telmisartano biologinis prieinamumas yra maždaug 50 %. Su maistu pavartoto telmisartano plotas po koncentracijos kraujo plazmoje priklausomai nuo laiko kreivė ( $AUC_{0-\infty}$ ) sumažėja įvairiai nuo maždaug 6 %, vartojant 40 mg dozę, iki maždaug 19 %, vartojant 160 mg dozę. Praėjus 3 val. po telmisartano pavartojimo, koncentracija kraujo plazmoje būna vienoda ir tuo atveju, kai jo geriama valgio metu, ir tuo atveju, kai geriama nevalgius.

Vartojant terapinę amlodipino dozę, amlodipinas absorbuojamas gerai, didžiausia koncentracija kraujyje stebima po 6-12 val. Apskaičiuotas absoliutus biologinis prieinamumas yra 64-80 %. Kartu pavartotas maistas biologinio amlodipino prieinamumo nekeičia.

#### Pasiskirstymas

Didžioji dalis (> 99,5 %) telmisartano prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, daugiausia alfa-1 rūgščiojo glikoproteino. Vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai ( $V_{dss}$ ), yra maždaug 500 l.

Amlodipino pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. Tyrimai *in vitro* rodo, kad hipertenzija sergančių pacientų organizme maždaug 97,5 % cirkuliuojančio amlodipino prisijungia prie kraujo plazmos baltymų.

#### Biotransformacija

Telmisartanas metabolizuojamas konjugacijos būdu į pirminio junginio gliukuronidus. Konjugatai farmakologiniu aktyvumu nepasižymi.

Amlodipinas kepenyse ekstensyviai (maždaug 90 %) metabolizuojamas į neaktyvius metabolitus.

#### Eliminacija

Organizme telmisartano farmakokinetinis skilimas yra biekspontinis, galutinės pusinės eliminacijos laikas yra > 20 val. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) ir, šiek tiek mažiau, plotas po koncentracijos kraujo plazmoje priklausomai nuo laiko kreivė (AUC) didėja neproporcingai dozės dydžiui. Vartojant rekomenduojamą dozę, kliniškai reikšmingo telmisartano kaupimosi organizme nepastebėta. Vaistinio preparato koncentracija moterų kraujo plazmoje buvo didesnė negu vyrų, bet tai veiksmingumui įtakos neturėjo.

Tiek išgertas, tiek į veną suleistas telmisartanas iš organizmo eliminuojamas beveik vien tik su išmatomis, daugiausiai nepakitusio junginio pavidalu. Pro inkstus bendrai išsiskiria < 1 % dozės. Palyginti su kepenų kraujotaka (apie 1 500 ml/min.), bendras telmisartano klirensas kraujo plazmoje ( $Cl_{tot}$ ) yra didelis (maždaug 1 000 ml/min.).

Amlodipino eliminacija iš kraujo plazmos yra dvifazė, galutinės pusinės eliminacijos laikas, vartojant vieną kartą per parą, yra maždaug 30-50 val. Pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi po 7-8 nepertraukiamo vartojimo parų. Su šlapimu išsiskiria 10 % nepakitusio amlodipino ir 60 % jo metabolitų.

#### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Manoma, kad dėl nedidelio telmisartano AUC sumažėjimo vaistinio preparato terapinis veiksmingumas neturėtų mažėti. Koncentracijos kraujo plazmoje priklausomybė nuo dozės dydžio nėra tiesinė. Vartojant didesnes nei 40 mg dozes,  $C_{max}$  ir, kiek mažiau, AUC didėja neproporcingai dozės dydžiui.

Amlodipino farmakokinetika yra tiesinė.

#### Vaikų populiacija (jaunesni kaip 18 metų)

Apie farmakokinetiką vaikų ir paauglių organizme duomenų nėra.

#### Lytis

Nustatyta, kad telmisartano koncentracija kraujo plazmoje skiriasi: moterų kraujo plazmoje  $C_{max}$  ir AUC yra atitinkamai maždaug 3 ir 2 kartus didesnės negu vyrų.

#### Senyvi žmonės

Jaunų ir senyvų pacientų organizme telmisartano farmakokinetika nesiskiria.

Senyvų ir jaunų žmonių organizme laikas, per kurį amlodipino koncentracija kraujo plazmoje tampa didžiausia, yra panašus. Senyvų pacientų organizme amlodipino klirensas yra linkęs mažėti ir lemti AUC padidėjimą bei pusinės eliminacijos laiko pailgėjimą.

#### Inkstų funkcijos sutrikimas

Pastebėta, jog pacientų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kraujo plazmoje telmisartano koncentracija padvigubėja, tačiau stebėta mažesnė koncentracija tų pacientų kraujo plazmoje, kuriems dėl inkstų nepakankamumo atliekamos dializės. Inkstų nepakankamumu sergančių pacientų organizme didelis kiekis telmisartano prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, todėl dialize jo pašalinti negalima. Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme telmisartano pusinės eliminacijos laikas nekinta. Amlodipino farmakokinetikos inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingai neveikia.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Farmakokinetikos tyrimais nustatyta, jog pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme absoliutus biologinis telmisartano prieinamumas padidėja iki beveik 100 %. Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme telmisartano pusinės eliminacijos laikas nekinta. Kepenų nepakankamumu sergančių pacientų organizme amlodipino klirensas yra mažesnis, todėl maždaug 40-60 % padidėja AUC.

### **5.3 Ikiiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Kadangi ikiiklinikiniais tyrimais nustatytas toksinis telmisartano ir amlodipino poveikis nesutampa, todėl nėra tikėtina, kad derinys sukels stipresnį toksiinį poveikį. Tai patvirtino 13 savaičių trukmės poūmio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis rezultatai, joms skiriant 3,2/0,8 mg/kg kūno svorio, 10/2,5 mg/kg kūno svorio arba 40/10 mg/kg kūno svorio telmisartano ir amlodipino dozes. Turimi ikiiklinikiniai šio fiksuotų dozių derinio veikliųjų medžiagų duomenys pateikti toliau.

#### Telmisartanas

Ikiiklinikinių saugumo tyrimų metu gyvūnams, kurių kraujospūdis buvo normalus, telmisartano dozė, nuo kurios preparato ekspozicija gyvūnų organizme buvo panaši kaip terapinę dozę vartojančių žmonių organizme, sumažėjo raudonųjų ląstelių parametru (eritrocitų, hemoglobino, hematokrito) vertės, pakito inkstų hemodinamikos rodikliai (kraujyje padidėjo šlapalo azoto ir kreatinino kiekis), padidėjo kalio kiekis kraujo serume. Šunims nustatytas inkstų kanalėlių išsiplėtimas ir atrofija. Be to, žiurkėms ir šunims atsirado skrandžio gleivinės pažeidimų: erozijų, opų arba uždegimų. Šis nuo farmakologinio poveikio priklausomas nepageidaujamas poveikis yra žinomas iš ikiiklinikinių angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių bei angiotenzino II receptorių blokatorių tyrimų ir nuo jo buvo galima apsaugoti duodant gerti fiziologinio tirpalo. Abiejų rūšių gyvūnų kraujo plazmoje padidėjo renino aktyvumas, atsirado inkstų jukstaglomerulinių ląstelių hipertrofija (hiperplazija). Manoma, jog šis poveikis, kuris yra būdingas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių grupei bei kitiems angiotenzino II receptorių blokatoriams, klinikai nėra reikšmingas. Neabejotinų teratogeninio poveikio įrodymų negauta, tačiau toksinės telmisartano dozės darė poveikį postnataliniam jauniklių vystimuisi: mažino jų kūno svorį, uždelsė atsimerkimą. Tyrimų *in vitro* metu mutageninio ar reikšmingo klastogeninio aktyvumo nenustatyta. Žiurkėms ir pelėms kancerogeninio poveikio telmisartanas nesukėlė.

#### Amlodipinas

##### *Toksinis poveikis reprodukcijai*

Reprodukcijos tyrimuose su žiurkėmis ir pelėmis nustatytas vėlesnis vaikavimosi laikas, ilgesnė atsivedimo trukmė ir sumažėjęs jauniklių išgyvenamumas skiriant dozes, maždaug 50 kartų didesnes nei maksimali žmogui rekomenduojama dozė, apskaičiuota mg/kg.

##### *Neigiamas poveikis vaisingumui*

Žiurkėms duodant per burną amlodipino maleato paros dozę (patinams 64 paras prieš suporavimą, patelėms – 14 parų prieš suporavimą), ne didesnę kaip 10 mg/kg kūno svorio (apie 8 kartus\* didesnę

už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, t. y. 10 mg per parą, apskaičiuotą  $\text{mg}/\text{m}^2$ ), vaisingumui poveikio nepasireiškė.

Kitame tyrime su žiurkėmis, kuriame žiurkių patinams 30 parų skirta žmogaus dozei, apskaičiuotai  $\text{mg}/\text{kg}$ , lygiavertė amlodipino besilato dozė, nustatytas folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje sumažėjimas bei spermos tankio ir subrendusių spermatidų bei Sertoli ląstelių skaičiaus sumažėjimas.

#### *Kancerogenizės ir mutagenizės tyrimai*

Žiurkėms ir pelėms, kurioms amlodipino skirta kartu su maistu dvejus metus, kancerogeninio poveikio nenustatyta, kai vaistinio preparato koncentracija buvo apskaičiuota taip, kad atitiktų 0,5  $\text{mg}/\text{kg}$ , 1,25  $\text{mg}/\text{kg}$  ir 2,5  $\text{mg}/\text{kg}$  per parą dozes. Didžiausia dozė (pelėms – panaši į maksimalią rekomenduojamą klinikinę 10  $\text{mg}$  dozę, apskaičiuotą  $\text{mg}/\text{m}^2$ , žiurkėms – dvigubai\* už ją didesnė) buvo panaši į maksimalią toleruojamą dozę pelėms, tačiau ne žiurkėms.

Mutageniškumo tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio genų arba chromosomų lygyje neparodė.

\*Atsižvelgiant į 50 kg sveriantį pacientą

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas  
Briliantinis mėlynasis FCF (E 133)  
Juodasis geležies oksidas (E 172)  
Geltonasis geležies oksidas (E 172)  
Magnio stearatas  
Kukurūzų krakmolai  
Megliuminas  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Povidonas K 25  
Pregelifikuotas krakmolai (paruoštas iš kukurūzų krakmolo)  
Natrio hidroksidas  
Sorbitolis (E 420)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Iš lizdinės plokštelės tabletes reikia išimti tik prieš pat vartojimą.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Dėžutė, kurioje yra 14, 28, 56 ar 98 tabletės, supakuotos į aliuminio / aliuminio lizdines plokšteles (PA / aliuminio / PVC / aliuminio), arba dėžutė, kurioje yra 30 x 1 ar 90 x 1 tablečių, supakuotų į perforuotas dalomąsias aliuminio / aliuminio lizdines plokšteles (PA / aliuminio / PVC / aliuminio), ir sudėtinė pakuotė, kurioje yra 360 tablečių (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 90 x 1 tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2010 m. spalio 7 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. rugpjūčio 20 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Twynsta 40 mg/10 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg telmisartano (*telmisartanum*) ir 10 mg amlodipino (*amlodipinum*) (amlodipino besilato pavidalu).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas  
Kiekvienoje tabletėje yra 168,64 mg sorbitolio (E 420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Tabletės yra dvisluoksnės: vienas sluoksnis mėlynas, kitas – baltas, ovalios, maždaug 14 mm ilgio. Ant baltojo sluoksnio yra išgraviruotas vaistinio preparato kodas A2 ir kompanijos logotipas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų pirminės hipertenzijos gydymas.

#### Gydymo papildymas

Twynsta 40 mg/10 mg skirtas suaugusiesiems, kurių tinkamai kraujospūdžio kontrolei nepakanka vien 10 mg amlodipino dozės.

#### Pakeičiamasis gydymas

Suaugusiems pacientams jau vartojamas atskiras telmisartano ir amlodipino tabletes galima keisti Twynsta tabletėmis, kuriose yra tokios pačios šių medžiagų dozės.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Rekomenduojama šio vaistinio preparato dozė yra viena tabletė per parą.

Didžiausia rekomenduojama dozė yra viena 80 mg telmisartano / 10 mg amlodipino tabletė per parą. Šis vaistinis preparatas skirtas ilgalaikiam gydymui.

Amlodipino vartoti kartu su greipfrutais ar jų sultimis nerekomenduojama, kadangi kai kurių pacientų organizme gali padidėti biologinis amlodipino prieinamumas ir dėl to sustiprėti hipotenzinis poveikis (žr. 4.5 skyrių).

#### Gydymo papildymas

Twynsta 40 mg/10 mg galima skirti pacientams, kurių tinkamai kraujospūdžio kontrolei nepakanka vien 10 mg amlodipino dozės.

Prieš gydymą keičiant fiksuotų dozių deriniu, rekomenduojama atskirai nustatyti kiekvieno komponento (t. y. amlodipino ir telmisartano) dozę. Jeigu kliniškai tinka, monoterapiją galima tiesiogiai keisti fiksuotų dozių deriniu.

10 mg amlodipino doze gydomiems pacientams, kuriems pasireiškia bet kokia dozę ribojanti nepageidaujama reakcija, pvz., edema, gydymą galima keisti kartą per parą vartojama Twynsta 40 mg/5 mg doze, t. y. mažinti amlodipino dozę, nesilpninant bendro tikėtino antihipertenzinio poveikio.

#### Pakeičiamasis gydymas

Pacientams, kurie jau vartoja atskirų telmisartano ir amlodipino tablečių, vietoj jų galima skirti kartą per parą gerti po vieną Twynsta tabletę, kurioje yra tokios pačios šių medžiagų dozės.

#### Senyvi (> 65 metų) žmonės

Senyviems pacientams dozės keisti nebūtina. Apie labai senus pacientus informacijos yra mažai. Senyviems pacientams rekomenduojama skirti standartinę amlodipino dozę, tačiau didinti dozę reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie hemodializuojami, gydymo šiuo vaistiniu preparatu patirties yra mažai. Tokius pacientus telmisartanu / amlodipinu reikia gydyti atsargiai, kadangi dialize amlodipinas ir telmisartanas iš organizmo nepašalinami (žr. ir 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozavimo keisti nereikia.

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Twynsta negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių). Pacientus, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, telmisartanu / amlodipinu reikia gydyti atsargiai. Jiems telmisartano negalima vartoti daugiau negu 40 mg kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikų populiacija

Telmisartano / amlodipino saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Twynsta galima gerti valgio metu arba nevalgius. Tabletę patariama užgerti skysčiu.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms, dihidropiridino dariniams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Tulžies nutekėjimo obstrukcija ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Šokas (įskaitant kardiogeninį).
- Kraujo ištekėjimo iš kairiojo širdies skilvelio obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenozė).
- Su nestabilia hemodinamika susijęs širdies nepakankamumas po ūminio miokardo infarkto.

Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), telmisartano / amlodipino negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių blokatoriais negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzino II receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas

nėštumo metu iširtas. Nustačius nėštumą, angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Telmisartanas eliminuojamas daugiausiai su tulžimi. Tikėtina, kad pacientų, kuriems yra tulžies nutekėjimo obstrukcija arba kepenų nepakankamumas, organizme vaistinio preparato klirensas yra mažesnis.

Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos laikas ilgesnis, o AUC vertės didesnės; jiems dozės rekomendacijų nenustatyta. Todėl amlodipino vartojimą reikia pradėti nuo mažiausių rekomenduojamų dozių ir reikia gydyti atsargiai tiek skiriant pradiniam gydymui, tiek didinant dozę.

Vadinasi, tokius pacientus telmisartanu / amlodipinu reikia gydyti atsargiai.

#### Renovaskulinė hipertenzija

Renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą (RAAS) veikiančių preparatų vartojantiems pacientams, kurių abiejų inkstų arba vieno, jei tik vienas funkcionuoja, arterijos susiaurėjusios, yra didesnė sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo pasireiškimo rizika.

#### Sutrikusi inkstų funkcija, persodintas inkstas

Telmisartanu / amlodipinu gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama periodiškai tirti kalio ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pacientų, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo telmisartanu / amlodipinu patirties nėra. Dialize telmisartanas ir amlodipinas iš organizmo nepašalinami.

#### Intravaskulinė hipovolemija

Pacientams, kurių organizme trūksta skysčių ir (arba) natrio, pavyzdžiui, dėl gydymo didele diuretikų doze, druskos kiekio ribojimo dietoje, vėmimo ar viduriavimo, gali pasireikšti simptominė hipotenzija, ypač po pirmos dozės pavartojimo. Prieš pradėdant gydyti telmisartanu, minėtas būklės reikia koreguoti. Jeigu telmisartanas / amlodipinas sukelia hipotenziją, pacientą reikia paguldyti ant nugaros, prireikus į veną infuzuoti izotoninio natrio chlorido tirpalo. Kraujospūdį stabilizavus, gydymą galima tęsti.

#### Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokavimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl dvigubas RAAS blokavimas, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno darinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius) nerekomenduojamas. Vis dėlto, jei dvigubas RAAS blokavimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

#### Kitokios būklės, kurių metu stimuliuojama renino, angiotenzino ir aldosterono sistema

Pacientams, kurių kraujagyslių lygiųjų raumenų tonusas ir inkstų funkcija daugiausiai priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos tonuso (pvz., sergančiųjų sunkiu staziniu širdies nepakankamumu arba inkstų liga, įskaitant inksto arterijos susiaurėjimą), gydymas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais buvo susijęs su staigia hipotenzija, hiperazotemija, oligurija, retais atvejais – ūminiu inkstų nepakankamumu (žr. 4.8 skyrių).

#### Pirminis aldosteronizmas

Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, veikiančius per renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, paprastai nereaguoja, todėl telmisartanu jų gydyti nerekomenduojama.



### Aortos arba dviburės angos stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Kaip ir gydymo kitokiais kraujagysles plečiančiais vaistiniais preparatais metu, specialus atsargumas būtinas gydant pacientus, kuriems yra aortos ar dviburės angos stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija.

### Nestabili krūtinės angina, ūminis miokardo infarktas

Duomenų, pagrindžiančių telmisartano / amlodipino vartojimą sergant nestabilia krūtinės angina, ištikus miokardo infarktui ar mėnesio laikotarpiu po jo, nėra.

### Širdies nepakankamumu sergantys pacientai

Ilgalaikio, placebo kontroliuojamo amlodipino tyrimo su pacientais, sergančiais sunkiu (III ir IV klasės pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, metu pranešta apie didesnę plaučių edemos dažnį amlodipino grupėje, palyginti su placebo grupe (žr. 5.1 skyrių). Todėl pacientus, sergančius širdies nepakankamumu, reikia gydyti atsargiai.

Staziniu širdies nepakankamumu sergantiems pacientams kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia skirti atsargiai, nes ateityje gali padidėti kardiovaskulinių įvykių rizika ir mirštamumas.

### Cukriniu diabetu sergantys pacientai, gydomi insulinu arba kitokiais antidiabetiniais vaistiniais preparatais

Šiems pacientams gydymo telmisartanu metu gali pasireikšti hipoglikemija. Taigi tokiems pacientams reikia matuoti gliukozės kiekį kraujyje. Gali reikėti keisti insulino arba kitų antidiabetinių vaistinių preparatų dozę, jeigu būtina.

### Hiperkalemija

Vaistiniai preparatai, veikiantys renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, gali sukelti hiperkalemiją. Hiperkalemija gali būti mirtina senyviems žmonėms, pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu ar cukriniu diabetu, pacientams, kartu vartojantiems kitokių vaistinių preparatų, galinčių didinti kalio kiekį, ir (arba) pacientams, turintiems interkurentinių reiškinių.

Prieš derinant vaistinius preparatus, kurie veikia renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, reikia nustatyti naudos ir rizikos santykį.

Svarbiausi hiperkalemijos rizikos veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti, yra:

- cukrinis diabetas, inkstų funkcijos sutrikimas, amžius (> 70 metų);
- derinimas su vienu arba daugiau kitų vaistinių preparatų, kurie veikia renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, ir (arba) kalio papildais. Vaistiniai preparatai arba farmakoterapinės jų grupės, galinčios skatinti hiperkalemiją, yra druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio, kalį organizme sulaukiantys diuretikai, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai, nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVPNU, įskaitant selektyvaus poveikio COX-2 inhibitorius), heparinas, imunosupresantai (ciklosporinas ar takrolimusas) ir trimetoprimas;
- interkurentiniai reiškiniai, ypač dehidratacija, ūminė širdies dekompenzacija, metabolinė acidozė, inkstų funkcijos pablogėjimas, staigus inkstų funkcijos pablogėjimas (pvz., infekcinės ligos), ląstelių irimas (pvz., ūminė galūnių išemija, rbdomiolizė, didelė trauma).

Reikia atidžiai sekti kalio kiekį tokių pacientų kraujo serume (žr. 4.5 skyrių).

### Senyvi pacientai

Senyviems pacientams amlodipino dozę didinti reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### Sorbitolis

Kiekvienoje tabletėje yra 168,64 mg sorbitolio (E 420).

### Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

#### Kiti veiksniai

Kaip ir gydymo kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais metu, pacientams, sergantiems išemine kardiomiopatija arba išemine širdies ir kraujagyslių liga, pernelyg didelis kraujospūdžio sumažėjimas gali lemti miokardo infarktą arba smegenų insultą.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Klinikinių tyrimų metu sąveikos tarp šio fiksuotų dozių derinio dviejų sudedamųjų veikliųjų medžiagų nepastebėta.

#### Sąveika, priklausoma nuo derinio

Sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta.

#### *Vaistiniai preparatai, kurių derinimą reikia apsvarstyti*

##### *Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai*

Kiti kartu vartojami antihipertenziniai vaistiniai preparatai gali stiprinti telmisartano / amlodipino kraujospūdį mažinantį poveikį.

##### *Vaistiniai preparatai, galintys mažinti kraujospūdį*

Remiantis farmakologinėmis savybėmis, galima tikėti, kad visų antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant šį vaistinį preparatą, hipotenzinį poveikį gali stiprinti šie vaistiniai preparatai: baklofenas, amifostinas, neuroleptikai arba antidepresantai. Be to, alkoholis gali sunkinti ortostatinę hipotenziją.

##### *Kortikosteroidai (sisteminio vartojimo būdo)*

Silpnėja antihipertenzinis poveikis.

#### Sąveika, priklausoma nuo telmisartano

#### *Preparatai, kurių kartu vartoti nerekomenduojama*

##### *Kalį organizme sulaikantys diuretikai, kalio papildai*

Angiotenzino II receptorių blokatoriai, pvz., telmisartanas, mažina diuretikų sukeltą kalio išsiskyrimą. Kalį organizme sulaikantys diuretikai, pvz., spironolaktonas, eplerenonas, triamterenas ar amiloridas, kalio papildai ar druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio, gali reikšmingai padidinti kalio kiekį kraujo serume. Jeigu minėtų vaistinių preparatų kartu vartoti būtina dėl dokumentuotos hipokalemijos, jais reikia gydyti atsargiai ir dažnai matuoti kalio kiekį kraujo serume.

##### *Litis*

Laikinas ličio koncentracijos padidėjimas kraujo serume ir toksinio poveikio sustiprėjimas buvo stebėti ličio vartojant kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių blokatoriais, įskaitant telmisartaną. Jeigu šiais vaistiniais preparatais kartu gydyti būtina, rekomenduojama atidžiai stebėti ličio kiekį kraujo serume.

#### *Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai, veikiantys renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą (RAAS)*

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio vaistinio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokavimas, kai vartojamas AKF inhibitoriaus, angiotenzino II receptorių blokatoriaus ir aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

### Vaistiniai preparatai, kurių kartu vartoti būtina atsargiai

#### *Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo*

NVPNU (pvz., uždegimą slopinančios acetilsalicilo rūgšties dozės, COX-2 inhibitoriai, neselektyvaus poveikio NVPNU) gali silpninti angiotenzino II receptorių blokatorių sukiamą antihipertenzinį poveikį. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (pvz., dehidratuotiems ligoniams arba senyviems žmonėms, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi), angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais ciklooksigenazę, gali lemti tolesnį inkstų funkcijos silpnėjimą, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo, kuris paprastai būna laikinas, pasireiškimą. Vadinasi, šiais vaistiniais preparatais kartu reikia gydyti atsargiai, ypač senyvus žmones. Tokiems pacientams būtina tinkama hidratacija, o kompleksinio gydymo pradžioje ir periodiškai tolesnio gydymo metu reikia sekti jų inkstų funkciją.

#### *Ramiprilis*

Vieno tyrimo metu telmisartano vartojimas kartu su ramipriliumi lėmė ramiprilio ir ramiprilato AUC<sub>0-24</sub> ir C<sub>max</sub> padidėjimą net iki 2,5 karto. Klinikinė šio pokyčio reikšmė nežinoma.

### Vaistiniai preparatai, kurių derinimą reikia apsvarstyti

#### *Digoksinas*

Gydant telmisartano ir digoksino deriniu, padidėjo digoksino didžiausios (49 %) ir mažiausios (20 %) koncentracijos kraujo plazmoje mediana. Pradėjus, koregavus bei nutraukus gydymą telmisartanu, reikia matuoti digoksino kiekį kraujyje, kad jį būtų galima palaikyti terapinės koncentracijos ribose.

### Sąveika, priklausoma nuo amlodipino

### Vaistiniai preparatai, kurių kartu vartoti būtina atsargiai

#### *CYP3A4 inhibitoriai*

Amlodipino vartojant kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės vaistiniais preparatais nuo grybelinės infekcijos, makrolidais, pvz., eritromicinu arba klaritromicinu, verapamiliumi arba diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija ir taip pat hipotenzijos rizika. Kliniškai šie farmakokinetikos (FK) skirtumai gali būti ryškesni senyviems žmonėms, todėl gali reikėti stebėti klinikinę būklę ir koreguoti dozę.

#### *CYP3A4 induktoriai*

Kartu su vaistiniu preparatu vartojant žinomų CYP3A4 induktorių, amlodipino koncentracija kraujo plazmoje gali kisti. Todėl kartu vartojant šių vaistinių preparatų ir po jų pavartojimo reikia stebėti kraujospūdį ir įvertinti dozės koregavimo poreikį, ypač jeigu kartu vartojama stiprių CYP3A4 induktorių (pvz., rifampicino ar paprastosios jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatų).

#### *Dantrolenas (infuzija)*

Gyvūnams skyrus verapamilio ir į veną leidžiamo dantroleno stebėtas mirtinas skilvelių virpėjimas ir kardiovaskulinis kolapsas, susiję su hiperkalemija. Dėl hiperkalemijos rizikos kalcio kanalų blokatorių, pvz., amlodipino, rekomenduojama vengti skirti pacientams, kurie turi polinkį piktybinei hipertermijai arba gydant piktybinę hipertermiją.

#### *Greipfrutai ir jų sultys*

Twynsta vartoti su greipfrutais ar jų sultimis nerekomenduojama, kadangi kai kurių pacientų organizme gali padidėti Twynsta veikliųjų medžiagų biologinis prieinamumas ir dėl to sustiprėti kraujospūdį mažinantis poveikis.

### Vaistiniai preparatai, kurių derinimą reikia apsvarstyti

#### *Takrolimuzas*

Kartu su amlodipinu vartojant takrolimuzo, kyla rizika padidėti takrolimuzo kiekiui kraujyje, tačiau

farmakokinetinis šios sąveikos mechanizmas nevisiškai suprantamas. Kad būtų išvengta toksinio takrolimuzo poveikio, skiriant amlodipiną takrolimuzo vartojantiems pacientams būtina matuoti takrolimuzo kiekį kraujyje, prireikus – keisti takrolimuzo dozę.

#### *Ciklosporinas*

Ciklosporino ir amlodipino sąveikos tyrimų su sveikais savanoriais ar kitokia populiacija, išskyrus pacientus, kuriems persodintas inkstas, neatlikta. Pastariesiems pacientams nustatytas įvairus mažiausios ciklosporino koncentracijos padidėjimas (vidutiniškai nuo 0 % iki 40 %) kraujyje. Amlodipino vartojantiems pacientams, kuriems persodintas inkstas, reikia matuoti ciklosporino kiekį kraujyje, prireikus – mažinti ciklosporino dozę.

#### *Rapamicino mechanistinio taikinio (mTOR) inhibitoriai*

mTOR inhibitoriai, pvz., sirolimuzas, temsirolimuzas ir everolimuzas, yra CYP3A substratai. Amlodipinas yra silpnas CYP3A inhibitorius. Vartojamas kartu su mTOR inhibitoriais amlodipinas gali padidinti mTOR inhibitorių ekspoziciją.

#### *Simvastatinas*

Daugkartinių 10 mg amlodipino dozių vartojimas kartu su 80 mg simvastatino doze lėmė simvastatino ekspozicijos padidėjimą iki 77 %, palyginti su ekspozicija vartojant vien simvastatino. Taigi amlodipino vartojantiems pacientams simvastatino paros dozę reikia apriboti iki 20 mg.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Duomenų apie telmisartano / amlodipino vartojimą nėštumo metu yra mažai. Toksinio telmisartano / amlodipino poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta.

#### *Telmisartanas*

Pirmuoju nėštumo trimestru angiotenzino II receptorių blokatorių vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais angiotenzino II receptorių blokatorių vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Su gyvūnais atlikti telmisartano tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių teratogeninio poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Nors kontrolinių epidemiologinių tyrimų duomenų apie angiotenzino II receptorių blokatorių keliamą riziką nėra, tačiau ji gali būti tokia pati, kaip ir gydymo kitais šios klasės vaistiniais preparatais metu. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzino II receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu iširtas. Nustačius nėštumą, angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami angiotenzino II receptorių blokatoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo angiotenzino II receptorių blokatorių, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo angiotenzino II receptorių blokatorių, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

#### *Amlodipinas*

Amlodipino saugumas moterų nėštumo laikotarpiu neištirtas.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė didelių dozių toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

#### Žindymas

Amlodipinas išsiskiria į motinos pieną. Apskaičiuota motinos suvartotos dozės dalis, kurią gauna kūdikis, atitinka 3-7 % intervalą tarp kvartilų, o maksimalią dozę sudaro 15 %. Amlodipino poveikis kūdikiams nežinomas.

Kadangi nėra informacijos apie telmisartano vartojimą žindymo metu, telmisartanas / amlodipinas yra nerekomenduojamas ir alternatyvus gydymas vaistiniu preparatu, geriau iširtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius ir prieš laiką gimusius kūdikius.

#### Vaisingumas

Kontroliuojamų klinikinių fiksuotų dozių derinio arba atskirai vartojamų jo veikliųjų medžiagų tyrimų duomenų nėra.

Atskirų toksinio telmisartano ir amlodipino derinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta.

Ikiklinikinių tyrimų metu telmisartano poveikio patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta.

Pranešta, kad tam tikriems pacientams, vartojusiems kalcio kanalų blokatorių, atsirado laikinų biocheminių spermatozoidų galvutės pokyčių. Galimo amlodipino poveikio vaisingumui nustatyti nepakanka klinikinių duomenų. Atlikto vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Twynsta gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Pacientą reikia informuoti, kad gydymo metu gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip sinkopė, somnolencija, galvos svaigimas arba galvos sukimasis (žr. 4.8 skyrių). Taigi pacientams reikia patarti būti atsargiems vairuojant automobilį ar valdant mechanizmus. Jeigu minėtų reakcijų atsiranda, pacientas turi vengti galimai pavojingo darbo, pvz., vairavimo ar mechanizmų valdymo.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra galvos svaigimas ir periferinė edema. Retai (mažiau negu 1 atvejis 1 000 pacientų) galima sunki sinkopė.

Nepageidaujamos reakcijos, anksčiau nustatytos kiekvienai iš veikliųjų medžiagų (telmisartanui arba amlodipinui), gali būti ir Twynsta galimos nepageidaujamos reakcijos, net tuo atveju, jeigu klinikinių tyrimų metu arba vaistinį preparatą pateikus į rinką, jų nebuvo pastebėta.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Twynsta saugumas ir toleravimas buvo nustatyti penkiais kontroliuojamais klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 3 500 pacientų, iš kurių daugiau negu 2 500 buvo gydomi telmisartano ir amlodipino deriniu.

Nepageidaujamos reakcijos buvo suklasifikuotos pagal dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartanas</b>	<b>Amlodipinas</b>
<b><i>Infekcijos ir infestacijos</i></b>			
Nedažnas		Viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga, įskaitant faringitą ir sinusitą, šlapimo takų infekcinė liga, įskaitant cistitą	
Retas	Cistitas	Sepsis, įskaitant mirtiną <sup>1</sup>	
<b><i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i></b>			
Nedažnas		Anemija	
Retas		Trombocitopenija, eozinofilija	
Labai retas			Leukocitopenija, trombocitopenija
<b><i>Imuninės sistemos sutrikimai</i></b>			
Retas		Padidėjęs jautrumas, anafilaksinė reakcija	
Labai retas			Padidėjęs jautrumas
<b><i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i></b>			
Nedažnas		Hiperkalemija	
Retas		Hipoglikemija (cukriniu diabetu sergantiems pacientams)	
Labai retas			Hiperglikemija
<b><i>Psichikos sutrikimai</i></b>			
Nedažnas			Nuotaikos pokytis
Retas	Depresija, nerimas, nemiga		Sumišimas
<b><i>Nervų sistemos sutrikimai</i></b>			
Dažnas	Galvos svaigimas		
Nedažnas	Somnolencija, migrena, galvos skausmas, parestezija		
Retas	Sinkopė, periferinė neuropatija,		

	hipestezija, disgeuzija, tremoras		
Labai retas			Ekstrapiramidinis sindromas, hipertonija
<b><i>Akių sutrikimai</i></b>			
Dažnas			Regos sutrikimas (įskaitant diplopiją)
Nedažnas			Regos pažeidimas
Retas		Regos sutrikimas	
<b><i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Galvos sukimasis ( <i>vertigo</i> )		Ūžesys
<b><i>Širdies sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Bradikardija, palpitacija		
Retas		Tachikardija	
Labai retas			Miokardo infarktas, aritmija, skilvelinė tachikardija, prieširdžių virpėjimas
<b><i>Kraujagyslių sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Hipotenzija, ortostatinė hipotenzija, paraudimas		
Labai retas			Kraujagyslių uždegimas
<b><i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Kosulys	Dusulys	Dusulys, rinitas
Labai retas	Intersticinė plaučių liga <sup>3</sup>		
<b><i>Virškinimo trakto sutrikimai</i></b>			
Dažnas			Pakitusi žarnų motorika (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą)
Nedažnas	Pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas	Dujų kaupimasis virškinimo trakte	
Retas	Vėmimas, dantenu hipertrofija, dispepsija, burnos džiūvimas	Nemalonus pojūtis skrandyje	

Labai retas			Pankreatitas, gastritas
<b><i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i></b>			
Retas		Sutrikusi kepenų funkcija, kepenų pažeidimas <sup>2</sup>	
Labai retas			Hepatitis, gelta, kepenų fermentų kiekio padidėjimas (dažniausiai susijęs su tulžies staze)
<b><i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Niežėjimas	Hiperhidrozė	Alopecija, purpura, odos spalvos pokytis, hiperhidrozė
Retas	Egzema, eritema, išbėrimas	Angioedema (mirtina), vaistų sukeltas išbėrimas, toksinis odos išbėrimas, dilgėlinė	
Labai retas			Angioedema, daugiaformė eritema, dilgėlinė, eksfoliacinis dermatitas, Stevens-Johnson sindromas, jautrumo šviesai padidėjimas
Dažnis nežinomas			Toksinė epidermio nekrolizė
<b><i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i></b>			
Dažnas			Kulkšnių patinimas
Nedažnas	Artralgija, raumenų spazmai (kojų mėšlungis), mialgija		
Retas	Nugaros skausmas, galūnių skausmas (kojų skausmas)	Sausgyslių skausmas (simptomai, panašūs į tendinito)	
<b><i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i></b>			
Nedažnas		Inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą	Skausmingas šlapinimasis, poliakiurija
Retas	Nikturija		



<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>			
Nedažnas	Erekcijos disfunkcija		Ginekomastija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>			
Dažnas	Periferinė edema		
Nedažnas	Astenija, krūtinės skausmas, nuovargis, edema		Skausmas
Retas	Negalavimas	Į gripą panaši liga	
<i>Tyrimai</i>			
Nedažnas	Kepenų fermentų kiekio padidėjimas	Kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje	Kūno svorio padidėjimas, kūno svorio sumažėjimas
Retas	Šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje	Kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje, hemoglobino kiekio sumažėjimas	

<sup>1</sup> Reiškinyms gali būti atsitiktinis arba susijęs su šiuo metu nežinomu mechanizmu

<sup>2</sup> Telmisartanu gydant po to, kai jis pateko į rinką, dauguma sutrikusios kepenų funkcijos / kepenų pažeidimo atvejų pasitaikė pacientams japonams. Japonai yra labiau linkę į šias nepageidaujamas reakcijas.

<sup>3</sup> Intersticinės plaučių ligos (daugiausia intersticinės pneumonijos ir eozinofilinės pneumonijos) atvejai buvo pranešti remiantis gydymo telmisartanu patirtimi, vaistiniam preparatui patekus į rinką

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema\*.

## 4.9 Perdozavimas

### Simptomai

Tikėtina, kad perdozavimo požymiai ir simptomai atitiks perdėtą farmakologinį poveikį. Svarbiausi tikėtini telmisartano perdozavimo simptomai yra hipotenzija ir tachikardija. Buvo ir bradikardijos, galvos svaigimo, kreatinino kiekio padidėjimo kraujo serume bei ūminio inkstų nepakankamumo atvejų.

Amlodipino perdozavimas gali lemti perdėtą periferinių kraujagyslių išsiplėtimą, galbūt ir refleksinę tachikardiją. Buvo ženklios ir tikriausiai ilgalaikės sisteminės hipotenzijos, net šoko, įskaitant mirtiną, atvejų.

### Gydymas

Pacientą reikia atidžiai stebėti. Gydymas – simptominis ir palaikomasis. Gydymas priklauso nuo laiko, praėjusio po prarijimo, ir simptomų sunkumo. Rekomenduojamos priemonės yra vėmimo sukėlimas ir (arba) skrandžio plovimas. Gali būti naudinga duoti gerti aktyvintosios anglies tiek perdozavus telmisartano, tiek amlodipino.

Reikia dažnai matuoti elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume. Jeigu pasireiškia hipotenzija, pacientą reikia paguldyti ant nugaros, pakelti aukščiau galūnes ir nedelsiant pradėti gydyti druskų ir skysčių kiekį papildančiais preparatais. Reikia pradėti taikyti palaikomąjį gydymą.

Naikinant kalcio kanalų blokados sukeltą poveikį, gali būti naudinga į veną leisti kalcio gliukonato tirpalo.

Tam tikrais atvejais gali būti naudinga išplauti skrandį. Sveikiems savanoriams skyrus aktyvintosios anglies ne vėliau kaip per 2 valandas po 10 mg amlodipino suvartojimo, nustatytas amlodipino absorbcijos greičio sumažėjimas.

Hemodialize telmisartanas ir amlodipinas iš organizmo nepašalinami.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB) ir kalcio kanalų blokatoriai, ATC kodas – C09DB04.

Twynsta sudėtyje yra dviejų antihipertenzinių sudedamųjų veikliųjų medžiagų, papildančių viena kitos veikimo mechanizmą kontroliuojant pirmine hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdį, tai angiotenzino II receptorių blokatorius telmisartanas ir dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatorius amlodipinas.

Kartu vartojamos šios medžiagos sukelia adityvų antihipertenzinį poveikį: kraujospūdį mažina stipriau, negu kiekviena jų atskirai vartojama.

Kartą per parą vartojamas Twynsta veiksmingai ir pastoviai kraujospūdį mažina 24 valandas tarp terapinių dozių ribų.

#### Telmisartanas

Telmisartanas yra geriamasis specifinio poveikio angiotenzino II receptorių blokatorius. Telmisartanas labai dideliu afinitetu išstumia angiotenziną II iš prisijungimo prie AT<sub>1</sub> potipio receptorių vietų. Nuo šių receptorių dirginimo priklauso žinomas angiotenzino II poveikis. Dalinis agonistinis poveikis AT<sub>1</sub> receptoriams telmisartanui nebūdingas. Prie AT<sub>1</sub> receptorių telmisartanas prisijungia selektyviai ir ilgam. Kitos rūšies receptorių, įskaitant AT<sub>2</sub> bei kitokius mažiau apibūdintus angiotenzino receptorių, telmisartanas neveikia. Kokia minėtų receptorių funkcija ir koks galimas poveikis, jeigu juos per daug stimuliuoja angiotenzinas II (jo kiekis veikiant telmisartanui padidėja), nežinoma. Telmisartanas mažina aldosterono koncentraciją kraujo plazmoje. Žmogaus kraujo plazmoje esančio renino aktyvumo telmisartanas neslopina, jonų srovės kanalų neblokuoja. Kadangi angiotenziną konvertuojančio fermento (kininazės II), kuris ardo ir bradikininą, telmisartanas neslopina, todėl bradikinino sukeltamų nepageidaujamų reakcijų neturėtų stiprinti.

Žmogui 80 mg telmisartano dozė beveik visiškai užslopina angiotenzino II sukeltą kraujospūdžio padidėjimą. Slopinamasis poveikis išsilaiko ilgiau negu 24 val., o išmatuojamas būna net 48 val.

Išgėrus pirmą telmisartano dozę, antihipertenzinis poveikis palaipsniui tampa akivaizdus per 3 val. Daugiausiai kraujospūdis sumažėja paprastai po 4-8 gydymo savaitių. Preparato vartojant ilgai, jo poveikis išlieka.

Ambulatoriniais kraujospūdžio matavimais nustatyta, jog vienkartinės dozės antihipertenzinis poveikis visuomet išlieka ilgiau negu 24 val., įskaitant paskutines 4 val. prieš kitos dozės vartojimą. Tai patvirtina ir placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai: išgėrus tiek 40 mg, tiek 80 mg telmisartano dozę, mažiausia koncentracija kraujo plazmoje pastoviai buvo didesnė negu 80 % didžiausios. Laikas, per kurį sistolinis kraujospūdis padidėja iki tokio, koks buvo prieš preparato vartojimą, turi akivaizdžią tendenciją priklausyti nuo dozės dydžio. Apie diastolinio kraujospūdžio didėjimo priklausomumą duomenys yra priešaringi.

Hipertenzija sergantiems pacientams telmisartanas mažina ir sistolinį, ir diastolinį kraujospūdį, tačiau pulso dažnio nekeičia. Ar vaistinio preparato sukeltas diurezinis ir natrį iš organizmo išskiriantis poveikis daro įtaką jo sukeltamam hipotenziniam poveikiui, dar nenustatyta. Telmisartano antihipertenzinis veiksmingumas yra panašus į kitoms antihipertenzinių vaistinių preparatų grupėms priklausančių medžiagų veiksmingumą. Tai nustatyta klinikiniais tyrimais, kurių metu vaistinio preparato poveikis lygintas su amlodipino, atenololio, enalaprilio, hidrochlorotiazido bei lizinoprilio.

Telmisartano vartojimą nutraukus staigiai, kraujospūdis palaipsniui per kelias paras tampa toks, koks buvo prieš gydymą, atsigauančioji hipertenzija nepasireiškia.

Klinikinių tyrimų metu telmisartano vartojantems pacientams sausas kosulys pasireiškė reikšmingai rečiau negu vartojantiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (minėtų vaistinių preparatų poveikis lygintas tiesiogiai).

Dviem dideliais atsitiktinių imčių, kontroliuojamais tyrimais ONTARGET (angl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ir VA NEPHRON-D (angl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų taikinių pažeida.

VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų išėjimui ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams. Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujimų išėjimų rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o susiję nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

### Amlodipinas

Amlodipinas yra dihidropiridinų grupės kalcio jonų judėjimo į ląstelės vidų inhibitorius (ilgai veikiančių kanalų blokatorius arba kalcio jonų antagonistas). Jis slopina kalcio jonų patekimą per membraną į širdies ir lygiųjų kraujagyslių raumenų ląsteles. Antihipertenzinis amlodipino poveikis pasireiškia dėl tiesioginio kraujagyslių lygiųjų raumenų atpalaiduojančio poveikio, kuris lemia periferinių kraujagyslių pasipriešinimo ir kraujospūdžio mažėjimą. Bandomųjų tyrimų duomenys rodo, kad amlodipinas prisijungia prie dihidropiridinų ir nedihidropiridinų jungimosi vietų. Amlodipinas yra santykinai selektyviai kraujagysles veikiantis preparatas. Kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles jis veikia stipriau negu širdies raumens ląsteles.

Hipertenzija sergantiems pacientams kartą per parą vartojamas amlodipinas kraujospūdį tiek gulint, tiek stovint kliniškai reikšmingai mažina 24 valandas. Staigios hipotenzijos amlodipinas nesukelia, kadangi pradeda veikti lėtai.

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, terapinės amlodipino dozės mažina inkstų kraujagyslių pasipriešinimą, didina glomerulų filtracijos greitį ir efektyvią plazmos tėkmę inkstuose, nekeisdamos filtruojamos frakcijos ar nesukeldamos proteinurijos.

Amlodipino vartojimas nesiejamas su nepageidaujimu poveikiu medžiagų apykaitai ar kraujo plazmos lipidų kiekiu pokyčiais. Vaistinis preparatas tinka pacientams, sergantiems astma, cukriniu diabetu bei podagra.

Vartojimas širdies nepakankamumu sergantiems pacientams

Hemodinamikos tyrimai ir kontroliuojami klinikiniai fizinio krūvio toleravimo tyrimai su pacientais, sergančiais II-IV klasės (pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, parodė, kad amlodipinas

klinikinės būklės nesunkina, atsižvelgiant į fizinio krūvio toleravimą, kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakciją ir klinikinius simptomus.

Placebu kontroliuojamo tyrimo (PRAISE), skirto įvertinti poveikį pacientams, sergantiems III-IV klasės (pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, vartojantiems digoksino, diuretikų ir AKF inhibitorių, duomenys rodo, kad amlodipinas nedidino širdies nepakankamumu sergančių pacientų mirštamumo ar mirštamumo kartu su sergamumu rizikos.

Stebimojo ilgalaikio placebo kontroliuojamo amlodipino tyrimo (PRAISE-2) metu nustatyta, kad amlodipinas neveikė pastovias AKF inhibitorių, rusmenės glikozidų ir diuretikų dozes vartojančių pacientų, sergančių III ar IV klasės (pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, kuriems nebuvo klinikinių išeminės širdies ligos simptomų ar objektyvių duomenų, rodančių išeminę širdies ligą, bendro kardiovaskulinio mirštamumo dažnio. Šios populiacijos pacientams amlodipino vartojimas buvo susijęs su plaučių edemos padažnėjimu.

#### Telmisartanas / amlodipinas

8 savaičių daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo, paralelinių grupių faktorialaus tyrimo, kuriame dalyvavo 1 461 pacientas, sergantis lengva, vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija (vidutinis diastolinis kraujospūdis [DKS] sėdint  $\geq 95$ , bet  $\leq 119$  mm Hg), metu gydymas kiekvienos dozės Twynsta deriniu, palyginti su atitinkamos kiekvienos veikliosios medžiagos monoterapija, lėmė reikšmingai didesnę diastolinio ir sistolinio kraujospūdžio sumažėjimą ir didesnę kontrolės dažnį.

Visos terapinės Twynsta dozės sukėlė nuo dozės dydžio priklausomą sistolinio / diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą: -21,8/-16,5 mm Hg (gydant 40 mg/5 mg doze), -22,1/-18,2 mm Hg (gydant 80 mg/5 mg doze), -24,7/-20,2 mm Hg (gydant 40 mg/10 mg doze) ir -26,4/-20,1 mm Hg (gydant 80 mg/10 mg doze). Diastolinis kraujospūdis sumažėjo iki  $< 90$  mm Hg atitinkamai 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % ir 85,3 % pacientų. Reikšmės pakoreguotos pagal pradinę reikšmę ir šalį.

Antihipertenzinis poveikis didžiąja dalimi buvo pasiektas per 2 savaites nuo gydymo pradžios. Iš 1 050 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija (DKS  $\geq 100$  mm Hg), pogrupio 32,7-51,8 % pakankamai reagavo į monoterapiją tiek telmisartanu, tiek amlodipinu. Gydymo deriniu, kuriame yra 5 mg amlodipino, sukeltas vidutinis sistolinio / diastolinio kraujospūdžio pokytis (gydant 40 mg/5 mg doze: -22,2/-17,2 mm Hg, gydant 80 mg/5 mg doze: -22,5/-19,1 mm Hg,) buvo panašus arba didesnis už sukeltą 10 mg amlodipino dozės (-21/-17,6 mm Hg) bei susijęs su reikšmingai mažesniu edemos dažniu (gydant 40 mg/5 mg doze: 1,4 %, gydant 80 mg/5 mg doze: 0,5 %, gydant 10 mg amlodipino doze: 17,6 %).

Automatinis ambulatorinis kraujospūdžio matavimas 562 pacientų pogrupyje patvirtino klinikoje stebėtą pastovų sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą visu 24 val. dozavimo laikotarpiu.

Tolesnio daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, aktyviai kontroliuojamo, paralelinių grupių tyrimo metu iš viso 1 097 lengva, vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija sergantys pacientai, kurių kraujospūdžio tinkamai nekontroliavo 5 mg amlodipino dozė, buvo gydyti Twynsta (40 mg/5 mg arba 80 mg/5 mg) arba vien amlodipinu (5 mg arba 10 mg doze). Po 8 gydymo savaičių gydymas tiek vienu, tiek kitu deriniu buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už monoterapiją tiek viena, tiek kita amlodipino doze, atsižvelgiant į sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą (gydant 40 mg/5 mg doze: -13,6/-9,4 mm Hg, gydant 80 mg/5 mg doze: -15/-10,6 mm Hg, palyginti su -6,2/-5,7 mm Hg, gydant 5 mg amlodipino doze, ir -11,1/-8 mm Hg, gydant 10 mg amlodipino doze), ir didesnis buvo diastolinio kraujospūdžio kontrolės dažnis, palyginti su atitinkama monoterapija (56,7 % ir 63,8 %, gydant atitinkamai 40 mg/5 mg ir 80 mg/5 mg doze, palyginti su 42 % ir 56,7 %, gydant atitinkamai 5 mg ir 10 mg amlodipino doze). Gydymo 40 mg/5 mg ar 80 mg/5 ml doze metu edemos dažnis buvo reikšmingai mažesnis negu gydymo 10 mg amlodipino doze metu (atitinkamai 4,4 % ir 24,9 %).

Kito daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, aktyviai kontroliuojamo, paralelinių grupių tyrimo metu 947 lengva, vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija sergantys pacientai, kurių kraujospūdžio tinkamai nekontroliavo 10 mg amlodipino dozė, buvo gydyti Twynsta (40 mg/10 mg arba 80 mg/10 mg) arba vien amlodipinu (10 mg doze). Po 8 gydymo savaičių gydymas tiek vienu, tiek kitu deriniu buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už monoterapiją amlodipinu, atsižvelgiant į sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą (-11,1/-9,2 mm Hg, gydant 40 mg/10 mg doze, ir -11,3/-9,3 mm Hg, gydant 80 mg/10 mg doze, palyginti su -7,4/-6,5 mm Hg, gydant 10 mg amlodipino doze), ir didesnis buvo diastolinio kraujospūdžio sunormalizavimo dažnis, palyginti su monoterapija (63,7 % ir 66,5 %, gydant atitinkamai 40 mg/10 mg ir 80 mg/10 mg doze, palyginti su 51,1 %, gydant 10 mg amlodipino doze).

Dviejų atitinkamų atvirų, ilgalaikių, stebimųjų tyrimų, atliekamų tolesnius 6 mėn., metu Twynsta poveikis išsilaiškė visu tiriamuoju laikotarpiu. Be to, buvo įrodyta, kad pacientams, kuriems Twynsta 40 mg/10 mg kraujospūdį kontroliavo nepakankamai, pradėjusiems vartoti Twynsta 80 mg/10 mg, kraujospūdis mažėjo daugiau.

Klinikinių tyrimų programos metu bendras nepageidaujamų Twynsta reakcijų dažnis buvo mažas: jų atsirado tik 12,7 % gydomų pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo periferinė edema ir galvos svaigimas (žr. ir 4.8 skyrių). Stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko tas, kurios tikėtinos atsižvelgiant į sudedamųjų veikliųjų medžiagų, t. y. telmisartano ir amlodipino, saugumo duomenis. Naujų ar sunkesnių nepageidaujamų reakcijų nestebėta. Twynsta gydomiems pacientams su edema susijusių reiškinių (periferinės edemos, generalizuotos edemos ir edemos) dažnis pastoviai buvo mažesnis negu pacientams, vartojantiems 10 mg amlodipino dozę. Faktorialaus tyrimo metu Twynsta 40 mg/5 mg arba 80 mg/5 mg gydytiems pacientams edemos dažnis buvo 1,3 %, gydytiems Twynsta 40 mg/10 mg arba 80 mg/10 mg – 8,8 %, gydytiems 10 mg amlodipino doze – 18,4 %. Pacientams, kuriems 5 mg amlodipino dozė kraujospūdžio nekontroliavo, gydymo Twynsta 40 mg/5 mg arba 80 mg/5 mg metu edemos dažnis buvo 4,4 %, gydymo 10 mg amlodipino doze metu – 24,9 %.

Antihipertenzinis Twynsta poveikis buvo panašus nepriklausomai nuo amžiaus ir lyties ir panašus cukriniu diabetu sergantiems ar nesergantiems pacientams.

Kitokios populiacijos pacientams, išskyrus sergančius hipertenzija, Twynsta poveikis netirtas. Telmisartanas buvo tirtas didelės apimties pasekmių tyrimo metu, kuriame dalyvavo 25 620 didelės širdies ir kraujagyslių ligų rizikos pacientų (ONTARGET). Amlodipino poveikis tirtas pacientams, sergantiems lėtine stabilia krūtinės angina, spazminės kilmės krūtinės angina bei angiografija patvirtinta širdies vainikinių arterijų liga.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Twynsta tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis hipertenzijos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

#### Fiksuotų dozių derinio farmakokinetika

Twynsta absorbcijos greitis ir apimtis yra ekvivalentiškai atskirai vartojamų telmisartano ir amlodipino tablečių biologiniam prieinamumui.

#### Absorbcija

Telmisartanas absorbuojamas greitai, tačiau absorbuojamas kiekis varijuoja. Vidutinis absoliutus telmisartano biologinis prieinamumas yra maždaug 50 %. Su maistu pavartoto telmisartano plotas po koncentracijos kraujo plazmoje priklausomai nuo laiko kreivė ( $AUC_{0-\infty}$ ) sumažėja įvairiai nuo maždaug 6 %, vartojant 40 mg dozę, iki maždaug 19 %, vartojant 160 mg dozę. Praėjus 3 val. po telmisartano pavartojimo, koncentracija kraujo plazmoje būna vienoda ir tuo atveju, kai jo geriama valgio metu, ir tuo atveju, kai geriama nevalgius.

Vartojant terapinę amlodipino dozę, amlodipinas absorbuojamas gerai, didžiausia koncentracija kraujyje stebima po 6-12 val. Apskaičiuotas absoliutus biologinis prieinamumas yra 64-80 %. Kartu pavartotas maistas biologinio amlodipino prieinamumo nekeičia.

#### Pasiskirstymas

Didžioji dalis (> 99,5 %) telmisartano prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, daugiausia alfa-1 rūgščiojo glikoproteino. Vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai ( $V_{dss}$ ), yra maždaug 500 l.

Amlodipino pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. Tyrimai *in vitro* rodo, kad hipertenzija sergančių pacientų organizme maždaug 97,5 % cirkuliuojančio amlodipino prisijungia prie kraujo plazmos baltymų.

#### Biotransformacija

Telmisartanas metabolizuojamas konjugacijos būdu į pirminio junginio gliukuronidus. Konjugatai farmakologiniu aktyvumu nepasižymi.

Amlodipinas kepenyse ekstensyviai (maždaug 90 %) metabolizuojamas į neaktyvius metabolitus.

#### Eliminacija

Organizme telmisartano farmakokinetinis skilimas yra biekspontinis, galutinės pusinės eliminacijos laikas yra > 20 val. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) ir, šiek tiek mažiau, plotas po koncentracijos kraujo plazmoje priklausomai nuo laiko kreivė (AUC) didėja neproporcingai dozės dydžiui. Vartojant rekomenduojamą dozę, kliniškai reikšmingo telmisartano kaupimosi organizme nepastebėta. Vaistinio preparato koncentracija moterų kraujo plazmoje buvo didesnė negu vyrų, bet tai veiksmingumui įtakos neturėjo.

Tiek išgertas, tiek į veną suleistas telmisartanas iš organizmo eliminuojamas beveik vien tik su išmatomis, daugiausiai nepakitusio junginio pavidalu. Pro inkstus bendrai išsiskiria < 1 % dozės. Palyginti su kepenų kraujotaka (apie 1 500 ml/min.), bendras telmisartano klirensas kraujo plazmoje ( $Cl_{tot}$ ) yra didelis (maždaug 1 000 ml/min.).

Amlodipino eliminacija iš kraujo plazmos yra dvifazė, galutinės pusinės eliminacijos laikas, vartojant vieną kartą per parą, yra maždaug 30-50 val. Pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi po 7-8 nepertraukiamo vartojimo parų. Su šlapimu išsiskiria 10 % nepakitusio amlodipino ir 60 % jo metabolitų.

#### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Manoma, kad dėl nedidelio telmisartano AUC sumažėjimo vaistinio preparato terapinis veiksmingumas neturėtų mažėti. Koncentracijos kraujo plazmoje priklausomybė nuo dozės dydžio nėra tiesinė. Vartojant didesnes nei 40 mg dozes,  $C_{max}$  ir, kiek mažiau, AUC didėja neproporcingai dozės dydžiui.

Amlodipino farmakokinetika yra tiesinė.

#### Vaikų populiacija (jaunesni kaip 18 metų)

Apie farmakokinetiką vaikų ir paauglių organizme duomenų nėra.

#### Lytis

Nustatyta, kad telmisartano koncentracija kraujo plazmoje skiriasi: moterų kraujo plazmoje  $C_{max}$  ir AUC yra atitinkamai maždaug 3 ir 2 kartus didesnės negu vyrų.

#### Senyvi žmonės

Jaunų ir senyvų pacientų organizme telmisartano farmakokinetika nesiskiria.

Senyvų ir jaunų žmonių organizme laikas, per kurį amlodipino koncentracija kraujo plazmoje tampa didžiausia, yra panašus. Senyvų pacientų organizme amlodipino klirensas yra linkęs mažėti ir lemti AUC padidėjimą bei pusinės eliminacijos laiko pailgėjimą.

#### Inkštų funkcijos sutrikimas

Pastebėta, jog pacientų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkštų funkcijos sutrikimas, kraujo plazmoje telmisartano koncentracija padvigubėja, tačiau stebėta mažesnė koncentracija tų pacientų kraujo plazmoje, kuriems dėl inkštų nepakankamumo atliekamos dializės. Inkštų nepakankamumu sergančių pacientų organizme didelis kiekis telmisartano prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, todėl dialize jo pašalinti negalima. Pacientų, kurių inkštų funkcija sutrikusi, organizme telmisartano pusinės eliminacijos laikas nekinta. Amlodipino farmakokinetikos inkštų funkcijos sutrikimas reikšmingai neveikia.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Farmakokinetikos tyrimais nustatyta, jog pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme absoliutus biologinis telmisartano prieinamumas padidėja iki beveik 100 %. Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme telmisartano pusinės eliminacijos laikas nekinta. Kepenų nepakankamumu sergančių pacientų organizme amlodipino klirensas yra mažesnis, todėl maždaug 40-60 % padidėja AUC.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Kadangi ikiklinikiniais tyrimais nustatytas toksinis telmisartano ir amlodipino poveikis nesutampa, todėl nėra tikėtina, kad derinys sukels stipresnį toksinį poveikį. Tai patvirtino 13 savaičių trukmės poūmio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis rezultatai, joms skiriant 3,2/0,8 mg/kg kūno svorio, 10/2,5 mg/kg kūno svorio arba 40/10 mg/kg kūno svorio telmisartano ir amlodipino dozes. Turimi ikiklinikiniai šio fiksuotų dozių derinio veikliųjų medžiagų duomenys pateikti toliau.

#### Telmisartanas

Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu gyvūnams, kurių kraujospūdis buvo normalus, telmisartano dozė, nuo kurios preparato ekspozicija gyvūnų organizme buvo panaši kaip terapinę dozę vartojančių žmonių organizme, sumažėjo raudonųjų ląstelių parametrų (eritrocitų, hemoglobino, hematokrito) vertės, pakito inkštų hemodinamikos rodikliai (kraujyje padidėjo šlapalo azoto ir kreatinino kiekis), padidėjo kalio kiekis kraujo serume. Šunims nustatytas inkštų kanalėlių išsiplėtimas ir atrofija. Be to, žiurkėms ir šunims atsirado skrandžio gleivinės pažaidų: erozijų, opų arba uždegimų. Šis nuo farmakologinio poveikio priklausomas nepageidaujamas poveikis yra žinomas iš ikiklinikinių angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių bei angiotenzino II receptorių blokatorių tyrimų ir nuo jo buvo galima apsaugoti duodant gerti fiziologinio tirpalo. Abiejų rūšių gyvūnų kraujo plazmoje padidėjo renino aktyvumas, atsirado inkštų jukstaglomerulinių ląstelių hipertrofija (hiperplazija). Manoma, jog šis poveikis, kuris yra būdingas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių grupei bei kitiems angiotenzino II receptorių blokatoriams, klinikai nėra reikšmingas. Neabejotinų teratogeninio poveikio įrodymų negauta, tačiau toksinės telmisartano dozės darė poveikį postnataliniam jauniklių vystimuisi: mažino jų kūno svorį, uždelsė atsimerkimą. Tyrimų *in vitro* metu mutageninio ar reikšmingo klastogeninio aktyvumo nenustatyta. Žiurkėms ir pelėms kancerogeninio poveikio telmisartanas nesukėlė.

#### Amlodipinas

##### *Toksinis poveikis reprodukcijai*

Reprodukcijos tyrimuose su žiurkėmis ir pelėmis nustatytas vėlesnis vaikavimosi laikas, ilgesnė atsivedimo trukmė ir sumažėjęs jauniklių išgyvenamumas skiriant dozes, maždaug 50 kartų didesnes nei maksimali žmogui rekomenduojama dozė, apskaičiuota mg/kg.

##### *Neigiamas poveikis vaisingumui*

Žiurkėms duodant per burną amlodipino maleato paros dozę (patinams 64 paras prieš suporavimą, patelėms – 14 parų prieš suporavimą), ne didesnę kaip 10 mg/kg kūno svorio (apie 8 kartus\* didesnę

už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, t. y. 10 mg per parą, apskaičiuotą  $\text{mg/m}^2$ ), vaisingumui poveikio nepasireiškė.

Kitame tyrime su žiurkėmis, kuriame žiurkių patinams 30 parų skirta žmogaus dozei, apskaičiuotai  $\text{mg/kg}$ , lygiavertė amlodipino besilato dozė, nustatytas folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje sumažėjimas bei spermos tankio ir subrendusių spermatidų bei Sertoli ląstelių skaičiaus sumažėjimas.

#### *Kancerogenės ir mutagenės tyrimai*

Žiurkėms ir pelėms, kurioms amlodipino skirta kartu su maistu dvejus metus, kancerogeninio poveikio nenustatyta, kai vaistinio preparato koncentracija buvo apskaičiuota taip, kad atitiktų 0,5  $\text{mg/kg}$ , 1,25  $\text{mg/kg}$  ir 2,5  $\text{mg/kg}$  per parą dozes. Didžiausia dozė (pelėms – panaši į maksimalią rekomenduojamą klinikinę 10  $\text{mg}$  dozę, apskaičiuotą  $\text{mg/m}^2$ , žiurkėms – dvigubai\* už ją didesnė) buvo panaši į maksimalią toleruojamą dozę pelėms, tačiau ne žiurkėms.

Mutageniškumo tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio genų arba chromosomų lygyje neparodė.

\*Atsižvelgiant į 50 kg sveriantį pacientą

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Briliantinis mėlynasis FCF (E 133)

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Magnio stearatas

Kukurūzų krakmolai

Megliuminas

Mikrokristalinė celiuliozė

Povidonas K 25

Pregelifikuotas krakmolai (paruoštas iš kukurūzų krakmolo)

Natrio hidroksidas

Sorbitolis (E 420)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Iš lizdinės plokštelės tablečių reikia išimti tik prieš pat vartojimą.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Dėžutė, kurioje yra 14, 28, 56 ar 98 tabletės, supakuotos į aliuminio / aliuminio lizdines plokšteles (PA / aliuminio / PVC / aliuminio), arba dėžutė, kurioje yra 30 x 1 ar 90 x 1 tablečių, supakuotų į perforuotas dalomąsias aliuminio / aliuminio lizdines plokšteles (PA / aliuminio / PVC / aliuminio), ir sudėtinė pakuotė, kurioje yra 360 tablečių (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 90 x 1 tablečių).



Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2010 m. spalio 7 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. rugpjūčio 20 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Twynsta 80 mg/5 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg telmisartano (*telmisartanum*) ir 5 mg amlodipino (*amlodipinum*) (amlodipino besilato pavidalu).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas  
Kiekvienoje tabletėje yra 337,28 mg sorbitolio (E 420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Tabletės yra dvisluoksnės: vienas sluoksnis mėlynas, kitas – baltas, ovalios, maždaug 16 mm ilgio. Ant baltojo sluoksnio yra išgraviruotas vaistinio preparato kodas A3 ir kompanijos logotipas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų pirminės hipertenzijos gydymas.

#### Gydymo papildymas

Twynsta 80 mg/5 mg skirtas suaugusiesiems, kurių tinkamai kraujospūdžio kontrolei nepakanka Twynsta 40 mg/5 mg.

#### Pakeičiamasis gydymas

Suaugusiems pacientams jau vartojamas atskiras telmisartano ir amlodipino tabletes galima keisti Twynsta tabletėmis, kuriose yra tokios pačios šių medžiagų dozės.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Rekomenduojama šio vaistinio preparato dozė yra viena tabletė per parą.

Didžiausia rekomenduojama dozė yra viena 80 mg telmisartano / 10 mg amlodipino tabletė per parą. Šis vaistinis preparatas skirtas ilgalaikiam gydymui.

Amlodipino vartoti kartu su greipfrutais ar jų sultimis nerekomenduojama, kadangi kai kurių pacientų organizme gali padidėti biologinis amlodipino prieinamumas ir dėl to sustiprėti hipotenzinis poveikis (žr. 4.5 skyrių).

#### Gydymo papildymas

Twynsta 80 mg/5 mg galima skirti pacientams, kurių tinkamai kraujospūdžio kontrolei nepakanka Twynsta 40 mg/5 mg.

Prieš gydymą keičiant fiksuotų dozių deriniu, rekomenduojama atskirai nustatyti kiekvieno komponento (t. y. amlodipino ir telmisartano) dozę. Jeigu kliniškai tinka, monoterapiją galima tiesiogiai keisti fiksuotų dozių deriniu.

10 mg amlodipino doze gydomiems pacientams, kuriems pasireiškia bet kokia dozę ribojanti nepageidaujama reakcija, pvz., edema, gydymą galima keisti kartą per parą vartojama Twynsta 40 mg/5 mg doze, t. y. mažinti amlodipino dozę, nesilpninant bendro tikėtino antihipertenzinio poveikio.

#### Pakeičiamasis gydymas

Pacientams, kurie jau vartoja atskirų telmisartano ir amlodipino tablečių, vietoj jų galima skirti kartą per parą gerti po vieną Twynsta tabletę, kurioje yra tokios pačios šių medžiagų dozės.

#### Senyvi (> 65 metų) žmonės

Senyviems pacientams dozės keisti nebūtina. Apie labai senus pacientus informacijos yra mažai. Senyviems pacientams rekomenduojama skirti standartinę amlodipino dozę, tačiau didinti dozę reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie hemodializuojami, gydymo šiuo vaistiniu preparatu patirties yra mažai. Tokius pacientus telmisartanu / amlodipinu reikia gydyti atsargiai, kadangi dialize amlodipinas ir telmisartanas iš organizmo nepašalinami (žr. ir 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozavimo keisti nereikia.

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Twynsta negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių). Pacientus, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, telmisartanu / amlodipinu reikia gydyti atsargiai. Jiems telmisartano negalima vartoti daugiau negu 40 mg kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikų populiacija

Telmisartano / amlodipino saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Twynsta galima gerti valgio metu arba nevalgius. Tabletę patariama užgerti skysčiu.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms, dihidropiridino dariniams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Tulžies nutekėjimo obstrukcija ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Šokas (įskaitant kardiogeninį).
- Kraujo ištekėjimo iš kairiojo širdies skilvelio obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenozė).
- Su nestabilia hemodinamika susijęs širdies nepakankamumas po ūminio miokardo infarkto.

Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), telmisartano / amlodipino negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių blokatoriais negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzino II receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas

nėštumo metu iširtas. Nustačius nėštumą, angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Telmisartanas eliminuojamas daugiausiai su tulžimi. Tikėtina, kad pacientų, kuriems yra tulžies nutekėjimo obstrukcija arba kepenų nepakankamumas, organizme vaistinio preparato klirensas yra mažesnis.

Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos laikas ilgesnis, o AUC vertės didesnės; jiems dozės rekomendacijų nenustatyta. Todėl amlodipino vartojimą reikia pradėti nuo mažiausių rekomenduojamų dozių ir reikia gydyti atsargiai tiek skiriant pradiniam gydymui, tiek didinant dozę.

Vadinasi, tokius pacientus telmisartanu / amlodipinu reikia gydyti atsargiai.

#### Renovaskulinė hipertenzija

Renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą (RAAS) veikiančių preparatų vartojantiems pacientams, kurių abiejų inkstų arba vieno, jei tik vienas funkcionuoja, arterijos susiaurėjusios, yra didesnė sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo pasireiškimo rizika.

#### Sutrikusi inkstų funkcija, persodintas inkstas

Telmisartanu / amlodipinu gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama periodiškai tirti kalio ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pacientų, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo telmisartanu / amlodipinu patirties nėra. Dialize telmisartanas ir amlodipinas iš organizmo nepašalinami.

#### Intravaskulinė hipovolemija

Pacientams, kurių organizme trūksta skysčių ir (arba) natrio, pavyzdžiui, dėl gydymo didele diuretikų doze, druskos kiekio ribojimo dietoje, vėmimo ar viduriavimo, gali pasireikšti simptominė hipotenzija, ypač po pirmos dozės pavartojimo. Prieš pradėdant gydyti telmisartanu, minėtas būklės reikia koreguoti. Jeigu telmisartanas / amlodipinas sukelia hipotenziją, pacientą reikia paguldyti ant nugaros, prirėkus į veną infuzuoti izotoninio natrio chlorido tirpalo. Kraujospūdį stabilizavus, gydymą galima tęsti.

#### Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokavimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl dvigubas RAAS blokavimas, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius) nerekomenduojamas. Vis dėlto, jei dvigubas RAAS blokavimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

#### Kitokios būklės, kurių metu stimuliuojama renino, angiotenzino ir aldosterono sistema

Pacientams, kurių kraujagyslių lygiųjų raumenų tonusas ir inkstų funkcija daugiausiai priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos tonuso (pvz., sergančiųjų sunkiu staziniu širdies nepakankamumu arba inkstų liga, įskaitant inksto arterijos susiaurėjimą), gydymas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais buvo susijęs su staigia hipotenzija, hiperazotemija, oligurija, retais atvejais – ūminiu inkstų nepakankamumu (žr. 4.8 skyrių).

#### Pirminis aldosteronizmas

Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, veikiančius per renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, paprastai nereaguoja, todėl telmisartanu jų gydyti nerekomenduojama.

### Aortos arba dviburės angos stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Kaip ir gydymo kitokiais kraujagysles plečiančiais vaistiniais preparatais metu, specialus atsargumas būtinas gydant pacientus, kuriems yra aortos ar dviburės angos stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija.

### Nestabili krūtinės angina, ūminis miokardo infarktas

Duomenų, pagrindžiančių telmisartano / amlodipino vartojimą sergant nestabilia krūtinės angina, ištikus miokardo infarktui ar mėnesio laikotarpiu po jo, nėra.

### Širdies nepakankamumu sergantys pacientai

Ilgalaikio, placebo kontroliuojamo amlodipino tyrimo su pacientais, sergančiais sunkiu (III ir IV klasės pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, metu pranešta apie didesnį plaučių edemos dažnį amlodipino grupėje, palyginti su placebo grupe (žr. 5.1 skyrių). Todėl pacientus, sergančius širdies nepakankamumu, reikia gydyti atsargiai.

Staziniu širdies nepakankamumu sergantiems pacientams kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia skirti atsargiai, nes ateityje gali padidėti kardiovaskulinių įvykių rizika ir mirštamumas.

### Cukriniu diabetu sergantys pacientai, gydomi insulinu arba kitokiais antidiabetiniais vaistiniais preparatais

Šiems pacientams gydymo telmisartanu metu gali pasireikšti hipoglikemija. Taigi tokiems pacientams reikia matuoti gliukozės kiekį kraujyje. Gali reikėti keisti insulino arba kitų antidiabetinių vaistinių preparatų dozę, jeigu būtina.

### Hiperkalemija

Vaistiniai preparatai, veikiantys renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, gali sukelti hiperkalemiją. Hiperkalemija gali būti mirtina senyviems žmonėms, pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu ar cukriniu diabetu, pacientams, kartu vartojantiems kitokių vaistinių preparatų, galinčių didinti kalio kiekį, ir (arba) pacientams, turintiems interkurentinių reiškinių.

Prieš derinant vaistinius preparatus, kurie veikia renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, reikia nustatyti naudos ir rizikos santykį.

Svarbiausi hiperkalemijos rizikos veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti, yra:

- cukrinis diabetas, inkstų funkcijos sutrikimas, amžius (> 70 metų);
- derinimas su vienu arba daugiau kitų vaistinių preparatų, kurie veikia renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, ir (arba) kalio papildais. Vaistiniai preparatai arba farmakoterapinės jų grupės, galinčios skatinti hiperkalemiją, yra druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio, kalį organizme sulaukiantys diuretikai, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai, nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVPNU, įskaitant selektyvaus poveikio COX-2 inhibitorius), heparinas, imunosupresantai (ciklosporinas ar takrolimuzas) ir trimetoprimas;
- interkurentiniai reiškiniai, ypač dehidratacija, ūminė širdies dekompenzacija, metabolinė acidozė, inkstų funkcijos pablogėjimas, staigus inkstų funkcijos pablogėjimas (pvz., infekcinės ligos), ląstelių irimas (pvz., ūminė galūnių išemija, rbdomiolizė, didelė trauma).

Reikia atidžiai sekti kalio kiekį tokių pacientų kraujo serume (žr. 4.5 skyrių).

### Senyvi pacientai

Senyviems pacientams amlodipino dozę didinti reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### Sorbitolis

Kiekvienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra 337,28 mg sorbitolio.

Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Twynsta nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems nustatytas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN).

## Natris

Kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## Kiti veiksniai

Kaip ir gydymo kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais metu, pacientams, sergantiems išemine kardiomiopatija arba išemine širdies ir kraujagyslių liga, pernelyg didelis kraujospūdžio sumažėjimas gali lemti miokardo infarktą arba smegenų insultą.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Klinikinių tyrimų metu sąveikos tarp šio fiksuotų dozių derinio dviejų sudedamųjų veikliųjų medžiagų nepastebėta.

### Sąveika, priklausoma nuo derinio

Sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta.

### Vaistiniai preparatai, kurių derinimą reikia apsvarstyti

#### *Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai*

Kiti kartu vartojami antihipertenziniai vaistiniai preparatai gali stiprinti telmisartano / amlodipino kraujospūdį mažinantį poveikį.

#### *Vaistiniai preparatai, galintys mažinti kraujospūdį*

Remiantis farmakologinėmis savybėmis, galima tikėti, kad visų antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant šį vaistinį preparatą, hipotenzinį poveikį gali stiprinti šie vaistiniai preparatai: baklofenas, amifostinas, neuroleptikai arba antidepresantai. Be to, alkoholis gali sunkinti ortostatinę hipotenziją.

#### *Kortikosteroidai (sisteminio vartojimo būdo)*

Silpnėja antihipertenzinis poveikis.

### Sąveika, priklausoma nuo telmisartano

#### Preparatai, kurių kartu vartoti nerekomenduojama

#### *Kalį organizme sulaikantys diuretikai, kalio papildai*

Angiotenzino II receptorių blokatoriai, pvz., telmisartanas, mažina diuretikų sukeltą kalio išsiskyrimą. Kalį organizme sulaikantys diuretikai, pvz., spironolaktonas, eplerenonas, triamterenas ar amiloridas, kalio papildai ar druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio, gali reikšmingai padidinti kalio kiekį kraujo serume. Jeigu minėtų vaistinių preparatų kartu vartoti būtina dėl dokumentuotos hipokalemijos, jais reikia gydyti atsargiai ir dažnai matuoti kalio kiekį kraujo serume.

#### *Litis*

Laikinas ličio koncentracijos padidėjimas kraujo serume ir toksinio poveikio sustiprėjimas buvo stebėti ličio vartojant kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių blokatoriais, įskaitant telmisartaną. Jeigu šiais vaistiniais preparatais kartu gydyti būtina, rekomenduojama atidžiai stebėti ličio kiekį kraujo serume.

#### *Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai, veikiantys renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą (RAAS)*

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio vaistinio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokavimas, kai vartojamas AKF inhibitoriaus, angiotenzino II receptorių blokatoriaus ir aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

### Vaistiniai preparatai, kurių kartu vartoti būtina atsargiai

#### *Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo*

NVPNU (pvz., uždegimą slopinančios acetilsalicilo rūgšties dozės, COX-2 inhibitoriai, neselektyvaus poveikio NVPNU) gali silpninti angiotenzino II receptorių blokatorių sukeltą antihipertenzinį poveikį. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (pvz., dehidratuotiems ligoniams arba senyviems žmonėms, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi), angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais ciklooksigenazę, gali lemti tolesnę inkstų funkcijos silpnėjimą, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo, kuris paprastai būna laikinas, pasireiškimą. Vadinasi, šiais vaistiniais preparatais kartu reikia gydyti atsargiai, ypač senyvus žmones. Tokiems pacientams būtina tinkama hidratacija, o kompleksinio gydymo pradžioje ir periodiškai tolesnio gydymo metu reikia sekti jų inkstų funkciją.

#### *Ramiprilis*

Vieno tyrimo metu telmisartano vartojimas kartu su ramipriliumi lėmė ramiprilio ir ramiprilato AUC<sub>0-24</sub> ir C<sub>max</sub> padidėjimą net iki 2,5 karto. Klinikinė šio pokyčio reikšmė nežinoma.

### Vaistiniai preparatai, kurių derinimą reikia apsvarstyti

#### *Digoksinas*

Gydant telmisartano ir digoksino deriniu, padidėjo digoksino didžiausios (49 %) ir mažiausios (20 %) koncentracijos kraujo plazmoje mediana. Pradėjus, koregavus bei nutraukus gydymą telmisartanu, reikia matuoti digoksino kiekį kraujyje, kad jį būtų galima palaikyti terapinės koncentracijos ribose.

### Sąveika, priklausoma nuo amlodipino

### Vaistiniai preparatai, kurių kartu vartoti būtina atsargiai

#### *CYP3A4 inhibitoriai*

Amlodipino vartojant kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės vaistiniais preparatais nuo grybelinės infekcijos, makrolidais, pvz., eritromicinu arba klaritromicinu, verapamilium arba diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija ir taip pat hipotenzijos rizika. Kliniškai šie farmakokinetikos (FK) skirtumai gali būti ryškesni senyviems žmonėms, todėl gali reikėti stebėti klinikinę būklę ir koreguoti dozę.

#### *CYP3A4 induktoriai*

Kartu su vaistiniu preparatu vartojant žinomų CYP3A4 induktorių, amlodipino koncentracija kraujo plazmoje gali kisti. Todėl kartu vartojant šių vaistinių preparatų ir po jų pavartojimo reikia stebėti kraujospūdį ir įvertinti dozės koregavimo poreikį, ypač jeigu kartu vartojama stiprių CYP3A4 induktorių (pvz., rifampicino ar paprastosios jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatų).

#### *Dantrolenas (infuzija)*

Gyvūnams skyrus verapamilio ir į veną leidžiamo dantroleno stebėtas mirtinas skilvelių virpėjimas ir kardiovaskulinis kolapsas, susiję su hiperkalemija. Dėl hiperkalemijos rizikos kalcio kanalų blokatorių, pvz., amlodipino, rekomenduojama vengti skirti pacientams, kurie turi polinkį piktybinei hipertermijai arba gydant piktybinę hipertermiją.

#### *Greipfrutai ir jų sultys*

Twynsta vartoti su greipfrutais ar jų sultimis nerekomenduojama, kadangi kai kurių pacientų organizme gali padidėti Twynsta veikliųjų medžiagų biologinis prieinamumas ir dėl to sustiprėti kraujospūdį mažinantis poveikis.

### Vaistiniai preparatai, kurių derinimą reikia apsvarstyti

#### *Takrolimuzas*

Kartu su amlodipinu vartojant takrolimuzo, kyla rizika padidėti takrolimuzo kiekiui kraujyje, tačiau

farmakokinetinis šios sąveikos mechanizmas neviseškai suprantamas. Kad būtų išvengta toksinio takrolimuzo poveikio, skiriant amlodipiną takrolimuzo vartojantiems pacientams būtina matuoti takrolimuzo kiekį kraujyje, prireikus – keisti takrolimuzo dozę.

#### *Ciklosporinas*

Ciklosporino ir amlodipino sąveikos tyrimų su sveikais savanoriais ar kitokia populiacija, išskyrus pacientus, kuriems persodintas inkstas, neatlikta. Pastariesiems pacientams nustatytas įvairus mažiausios ciklosporino koncentracijos padidėjimas (vidutiniškai nuo 0 % iki 40 %) kraujyje. Amlodipino vartojantiems pacientams, kuriems persodintas inkstas, reikia matuoti ciklosporino kiekį kraujyje, prireikus – mažinti ciklosporino dozę.

#### *Rapamicino mechanistinio taikinio (mTOR) inhibitoriai*

mTOR inhibitoriai, pvz., sirolimuzas, temsirolimuzas ir everolimuzas, yra CYP3A substratai. Amlodipinas yra silpnas CYP3A inhibitorius. Vartojamas kartu su mTOR inhibitoriais amlodipinas gali padidinti mTOR inhibitorių ekspoziciją.

#### *Simvastatinas*

Daugkartinių 10 mg amlodipino dozių vartojimas kartu su 80 mg simvastatino doze lėmė simvastatino ekspozicijos padidėjimą iki 77 %, palyginti su ekspozicija vartojant vien simvastatino. Taigi amlodipino vartojantiems pacientams simvastatino paros dozę reikia apriboti iki 20 mg.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Duomenų apie telmisartano / amlodipino vartojimą nėštumo metu yra mažai. Toksinio telmisartano / amlodipino poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta.

#### *Telmisartanas*

Pirmuoju nėštumo trimestru angiotenzino II receptorių blokatorių vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais angiotenzino II receptorių blokatorių vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Su gyvūnais atlikti telmisartano tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių teratogeninio poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Nors kontrolinių epidemiologinių tyrimų duomenų apie angiotenzino II receptorių blokatorių keliamą riziką nėra, tačiau ji gali būti tokia pati, kaip ir gydymo kitais šios klasės vaistiniais preparatais metu. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzino II receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu iširtas. Nustačius nėštumą, angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami angiotenzino II receptorių blokatoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo angiotenzino II receptorių blokatorių, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo angiotenzino II receptorių blokatorių, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

#### *Amlodipinas*

Amlodipino saugumas moterų nėštumo laikotarpiu neištirtas.



Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė didelių dozių toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

#### Žindymas

Amlodipinas išsiskiria į motinos pieną. Apskaičiuota motinos suvartotos dozės dalis, kurią gauna kūdikis, atitinka 3-7 % intervalą tarp kvartilų, o maksimalią dozę sudaro 15 %. Amlodipino poveikis kūdikiams nežinomas.

Kadangi nėra informacijos apie telmisartano vartojimą žindymo metu, telmisartanas / amlodipinas yra nerekomenduojamas ir alternatyvus gydymas vaistiniu preparatu, geriau iširtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius ir prieš laiką gimusius kūdikius.

#### Vaisingumas

Kontroliuojamų klinikinių fiksuotų dozių derinio arba atskirai vartojamų jo veikliųjų medžiagų tyrimų duomenų nėra.

Atskirų toksinio telmisartano ir amlodipino derinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta.

Ikiklinikinių tyrimų metu telmisartano poveikio patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta.

Pranešta, kad tam tikriems pacientams, vartojusiems kalcio kanalų blokatorių, atsirado laikinų biocheminių spermatozoidų galvutės pokyčių. Galimo amlodipino poveikio vaisingumui nustatyti nepakanka klinikinių duomenų. Atlikto vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Twynsta gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Pacientą reikia informuoti, kad gydymo metu gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip sinkopė, somnolencija, galvos svaigimas arba galvos sukimasis (žr. 4.8 skyrių). Taigi pacientams reikia patarti būti atsargiems vairuojant automobilį ar valdant mechanizmus. Jeigu minėtų reakcijų atsiranda, pacientas turi vengti galimai pavojingo darbo, pvz., vairavimo ar mechanizmų valdymo.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra galvos svaigimas ir periferinė edema. Retai (mažiau negu 1 atvejis 1 000 pacientų) galima sunki sinkopė.

Nepageidaujamos reakcijos, anksčiau nustatytos kiekvienai iš veikliųjų medžiagų (telmisartanui arba amlodipinui), gali būti ir Twynsta galimos nepageidaujamos reakcijos, net tuo atveju, jeigu klinikinių tyrimų metu arba vaistinį preparatą pateikus į rinką, jų nebuvo pastebėta.

#### Nepageidaujimų reakcijų santrauka lentelėje

Twynsta saugumas ir toleravimas buvo nustatyti penkiais kontroliuojamais klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 3 500 pacientų, iš kurių daugiau negu 2 500 buvo gydomi telmisartano ir amlodipino deriniu.

Nepageidaujamos reakcijos buvo suklasifikuotos pagal dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartanas</b>	<b>Amlodipinas</b>
<b><i>Infekcijos ir infestacijos</i></b>			
Nedažnas		Viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga, įskaitant faringitą ir sinusitą, šlapimo takų infekcinė liga, įskaitant cistitą	
Retas	Cistitas	Sepsis, įskaitant mirtiną <sup>1</sup>	
<b><i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i></b>			
Nedažnas		Anemija	
Retas		Trombocitopenija, eozinofilija	
Labai retas			Leukocitopenija, trombocitopenija
<b><i>Imuninės sistemos sutrikimai</i></b>			
Retas		Padidėjęs jautrumas, anafilaksinė reakcija	
Labai retas			Padidėjęs jautrumas
<b><i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i></b>			
Nedažnas		Hiperkalemija	
Retas		Hipoglikemija (cukriniu diabetu sergantiems pacientams)	
Labai retas			Hiperglikemija
<b><i>Psichikos sutrikimai</i></b>			
Nedažnas			Nuotaikos pokytis
Retas	Depresija, nerimas, nemiga		Sumišimas
<b><i>Nervų sistemos sutrikimai</i></b>			
Dažnas	Galvos svaigimas		
Nedažnas	Somnolencija, migrena, galvos skausmas, parestezija		
Retas	Sinkopė, periferinė neuropatija,		

	hipestezija, disgeuzija, tremoras		
Labai retas			Ekstrapiramidinis sindromas, hipertonija
<b><i>Akių sutrikimai</i></b>			
Dažnas			Regos sutrikimas (įskaitant diplopiją)
Nedažnas			Regos pažeidimas
Retas		Regos sutrikimas	
<b><i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Galvos sukimasis ( <i>vertigo</i> )		Ūžesys
<b><i>Širdies sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Bradikardija, palpitacija		
Retas		Tachikardija	
Labai retas			Miokardo infarktas, aritmija, skilvelinė tachikardija, prieširdžių virpėjimas
<b><i>Kraujagyslių sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Hipotenzija, ortostatinė hipotenzija, paraudimas		
Labai retas			Kraujagyslių uždegimas
<b><i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Kosulys	Dusulys	Dusulys, rinitas
Labai retas	Intersticinė plaučių liga <sup>3</sup>		
<b><i>Virškinimo trakto sutrikimai</i></b>			
Dažnas			Pakitusi žarnų motorika (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą)
Nedažnas	Pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas	Dujų kaupimasis virškinimo trakte	
Retas	Vėmimas, dantenu hipertrofija, dispepsija, burnos džiūvimas	Nemalonus pojūtis skrandyje	

Labai retas			Pankreatitas, gastritas
<b><i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i></b>			
Retas		Sutrikusi kepenų funkcija, kepenų pažeidimas <sup>2</sup>	
Labai retas			Hepatitis, gelta, kepenų fermentų kiekio padidėjimas (dažniausiai susijęs su tulžies staze)
<b><i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Niežėjimas	Hiperhidrozė	Alopecija, purpura, odos spalvos pokytis, hiperhidrozė
Retas	Egzema, eritema, išbėrimas	Angioedema (mirtina), vaistų sukeltas išbėrimas, toksinis odos išbėrimas, dilgėlinė	
Labai retas			Angioedema, daugiaformė eritema, dilgėlinė, eksfoliacinis dermatitas, Stevens-Johnson sindromas, jautrumo šviesai padidėjimas
Dažnis nežinomas			Toksinė epidermio nekrolizė
<b><i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i></b>			
Dažnas			Kulkšnių patinimas
Nedažnas	Artralgija, raumenų spazmai (kojų mėšlungis), mialgija		
Retas	Nugaros skausmas, galūnių skausmas (kojų skausmas)	Sausgyslių skausmas (simptomai, panašūs į tendinito)	
<b><i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i></b>			
Nedažnas		Inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą	Skausmingas šlapinimasis, poliakiurija
Retas	Nikturija		
<b><i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Erekcijos disfunkcija		Ginekomastija

<b><i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i></b>			
Dažnas	Periferinė edema		
Nedažnas	Astenija, krūtinės skausmas, nuovargis, edema		Skausmas
Retas	Negalavimas	Į gripą panaši liga	
<b><i>Tyrimai</i></b>			
Nedažnas	Kepenų fermentų kiekio padidėjimas	Kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje	Kūno svorio padidėjimas, kūno svorio sumažėjimas
Retas	Šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje	Kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje, hemoglobino kiekio sumažėjimas	

<sup>1</sup> Reiškinyms gali būti atsitiktinis arba susijęs su šiuo metu nežinomu mechanizmu

<sup>2</sup> Telmisartanu gydant po to, kai jis pateko į rinką, dauguma sutrikusios kepenų funkcijos / kepenų pažeidimo atvejų pasitaikė pacientams japonams. Japonai yra labiau linkę į šias nepageidaujamas reakcijas.

<sup>3</sup> Intersticinės plaučių ligos (daugiausia intersticinės pneumonijos ir eozinofilinės pneumonijos) atvejai buvo pranešti remiantis gydymo telmisartanu patirtimi, vaistiniam preparatui patekus į rinką

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema\*.

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai

Tikėtina, kad perdozavimo požymiai ir simptomai atitiks perdėtą farmakologinį poveikį. Svarbiausi tikėtini telmisartano perdozavimo simptomai yra hipotenzija ir tachikardija. Buvo ir bradikardijos, galvos svaigimo, kreatinino kiekio padidėjimo kraujo serume bei ūminio inkstų nepakankamumo atvejų.

Amlodipino perdozavimas gali lemti perdėtą periferinių kraujagyslių išsiplėtimą, galbūt ir refleksinę tachikardiją. Buvo ženklios ir tikriausiai ilgalaikės sisteminės hipotenzijos, net šoko, įskaitant mirtiną, atvejų.

### Gydymas

Pacientą reikia atidžiai stebėti. Gydymas – simptominis ir palaikomasis. Gydymas priklauso nuo laiko, praėjusio po prarijimo, ir simptomų sunkumo. Rekomenduojamos priemonės yra vėmimo sukėlimas ir (arba) skrandžio plovimas. Gali būti naudinga duoti gerti aktyvintosios anglies tiek perdozavus telmisartano, tiek amlodipino.

Reikia dažnai matuoti elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume. Jeigu pasireiškia hipotenzija, pacientą reikia paguldyti ant nugaros, pakelti aukščiau galūnes ir nedelsiant pradėti gydyti druskų ir skysčių kiekį papildančiais preparatais. Reikia pradėti taikyti palaikomąjį gydymą.

Naikinant kalcio kanalų blokados sukeltą poveikį, gali būti naudinga į veną leisti kalcio gliukonato tirpalo.

Tam tikrais atvejais gali būti naudinga išplauti skrandį. Sveikiems savanoriams skyrus aktyvintosios anglies ne vėliau kaip per 2 valandas po 10 mg amlodipino suvartojimo, nustatytas amlodipino absorbcijos greičio sumažėjimas.

Hemodialize telmisartanas ir amlodipinas iš organizmo nepašalinami.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiančios vaistiniai preparatai, angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB) ir kalcio kanalų blokatoriai, ATC kodas – C09DB04.

Twynsta sudėtyje yra dviejų antihipertenzinių sudedamųjų veikliųjų medžiagų, papildančių viena kitos veikimo mechanizmą kontroliuojant pirmine hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdį, tai angiotenzino II receptorių blokatorius telmisartanas ir dihidropiridino grupės kalcio kanalų blokatorius amlodipinas.

Kartu vartojamos šios medžiagos sukelia adityvų antihipertenzinį poveikį: kraujospūdį mažina stipriau, negu kiekviena jų atskirai vartojama.

Kartą per parą vartojamas Twynsta veiksmingai ir pastoviai kraujospūdį mažina 24 valandas tarp terapinių dozių ribų.

#### Telmisartanas

Telmisartanas yra geriamasis specifinio poveikio angiotenzino II receptorių blokatorius. Telmisartanas labai dideliu afinitetu išstumia angiotenziną II iš prisijungimo prie AT<sub>1</sub> potipio receptorių vietų. Nuo šių receptorių dirginimo priklauso žinomas angiotenzino II poveikis. Dalinis agonistinis poveikis AT<sub>1</sub> receptoriams telmisartanui nebūdingas. Prie AT<sub>1</sub> receptorių telmisartanas prisijungia selektyviai ir ilgam. Kitos rūšies receptorių, įskaitant AT<sub>2</sub> bei kitokius mažiau apibūdintus angiotenzino receptorius, telmisartanas neveikia. Kokia minėtų receptorių funkcija ir koks galimas poveikis, jeigu juos per daug stimuliuoja angiotenzinas II (jo kiekis veikiant telmisartanui padidėja), nežinoma. Telmisartanas mažina aldosterono koncentraciją kraujo plazmoje. Žmogaus kraujo plazmoje esančio renino aktyvumo telmisartanas neslopina, jonų srovės kanalų neblokuoja. Kadangi angiotenziną konvertuojančio fermento (kininazės II), kuris ardo ir bradikininą, telmisartanas neslopina, todėl bradikinino sukeltamų nepageidaujamų reakcijų neturėtų stiprinti.

Žmogui 80 mg telmisartano dozė beveik visiškai užslopina angiotenzino II sukeltą kraujospūdžio padidėjimą. Slopinamasis poveikis išsilaiko ilgiau negu 24 val., o išmatuojamas būna net 48 val.

Išgėrus pirmą telmisartano dozę, antihipertenzinis poveikis palaipsniui tampa akivaizdus per 3 val. Daugiausiai kraujospūdis sumažėja paprastai po 4-8 gydymo savaičių. Preparato vartojant ilgai, jo poveikis išlieka.

Ambulatoriniais kraujospūdžio matavimais nustatyta, jog vienkartinės dozės antihipertenzinis poveikis visuomet išlieka ilgiau negu 24 val., įskaitant paskutines 4 val. prieš kitos dozės vartojimą. Tai patvirtina ir placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai: išgėrus tiek 40 mg, tiek 80 mg telmisartano dozę, mažiausia koncentracija kraujo plazmoje pastoviai buvo didesnė negu 80 % didžiausios. Laikas, per kurį sistolinis kraujospūdis padidėja iki tokio, koks buvo prieš preparato vartojimą, turi akivaizdžią tendenciją priklausyti nuo dozės dydžio. Apie diastolinio kraujospūdžio didėjimo priklausomumą duomenys yra prieštaringi.

Hipertenzija sergantiems pacientams telmisartanas mažina ir sistolinį, ir diastolinį kraujospūdį, tačiau pulso dažnio nekeičia. Ar vaistinio preparato sukeltas diurezinis ir natrį iš organizmo išskiriantis poveikis daro įtaką jo sukeltamam hipotenziniam poveikiui, dar nenustatyta. Telmisartano antihipertenzinis veiksmingumas yra panašus į kitoms antihipertenzinių vaistinių preparatų grupėms priklausančių medžiagų veiksmingumą. Tai nustatyta klinikiniais tyrimais, kurių metu vaistinio preparato poveikis lygintas su amlodipino, atenololio, enalaprilio, hidrochlorotiazido bei lizinoprilio. Telmisartano vartojimą nutraukus staigiai, kraujospūdis palaipsniui per kelias paras tampa toks, koks buvo prieš gydymą, atsigaunančioji hipertenzija nepasireiškia.

Klinikinių tyrimų metu telmisartano vartojantems pacientams sausas kosulys pasireiškė reikšmingai rečiau negu vartojantiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (minėtų vaistinių preparatų poveikis lygintas tiesiogiai).

Dviem dideliais atsitiktinių imčių, kontroliuojamais tyrimais ONTARGET (angl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ir VA NEPHRON-D (angl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų taikinių pažeida.

VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų išėjimui ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams. Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų išiečių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o susiję nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

### Amlodipinas

Amlodipinas yra dihidropiridinių grupės kalcio jonų judėjimo į ląstelės vidų inhibitorius (ilgai veikiančių kanalų blokatorius arba kalcio jonų antagonistas). Jis slopina kalcio jonų patekimą per membraną į širdies ir lygiųjų kraujagyslių raumenų ląsteles. Antihipertenzinis amlodipino poveikis pasireiškia dėl tiesioginio kraujagyslių lygiųjų raumenų atpalaiduojančio poveikio, kuris lemia periferinių kraujagyslių pasipriešinimo ir kraujospūdžio mažėjimą. Bandomųjų tyrimų duomenys rodo, kad amlodipinas prisijungia prie dihidropiridinių ir nedihidropiridinių jungimosi vietų. Amlodipinas yra santykinai selektyviai kraujagysles veikiantis preparatas. Kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles jis veikia stipriau negu širdies raumens ląsteles.

Hipertenzija sergantiems pacientams kartą per parą vartojamas amlodipinas kraujospūdį tiek gulint, tiek stovint kliniškai reikšmingai mažina 24 valandas. Staigios hipotenzijos amlodipinas nesukelia, kadangi pradeda veikti lėtai.

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, terapinės amlodipino dozės mažina inkstų kraujagyslių pasipriešinimą, didina glomerulų filtracijos greitį ir efektyvią plazmos tėkmę inkstuose, nekeisdamos filtruojamos frakcijos ar nesukeldamos proteinurijos.

Amlodipino vartojimas nesiejamas su nepageidaujamu poveikiu medžiagų apykaitai ar kraujo plazmos lipidų kiekio pokyčiais. Vaistinis preparatas tinka pacientams, sergantiems astma, cukriniu diabetu bei podagra.

Vartojimas širdies nepakankamumu sergantiems pacientams

Hemodinamikos tyrimai ir kontroliuojami klinikiniai fizinio krūvio toleravimo tyrimai su pacientais, sergančiais II-IV klasės (pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, parodė, kad amlodipinas klinikinės būklės nesunkina, atsižvelgiant į fizinio krūvio toleravimą, kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakciją ir klinikinius simptomus.

Placebu kontroliuojamo tyrimo (PRAISE), skirto įvertinti poveikį pacientams, sergantiems III-IV klasės (pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, vartojantiems digoksino, diuretikų ir AKF inhibitorių, duomenys rodo, kad amlodipinas nedidino širdies nepakankamumu sergančių pacientų mirštamumo ar mirštamumo kartu su sergamumu rizikos.

Stebimojo ilgalaikio placebu kontroliuojamo amlodipino tyrimo (PRAISE-2) metu nustatyta, kad amlodipinas neveikė pastovias AKF inhibitorių, rusmenės glikozidų ir diuretikų dozes vartojančių pacientų, sergančių III ar IV klasės (pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, kuriems nebuvo klinikinių išeminės širdies ligos simptomų ar objektyvių duomenų, rodančių išeminę širdies ligą, bendro kardiovaskulinio mirštamumo dažnio. Šios populiacijos pacientams amlodipino vartojimas buvo susijęs su plaučių edemos padažnėjimu.

#### Telmisartanas / amlodipinas

8 savaičių daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebu kontroliuojamo, paralelinių grupių faktorialaus tyrimo, kuriame dalyvavo 1 461 pacientas, sergantis lengva, vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija (vidutinis diastolinis kraujospūdis [DKS] sėdint  $\geq 95$ , bet  $\leq 119$  mm Hg), metu gydymas kiekvienos dozės Twynsta deriniu, palyginti su atitinkamos kiekvienos veikliosios medžiagos monoterapija, lėmė reikšmingai didesnę diastolinio ir sistolinio kraujospūdžio sumažėjimą ir didesnę kontrolės dažnį.

Visos terapinės Twynsta dozės sukėlė nuo dozės dydžio priklausomą sistolinio / diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą: -21,8/-16,5 mm Hg (gydant 40 mg/5 mg doze), -22,1/-18,2 mm Hg (gydant 80 mg/5 mg doze), -24,7/-20,2 mm Hg (gydant 40 mg/10 mg doze) ir -26,4/-20,1 mm Hg (gydant 80 mg/10 mg doze). Diastolinis kraujospūdis sumažėjo iki  $< 90$  mm Hg atitinkamai 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % ir 85,3 % pacientų. Reikšmės pakoreguotos pagal pradinę reikšmę ir šalį.

Antihipertenzinis poveikis didžiaja dalimi buvo pasiektas per 2 savaites nuo gydymo pradžios. Iš 1 050 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija (DKS  $\geq 100$  mm Hg), pogrupio 32,7-51,8 % pakankamai reagavo į monoterapiją tiek telmisartanu, tiek amlodipinu. Gydymo deriniu, kuriame yra 5 mg amlodipino, sukeltas vidutinis sistolinio / diastolinio kraujospūdžio pokytis (gydant 40 mg/5 mg doze: -22,2/-17,2 mm Hg, gydant 80 mg/5 mg doze: -22,5/-19,1 mm Hg.) buvo panašus arba didesnis už sukeltą 10 mg amlodipino dozės (-21/-17,6 mm Hg) bei susijęs su reikšmingai mažesniu edemos dažniu (gydant 40 mg/5 mg doze: 1,4 %, gydant 80 mg/5 mg doze: 0,5 %, gydant 10 mg amlodipino doze: 17,6 %).

Automatinis ambulatorinis kraujospūdžio matavimas 562 pacientų pogrupyje patvirtino klinikoje stebėtą pastovų sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą visu 24 val. dozavimo laikotarpiu.

Tolesnio daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, aktyviai kontroliuojamo, paralelinių grupių tyrimo metu iš viso 1 097 lengva, vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija sergantys pacientai, kurių kraujospūdžio tinkamai nekontroliavo 5 mg amlodipino dozė, buvo gydyti Twynsta (40 mg/5 mg arba 80 mg/5 mg) arba vien amlodipinu (5 mg arba 10 mg doze). Po 8 gydymo savaičių gydymas tiek vienu, tiek kitu deriniu buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už monoterapiją tiek viena, tiek kita amlodipino doze, atsižvelgiant į sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą (gydant 40 mg/5 mg doze: -13,6/-9,4 mm Hg, gydant 80 mg/5 mg doze: -15/-10,6 mm Hg, palyginti su -6,2/-5,7 mm Hg, gydant 5 mg amlodipino doze, ir -11,1/-8 mm Hg, gydant 10 mg amlodipino doze), ir didesnis buvo diastolinio kraujospūdžio kontrolės dažnis, palyginti su atitinkama monoterapija (56,7 % ir 63,8 %, gydant atitinkamai 40 mg/5 mg ir 80 mg/5 mg doze, palyginti su 42 % ir 56,7 %, gydant atitinkamai 5 mg ir 10 mg amlodipino doze). Gydymo 40 mg/5 mg ar 80 mg/5 ml doze metu edemos dažnis buvo reikšmingai mažesnis negu gydymo 10 mg amlodipino doze metu (atitinkamai 4,4 % ir 24,9 %).

Kito daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, aktyviai kontroliuojamo, paralelinių grupių tyrimo metu 947 lengva, vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija sergantys pacientai, kurių kraujospūdžio tinkamai nekontroliavo 10 mg amlodipino dozė, buvo gydyti Twynsta (40 mg/10 mg arba 80 mg/10 mg) arba vien amlodipinu (10 mg doze). Po 8 gydymo savaičių gydymas tiek vienu,



ties kitu deriniu buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už monoterapiją amlodipinu, atsižvelgiant į sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą (-11,1/-9,2 mm Hg, gydant 40 mg/10 mg doze, ir -11,3/-9,3 mm Hg, gydant 80 mg/10 mg doze, palyginti su -7,4/-6,5 mm Hg, gydant 10 mg amlodipino doze), ir didesnis buvo diastolinio kraujospūdžio sunormalizavimo dažnis, palyginti su monoterapija (63,7 % ir 66,5 %, gydant atitinkamai 40 mg/10 mg ir 80 mg/10 mg doze, palyginti su 51,1 %, gydant 10 mg amlodipino doze).

Dviejų atitinkamų atvirų, ilgalaikių, stebimųjų tyrimų, atliekamų tolesnius 6 mėn., metu Twynsta poveikis išsilaikė visu tiriamuoju laikotarpiu. Be to, buvo įrodyta, kad pacientams, kuriems Twynsta 40 mg/10 mg kraujospūdį kontroliavo nepakankamai, pradėjusiems vartoti Twynsta 80 mg/10 mg, kraujospūdis mažėjo daugiau.

Klinikinių tyrimų programos metu bendras nepageidaujamų Twynsta reakcijų dažnis buvo mažas: jų atsirado tik 12,7 % gydomų pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo periferinė edema ir galvos svaigimas (žr. ir 4.8 skyrių). Stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko tas, kurios tikėtinos atsižvelgiant į sudedamųjų veiklių medžiagų, t. y. telmisartano ir amlodipino, saugumo duomenis. Naujų ar sunkesnių nepageidaujamų reakcijų nestebėta. Twynsta gydomiems pacientams su edema susijusių reiškinių (periferinės edemos, generalizuotos edemos ir edemos) dažnis pastoviai buvo mažesnis negu pacientams, vartojantiems 10 mg amlodipino dozę. Faktoriaus tyrimo metu Twynsta 40 mg/5 mg arba 80 mg/5 mg gydytiems pacientams edemos dažnis buvo 1,3 %, gydytiems Twynsta 40 mg/10 mg arba 80 mg/10 mg – 8,8 %, gydytiems 10 mg amlodipino doze – 18,4 %. Pacientams, kuriems 5 mg amlodipino doze kraujospūdžio nekontroliavo, gydymo Twynsta 40 mg/5 mg arba 80 mg/5 mg metu edemos dažnis buvo 4,4 %, gydymo 10 mg amlodipino doze metu – 24,9 %.

Antihipertenzinis Twynsta poveikis buvo panašus nepriklausomai nuo amžiaus ir lyties ir panašus cukriniu diabetu sergantiems ar nesergantiems pacientams.

Kitokios populiacijos pacientams, išskyrus sergančius hipertenzija, Twynsta poveikis netirtas. Telmisartanas buvo tirtas didelės apimties pasekmių tyrimo metu, kuriame dalyvavo 25 620 didelės širdies ir kraujagyslių ligų rizikos pacientų (ONTARGET). Amlodipino poveikis tirtas pacientams, sergantiems lėtine stabilia krūtinės angina, spazminės kilmės krūtinės angina bei angiografija patvirtinta širdies vainikinių arterijų liga.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Twynsta tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis hipertenzijos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Fiksuotų dozių derinio farmakokinetika

Twynsta absorbcijos greitis ir apimtis yra ekvivalentiški atskirai vartojamų telmisartano ir amlodipino tablečių biologiniam prieinamumui.

### Absorbcija

Telmisartanas absorbuojamas greitai, tačiau absorbuojamas kiekis varijuoja. Vidutinis absoliutus telmisartano biologinis prieinamumas yra maždaug 50 %. Su maistu pavartoto telmisartano plotas po koncentracijos kraujo plazmoje priklausomai nuo laiko kreivė ( $AUC_{0-\infty}$ ) sumažėja įvairiai nuo maždaug 6 %, vartojant 40 mg dozę, iki maždaug 19 %, vartojant 160 mg dozę. Praėjus 3 val. po telmisartano pavartojimo, koncentracija kraujo plazmoje būna vienoda ir tuo atveju, kai jo geriama valgio metu, ir tuo atveju, kai geriama nevalgius.

Vartojant terapinę amlodipino dozę, amlodipinas absorbuojamas gerai, didžiausia koncentracija kraujyje stebima po 6-12 val. Apskaičiuotas absoliutus biologinis prieinamumas yra 64-80 %. Kartu pavartotas maistas biologinio amlodipino prieinamumo nekeičia.

### Pasiskirstymas

Didžioji dalis (> 99,5 %) telmisartano prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, daugiausia alfa-1 rūgščiojo glikoproteino. Vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai ( $V_{dss}$ ), yra maždaug 500 l.

Amlodipino pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. Tyrimai *in vitro* rodo, kad hipertenzija sergančių pacientų organizme maždaug 97,5 % cirkuliuojančio amlodipino prisijungia prie kraujo plazmos baltymų.

### Biotransformacija

Telmisartanas metabolizuojamas konjugacijos būdu į pirminio junginio gliukuronidus. Konjugatai farmakologiniu aktyvumu nepasižymi.

Amlodipinas kepenyse ekstensyviai (maždaug 90 %) metabolizuojamas į neaktyvius metabolitus.

### Eliminacija

Organizme telmisartano farmakokinetinis skilimas yra biekspontinis, galutinės pusinės eliminacijos laikas yra > 20 val. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) ir, šiek tiek mažiau, plotas po koncentracijos kraujo plazmoje priklausomai nuo laiko kreivė (AUC) didėja neproporcingai dozės dydžiui. Vartojant rekomenduojamą dozę, kliniškai reikšmingo telmisartano kaupimosi organizme nepastebėta. Vaistinio preparato koncentracija moterų kraujo plazmoje buvo didesnė negu vyrų, bet tai veiksmingumui įtakos neturėjo.

Tiek išgertas, tiek į veną suleistas telmisartanas iš organizmo eliminuojamas beveik vien tik su išmatomis, daugiausiai nepakitusio junginio pavidalu. Pro inkstus bendrai išsiskiria < 1 % dozės. Palyginti su kepenų kraujotaka (apie 1 500 ml/min.), bendras telmisartano klirensas kraujo plazmoje ( $Cl_{tot}$ ) yra didelis (maždaug 1 000 ml/min.).

Amlodipino eliminacija iš kraujo plazmos yra dvifazė, galutinės pusinės eliminacijos laikas, vartojant vieną kartą per parą, yra maždaug 30-50 val. Pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi po 7-8 nepertraukiamo vartojimo parų. Su šlapimu išsiskiria 10 % nepakitusio amlodipino ir 60 % jo metabolitų.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Manoma, kad dėl nedidelio telmisartano AUC sumažėjimo vaistinio preparato terapinis veiksmingumas neturėtų mažėti. Koncentracijos kraujo plazmoje priklausomybė nuo dozės dydžio nėra tiesinė. Vartojant didesnes nei 40 mg dozes,  $C_{max}$  ir, kiek mažiau, AUC didėja neproporcingai dozės dydžiui.

Amlodipino farmakokinetika yra tiesinė.

### Vaikų populiacija (jaunesni kaip 18 metų)

Apie farmakokinetiką vaikų ir paauglių organizme duomenų nėra.

### Lytis

Nustatyta, kad telmisartano koncentracija kraujo plazmoje skiriasi: moterų kraujo plazmoje  $C_{max}$  ir AUC yra atitinkamai maždaug 3 ir 2 kartus didesnės negu vyrų.

### Senyvi žmonės

Jaunų ir senyvų pacientų organizme telmisartano farmakokinetika nesiskiria.

Senyvų ir jaunų žmonių organizme laikas, per kurį amlodipino koncentracija kraujo plazmoje tampa didžiausia, yra panašus. Senyvų pacientų organizme amlodipino klirensas yra linkęs mažėti ir lemti AUC padidėjimą bei pusinės eliminacijos laiko pailgėjimą.

### Inkstų funkcijos sutrikimas

Pastebėta, jog pacientų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kraujo plazmoje telmisartano koncentracija padvigubėja, tačiau stebėta mažesnė koncentracija tų pacientų kraujo plazmoje, kuriems dėl inkstų nepakankamumo atliekamos dializės. Inkstų nepakankamumu sergančių pacientų organizme didelis kiekis telmisartano prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, todėl dialize jo pašalinti negalima. Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme telmisartano pusinės eliminacijos laikas nekinta. Amlodipino farmakokinetikos inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingai neveikia.

### Kepenų funkcijos sutrikimas

Farmakokinetikos tyrimais nustatyta, jog pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme absoliutus biologinis telmisartano prieinamumas padidėja iki beveik 100 %. Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme telmisartano pusinės eliminacijos laikas nekinta. Kepenų nepakankamumu sergančių pacientų organizme amlodipino klirensas yra mažesnis, todėl maždaug 40-60 % padidėja AUC.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Kadangi ikiklinikiniais tyrimais nustatytas toksinis telmisartano ir amlodipino poveikis nesutampa, todėl nėra tikėtina, kad derinys sukels stipresnį toksinį poveikį. Tai patvirtino 13 savaičių trukmės poūmio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis rezultatai, joms skiriant 3,2/0,8 mg/kg kūno svorio, 10/2,5 mg/kg kūno svorio arba 40/10 mg/kg kūno svorio telmisartano ir amlodipino dozes. Turimi ikiklinikiniai šio fiksuotų dozių derinio veikliųjų medžiagų duomenys pateikti toliau.

### Telmisartanas

Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu gyvūnams, kurių kraujospūdis buvo normalus, telmisartano dozė, nuo kurios preparato ekspozicija gyvūnų organizme buvo panaši kaip terapinę dozę vartojančių žmonių organizme, sumažėjo raudonųjų ląstelių parametrų (eritrocitų, hemoglobino, hematokrito) vertės, pakito inkstų hemodinamikos rodikliai (kraujyje padidėjo šlapalo azoto ir kreatinino kiekis), padidėjo kalio kiekis kraujo serume. Šunims nustatytas inkstų kanalėlių išsiplėtimas ir atrofija. Be to, žiurkėms ir šunims atsirado skrandžio gleivinės pažaidų: erozijų, opų arba uždegimų. Šis nuo farmakologinio poveikio priklausomas nepageidaujamas poveikis yra žinomas iš ikiklinikinių angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių bei angiotenzino II receptorių blokatorių tyrimų ir nuo jo buvo galima apsaugoti duodant gerti fiziologinio tirpalo. Abiejų rūšių gyvūnų kraujo plazmoje padidėjo renino aktyvumas, atsirado inkstų jukstaglomerulinių ląstelių hipertrofija (hiperplazija). Manoma, jog šis poveikis, kuris yra būdingas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių grupei bei kitiems angiotenzino II receptorių blokatoriams, klinikai nėra reikšmingas. Neabejotinų teratogeninio poveikio įrodymų negauta, tačiau toksinės terlmisartano dozės darė poveikį postnataliniam jauniklių vystimuisi: mažino jų kūno svorį, uždelsė atsimerkimą. Tyrimų *in vitro* metu mutageninio ar reikšmingo klastogeninio aktyvumo nenustatyta. Žiurkėms ir pelėms kancerogeninio poveikio telmisartanas nesukėlė.

### Amlodipinas

#### *Toksinis poveikis reprodukcijai*

Reprodukcijos tyrimuose su žiurkėmis ir pelėmis nustatytas vėlesnis vaikavimosi laikas, ilgesnė atsivedimo trukmė ir sumažėjęs jauniklių išgyvenamumas skiriant dozes, maždaug 50 kartų didesnes nei maksimali žmogui rekomenduojama dozė, apskaičiuota mg/kg.

#### *Neigiamas poveikis vaisingumui*

Žiurkėms duodant per burną amlodipino maleato paros dozė (patinams 64 paras prieš suporavimą, patelėms – 14 parų prieš suporavimą), ne didesnę kaip 10 mg/kg kūno svorio (apie 8 kartus\* didesnę už didžiausią rekomenduojamą dozė žmogui, t. y. 10 mg per parą, apskaičiuotą mg/m<sup>2</sup>), vaisingumui poveikio nepasireiškė.

Kitame tyrime su žiurkėmis, kuriame žiurkių patinams 30 parų skirta žmogaus dozei, apskaičiuotai mg/kg, lygiavertė amlodipino besilato dozė, nustatytas folikulus stimuliuojančio hormono ir

testosterono koncentracijos plazmoje sumažėjimas bei spermos tankio ir subrendusių spermatidų bei Sertoli ląstelių skaičiaus sumažėjimas.

#### *Kancerogenezės ir mutagenozės tyrimai*

Žiurkėms ir pelėms, kurioms amlodipino skirta kartu su maistu dvejus metus, kancerogeninio poveikio nenustatyta, kai vaistinio preparato koncentracija buvo apskaičiuota taip, kad atitiktų 0,5 mg/kg, 1,25 mg/kg ir 2,5 mg/kg per parą dozes. Didžiausia dozė (pelėms – panaši į maksimalią rekomenduojamą klinikinę 10 mg dozę, apskaičiuotą mg/m<sup>2</sup>, žiurkėms – dvigubai\* už ją didesnė) buvo panaši į maksimalią toleruojamą dozę pelėms, tačiau ne žiurkėms.

Mutageniškumo tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio genų arba chromosomų lygyje neparodė.

\*Atsižvelgiant į 50 kg sveriantį pacientą

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas  
Briliantinis mėlynasis FCF (E 133)  
Juodasis geležies oksidas (E 172)  
Geltonasis geležies oksidas (E 172)  
Magnio stearatas  
Kukurūzų krakmolai  
Megliuminas  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Povidonas K 25  
Pregelifikuotas krakmolai (paruoštas iš kukurūzų krakmolo)  
Natrio hidroksidas  
Sorbitolis (E 420)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Iš lizdinės plokštelės tabletes reikia išimti tik prieš pat vartojimą.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Dėžutė, kurioje yra 14, 28, 56 ar 98 tabletės, supakuotos į aliuminio / aliuminio lizdines plokšteles (PA / aliuminio / PVC / aliuminio), arba dėžutė, kurioje yra 30 x 1 ar 90 x 1 tablečių, supakuotų į perforuotą dalomąsias aliuminio / aliuminio lizdines plokšteles (PA / aliuminio / PVC / aliuminio), ir sudėtinė pakuotė, kurioje yra 360 tablečių (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 90 x 1 tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2010 m. spalio 7 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. rugpjūčio 20 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Twynsta 80 mg/10 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg telmisartano (*telmisartanum*) ir 10 mg amlodipino (*amlodipinum*) (amlodipino besilato pavidalu).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas  
Kiekvienoje tabletėje yra 337,28 mg sorbitolio (E 420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Tabletės yra dvisluoksnės: vienas sluoksnis mėlynas, kitas – baltas, ovalios, maždaug 16 mm ilgio. Ant baltojo sluoksnio yra išgraviruotas vaistinio preparato kodas A4 ir kompanijos logotipas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų pirminės hipertenzijos gydymas.

#### Gydymo papildymas

Twynsta 80 mg/10 mg skirtas suaugusiesiems, kurių tinkamai kraujospūdžio kontrolei nepakanka Twynsta 40 mg/10 mg arba Twynsta 80 mg/5 mg.

#### Pakeičiamasis gydymas

Suaugusiems pacientams jau vartojamas atskiras telmisartano ir amlodipino tabletes galima keisti Twynsta tabletėmis, kuriose yra tokios pačios šių medžiagų dozės.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Rekomenduojama šio vaistinio preparato dozė yra viena tabletė per parą.

Didžiausia rekomenduojama dozė yra viena 80 mg telmisartano / 10 mg amlodipino tabletė per parą. Šis vaistinis preparatas skirtas ilgalaikiam gydymui.

Amlodipino vartoti kartu su greipfrutais ar jų sultimis nerekomenduojama, kadangi kai kurių pacientų organizme gali padidėti biologinis amlodipino prieinamumas ir dėl to sustiprėti hipotenzinis poveikis (žr. 4.5 skyrių).

#### Gydymo papildymas

Twynsta 80 mg/10 mg galima skirti pacientams, kurių tinkamai kraujospūdžio kontrolei nepakanka Twynsta 40 mg/10 mg arba Twynsta 80 mg/5 mg.

Prieš gydymą keičiant fiksuotų dozių deriniu, rekomenduojama atskirai nustatyti kiekvieno komponento (t. y. amlodipino ir telmisartano) dozę. Jeigu kliniškai tinka, monoterapiją galima tiesiogiai keisti fiksuotų dozių deriniu.

10 mg amlodipino doze gydomiems pacientams, kuriems pasireiškia bet kokia dozę ribojanti nepageidaujama reakcija, pvz., edema, gydymą galima keisti kartą per parą vartojama Twynsta 40 mg/5 mg doze, t. y. mažinti amlodipino dozę, nesilpninant bendro tikėtino antihipertenzinio poveikio.

#### Pakeičiamasis gydymas

Pacientams, kurie jau vartoja atskirų telmisartano ir amlodipino tablečių, vietoj jų galima skirti kartą per parą gerti po vieną Twynsta tabletę, kurioje yra tokios pačios šių medžiagų dozės.

#### Senyvi (> 65 metų) žmonės

Senyviems pacientams dozės keisti nebūtina. Apie labai senus pacientus informacijos yra mažai. Senyviems pacientams rekomenduojama skirti standartinę amlodipino dozę, tačiau didinti dozę reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie hemodializuojami, gydymo šiuo vaistiniu preparatu patirties yra mažai. Tokius pacientus telmisartanu / amlodipinu reikia gydyti atsargiai, kadangi dialize amlodipinas ir telmisartanas iš organizmo nepašalinami (žr. ir 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozavimo keisti nereikia.

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Twynsta negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių). Pacientus, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, telmisartanu / amlodipinu reikia gydyti atsargiai. Jiems telmisartano negalima vartoti daugiau negu 40 mg kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikų populiacija

Telmisartano / amlodipino saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Twynsta galima gerti valgio metu arba nevalgius. Tabletę patariama užgerti skysčiu.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms, dihidropiridino dariniams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Tulžies nutekėjimo obstrukcija ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Šokas (įskaitant kardiogeninį).
- Kraujo ištekėjimo iš kairiojo širdies skilvelio obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenozė).
- Su nestabilia hemodinamika susijęs širdies nepakankamumas po ūminio miokardo infarkto.

Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), telmisartano / amlodipino negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių blokatoriais negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzino II receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas

nėštumo metu iširtas. Nustačius nėštumą, angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Telmisartanas eliminuojamas daugiausiai su tulžimi. Tikėtina, kad pacientų, kuriems yra tulžies nutekėjimo obstrukcija arba kepenų nepakankamumas, organizme vaistinio preparato klirensas yra mažesnis.

Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos laikas ilgesnis, o AUC vertės didesnės; jiems dozės rekomendacijų nenustatyta. Todėl amlodipino vartojimą reikia pradėti nuo mažiausių rekomenduojamų dozių ir reikia gydyti atsargiai tiek skiriant pradiniam gydymui, tiek didinant dozę.

Vadinasi, tokius pacientus telmisartanu / amlodipinu reikia gydyti atsargiai.

#### Renovaskulinė hipertenzija

Renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą (RAAS) veikiančių preparatų vartojantiems pacientams, kurių abiejų inkstų arba vieno, jei tik vienas funkcionuoja, arterijos susiaurėjusios, yra didesnė sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo pasireiškimo rizika.

#### Sutrikusi inkstų funkcija, persodintas inkstas

Telmisartanu / amlodipinu gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama periodiškai tirti kalio ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pacientų, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo telmisartanu / amlodipinu patirties nėra. Dialize telmisartanas ir amlodipinas iš organizmo nepašalinami.

#### Intravaskulinė hipovolemija

Pacientams, kurių organizme trūksta skysčių ir (arba) natrio, pavyzdžiui, dėl gydymo didele diuretikų doze, druskos kiekio ribojimo dietoje, vėmimo ar viduriavimo, gali pasireikšti simptominė hipotenzija, ypač po pirmos dozės pavartojimo. Prieš pradėdant gydyti telmisartanu, minėtas būklės reikia koreguoti. Jeigu telmisartanas / amlodipinas sukelia hipotenziją, pacientą reikia paguldyti ant nugaros, prireikus į veną infuzuoti izotoninio natrio chlorido tirpalo. Kraujospūdį stabilizavus, gydymą galima tęsti.

#### Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokavimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl dvigubas RAAS blokavimas, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno darinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius) nerekomenduojamas. Vis dėlto, jei dvigubas RAAS blokavimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

#### Kitokios būklės, kurių metu stimuliuojama renino, angiotenzino ir aldosterono sistema

Pacientams, kurių kraujagyslių lygiųjų raumenų tonusas ir inkstų funkcija daugiausiai priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos tonuso (pvz., sergančiųjų sunkiu staziniu širdies nepakankamumu arba inkstų liga, įskaitant inksto arterijos susiaurėjimą), gydymas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais buvo susijęs su staigia hipotenzija, hiperazotemija, oligurija, retais atvejais – ūminiu inkstų nepakankamumu (žr. 4.8 skyrių).

#### Pirminis aldosteronizmas

Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, veikiančius per renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, paprastai nereaguoja, todėl telmisartanu jų gydyti nerekomenduojama.



### Aortos arba dviburės angos stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Kaip ir gydymo kitokiais kraujagysles plečiančiais vaistiniais preparatais metu, specialus atsargumas būtinas gydant pacientus, kuriems yra aortos ar dviburės angos stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija.

### Nestabili krūtinės angina, ūminis miokardo infarktas

Duomenų, pagrindžiančių telmisartano / amlodipino vartojimą sergant nestabilia krūtinės angina, ištikus miokardo infarktui ar mėnesio laikotarpiu po jo, nėra.

### Širdies nepakankamumu sergantys pacientai

Ilgalaikio, placebo kontroliuojamo amlodipino tyrimo su pacientais, sergančiais sunkiu (III ir IV klasės pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, metu pranešta apie didesnį plaučių edemos dažnį amlodipino grupėje, palyginti su placebo grupe (žr. 5.1 skyrių). Todėl pacientus, sergančius širdies nepakankamumu, reikia gydyti atsargiai.

Staziniu širdies nepakankamumu sergantiems pacientams kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, reikia skirti atsargiai, nes ateityje gali padidėti kardiovaskulinių įvykių rizika ir mirštamumas.

### Cukriniu diabetu sergantys pacientai, gydomi insulinu arba kitokiais antidiabetiniais vaistiniais preparatais

Šiems pacientams gydymo telmisartanu metu gali pasireikšti hipoglikemija. Taigi tokiems pacientams reikia matuoti gliukozės kiekį kraujyje. Gali reikėti keisti insulino arba kitų antidiabetinių vaistinių preparatų dozę, jeigu būtina.

### Hiperkalemija

Vaistiniai preparatai, veikiantys renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, gali sukelti hiperkalemiją. Hiperkalemija gali būti mirtina senyviems žmonėms, pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu ar cukriniu diabetu, pacientams, kartu vartojantiems kitokių vaistinių preparatų, galinčių didinti kalio kiekį, ir (arba) pacientams, turintiems interkurentinių reiškinių.

Prieš derinant vaistinius preparatus, kurie veikia renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, reikia nustatyti naudos ir rizikos santykį.

Svarbiausi hiperkalemijos rizikos veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti, yra:

- cukrinis diabetas, inkstų funkcijos sutrikimas, amžius (> 70 metų);
- derinimas su vienu arba daugiau kitų vaistinių preparatų, kurie veikia renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, ir (arba) kalio papildais. Vaistiniai preparatai arba farmakoterapinės jų grupės, galinčios skatinti hiperkalemiją, yra druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio, kalį organizme sulaukiantys diuretikai, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai, nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVPNU, įskaitant selektyvaus poveikio COX-2 inhibitorius), heparinas, imunosupresantai (ciklosporinas ar takrolimuzas) ir trimetoprimas;
- interkurentiniai reiškiniai, ypač dehidratacija, ūminė širdies dekompenzacija, metabolinė acidozė, inkstų funkcijos pablogėjimas, staigus inkstų funkcijos pablogėjimas (pvz., infekcinės ligos), ląstelių irimas (pvz., ūminė galūnių išemija, rbdomiolizė, didelė trauma).

Reikia atidžiai sekti kalio kiekį tokių pacientų kraujo serume (žr. 4.5 skyrių).

### Senyvi pacientai

Senyviems pacientams amlodipino dozę didinti reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### Sorbitolis

Kiekvienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra 337,28 mg sorbitolio.

Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Twynsta nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems nustatytas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN).

## Natris

Kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## Kiti veiksniai

Kaip ir gydymo kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais metu, pacientams, sergantiems išemine kardiomiopatija arba išemine širdies ir kraujagyslių liga, pernelyg didelis kraujospūdžio sumažėjimas gali lemti miokardo infarktą arba smegenų insultą.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Klinikinių tyrimų metu sąveikos tarp šio fiksuotų dozių derinio dviejų sudedamųjų veikliųjų medžiagų nepastebėta.

### Sąveika, priklausoma nuo derinio

Sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta.

### Vaistiniai preparatai, kurių derinimą reikia apsvarstyti

#### *Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai*

Kiti kartu vartojami antihipertenziniai vaistiniai preparatai gali stiprinti telmisartano / amlodipino kraujospūdį mažinantį poveikį.

#### *Vaistiniai preparatai, galintys mažinti kraujospūdį*

Remiantis farmakologinėmis savybėmis, galima tikėti, kad visų antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant šį vaistinį preparatą, hipotenzinį poveikį gali stiprinti šie vaistiniai preparatai: baklofenas, amifostinas, neuroleptikai arba antidepresantai. Be to, alkoholis gali sunkinti ortostatinę hipotenziją.

#### *Kortikosteroidai (sisteminio vartojimo būdo)*

Silpnėja antihipertenzinis poveikis.

### Sąveika, priklausoma nuo telmisartano

#### Preparatai, kurių kartu vartoti nerekomenduojama

#### *Kalį organizme sulaikantys diuretikai, kalio papildai*

Angiotenzino II receptorių blokatoriai, pvz., telmisartanas, mažina diuretikų sukeltą kalio išsiskyrimą. Kalį organizme sulaikantys diuretikai, pvz., spironolaktonas, eplerenonas, triamterenas ar amiloridas, kalio papildai ar druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio, gali reikšmingai padidinti kalio kiekį kraujo serume. Jeigu minėtų vaistinių preparatų kartu vartoti būtina dėl dokumentuotos hipokalemijos, jais reikia gydyti atsargiai ir dažnai matuoti kalio kiekį kraujo serume.

#### *Litis*

Laikinas ličio koncentracijos padidėjimas kraujo serume ir toksinio poveikio sustiprėjimas buvo stebėti ličio vartojant kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių blokatoriais, įskaitant telmisartaną. Jeigu šiais vaistiniais preparatais kartu gydyti būtina, rekomenduojama atidžiai stebėti ličio kiekį kraujo serume.

#### *Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai, veikiantys renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą (RAAS)*

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio vaistinio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokavimas, kai vartojamas AKF inhibitoriaus, angiotenzino II receptorių blokatoriaus ir aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

### Vaistiniai preparatai, kurių kartu vartoti būtina atsargiai

#### *Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo*

NVPNU (pvz., uždegimą slopinančios acetilsalicilo rūgšties dozės, COX-2 inhibitoriai, neselektyvaus poveikio NVPNU) gali silpninti angiotenzino II receptorių blokatorių sukiamą antihipertenzinį poveikį. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (pvz., dehidratuotiems ligoniams arba senyviems žmonėms, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi), angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais ciklooksigenazę, gali lemti tolesnį inkstų funkcijos silpnėjimą, įskaitant galimą ūminio inkstų nepakankamumo, kuris paprastai būna laikinas, pasireiškimą. Vadinasi, šiais vaistiniais preparatais kartu reikia gydyti atsargiai, ypač senyvus žmones. Tokiems pacientams būtina tinkama hidratacija, o kompleksinio gydymo pradžioje ir periodiškai tolesnio gydymo metu reikia sekti jų inkstų funkciją.

#### *Ramiprilis*

Vieno tyrimo metu telmisartano vartojimas kartu su ramipriliumi lėmė ramiprilio ir ramiprilato AUC<sub>0-24</sub> ir C<sub>max</sub> padidėjimą net iki 2,5 karto. Klinikinė šio pokyčio reikšmė nežinoma.

### Vaistiniai preparatai, kurių derinimą reikia apsvarstyti

#### *Digoksinas*

Gydant telmisartano ir digoksino deriniu, padidėjo digoksino didžiausios (49 %) ir mažiausios (20 %) koncentracijos kraujo plazmoje mediana. Pradėjus, koregavus bei nutraukus gydymą telmisartanu, reikia matuoti digoksino kiekį kraujyje, kad jį būtų galima palaikyti terapinės koncentracijos ribose.

### Sąveika, priklausoma nuo amlodipino

### Vaistiniai preparatai, kurių kartu vartoti būtina atsargiai

#### *CYP3A4 inhibitoriai*

Amlodipino vartojant kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės vaistiniais preparatais nuo grybelinės infekcijos, makrolidais, pvz., eritromicinu arba klaritromicinu, verapamiliumi arba diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija ir taip pat hipotenzijos rizika. Kliniškai šie farmakokinetikos (FK) skirtumai gali būti ryškesni senyviems žmonėms, todėl gali reikėti stebėti klinikinę būklę ir koreguoti dozę.

#### *CYP3A4 induktoriai*

Kartu su vaistiniu preparatu vartojant žinomų CYP3A4 induktorių, amlodipino koncentracija kraujo plazmoje gali kisti. Todėl kartu vartojant šių vaistinių preparatų ir po jų pavartojimo reikia stebėti kraujospūdį ir įvertinti dozės koregavimo poreikį, ypač jeigu kartu vartojama stiprių CYP3A4 induktorių (pvz., rifampicino ar paprastosios jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatų).

#### *Dantrolenas (infuzija)*

Gyvūnams skyrus verapamilio ir į veną leidžiamo dantroleno stebėtas mirtinas skilvelių virpėjimas ir kardiovaskulinis kolapsas, susiję su hiperkalemija. Dėl hiperkalemijos rizikos kalcio kanalų blokatorių, pvz., amlodipino, rekomenduojama vengti skirti pacientams, kurie turi polinkį piktybinei hipertermijai arba gydant piktybinę hipertermiją.

#### *Greipfrutai ir jų sultys*

Twynsta vartoti su greipfrutais ar jų sultimis nerekomenduojama, kadangi kai kurių pacientų organizme gali padidėti Twynsta veikliųjų medžiagų biologinis prieinamumas ir dėl to sustiprėti kraujospūdį mažinantis poveikis.

### Vaistiniai preparatai, kurių derinimą reikia apsvarstyti

#### *Takrolimuzas*

Kartu su amlodipinu vartojant takrolimuzo, kyla rizika padidėti takrolimuzo kiekiui kraujyje, tačiau

farmakokinetinis šios sąveikos mechanizmas neviseškai suprantamas. Kad būtų išvengta toksinio takrolimuzo poveikio, skiriant amlodipiną takrolimuzo vartojantiems pacientams būtina matuoti takrolimuzo kiekį kraujyje, prireikus – keisti takrolimuzo dozę.

#### *Ciklosporinas*

Ciklosporino ir amlodipino sąveikos tyrimų su sveikais savanoriais ar kitokia populiacija, išskyrus pacientus, kuriems persodintas inkstas, neatlikta. Pastariesiems pacientams nustatytas įvairus mažiausios ciklosporino koncentracijos padidėjimas (vidutiniškai nuo 0 % iki 40 %) kraujyje. Amlodipino vartojantiems pacientams, kuriems persodintas inkstas, reikia matuoti ciklosporino kiekį kraujyje, prireikus – mažinti ciklosporino dozę.

#### *Rapamicino mechanistinio taikinio (mTOR) inhibitoriai*

mTOR inhibitoriai, pvz., sirolimuzas, temsirolimuzas ir everolimuzas, yra CYP3A substratai. Amlodipinas yra silpnas CYP3A inhibitorius. Vartojamas kartu su mTOR inhibitoriais amlodipinas gali padidinti mTOR inhibitorių ekspoziciją.

#### *Simvastatinas*

Daugkartinių 10 mg amlodipino dozių vartojimas kartu su 80 mg simvastatino doze lėmė simvastatino ekspozicijos padidėjimą iki 77 %, palyginti su ekspozicija vartojant vien simvastatino. Taigi amlodipino vartojantiems pacientams simvastatino paros dozę reikia apriboti iki 20 mg.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Duomenų apie telmisartano / amlodipino vartojimą nėštumo metu yra mažai. Toksinio telmisartano / amlodipino poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta.

#### *Telmisartanas*

Pirmuoju nėštumo trimestru angiotenzino II receptorių blokatorių vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais angiotenzino II receptorių blokatorių vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Su gyvūnais atlikti telmisartano tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių teratogeninio poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Nors kontrolinių epidemiologinių tyrimų duomenų apie angiotenzino II receptorių blokatorių keliamą riziką nėra, tačiau ji gali būti tokia pati, kaip ir gydymo kitais šios klasės vaistiniais preparatais metu. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzino II receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu iširtas. Nustačius nėštumą, angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami angiotenzino II receptorių blokatoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo angiotenzino II receptorių blokatorių, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo angiotenzino II receptorių blokatorių, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

#### *Amlodipinas*

Amlodipino saugumas moterų nėštumo laikotarpiu neištirtas.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė didelių dozių toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

#### Žindymas

Amlodipinas išsiskiria į motinos pieną. Apskaičiuota motinos suvartotos dozės dalis, kurią gauna kūdikis, atitinka 3-7 % intervalą tarp kvartilų, o maksimalią dozę sudaro 15 %. Amlodipino poveikis kūdikiams nežinomas.

Kadangi nėra informacijos apie telmisartano vartojimą žindymo metu, telmisartanas / amlodipinas yra nerekomenduojamas ir alternatyvus gydymas vaistiniu preparatu, geriau iširtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius ir prieš laiką gimusius kūdikius.

#### Vaisingumas

Kontroliuojamų klinikinių fiksuotų dozių derinio arba atskirai vartojamų jo veikliųjų medžiagų tyrimų duomenų nėra.

Atskirų toksinio telmisartano ir amlodipino derinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta.

Ikiklinikinių tyrimų metu telmisartano poveikio patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta.

Pranešta, kad tam tikriems pacientams, vartojusiems kalcio kanalų blokatorių, atsirado laikinų biocheminių spermatozoidų galvutės pokyčių. Galimo amlodipino poveikio vaisingumui nustatyti nepakanka klinikinių duomenų. Atlikto vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Twynsta gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Pacientą reikia informuoti, kad gydymo metu gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip sinkopė, somnolencija, galvos svaigimas arba galvos sukimasis (žr. 4.8 skyrių). Taigi pacientams reikia patarti būti atsargiems vairuojant automobilį ar valdant mechanizmus. Jeigu minėtų reakcijų atsiranda, pacientas turi vengti galimai pavojingo darbo, pvz., vairavimo ar mechanizmų valdymo.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra galvos svaigimas ir periferinė edema. Retai (mažiau negu 1 atvejis 1 000 pacientų) galima sunki sinkopė.

Nepageidaujamos reakcijos, anksčiau nustatytos kiekvienai iš veikliųjų medžiagų (telmisartanui arba amlodipinui), gali būti ir Twynsta galimos nepageidaujamos reakcijos, net tuo atveju, jeigu klinikinių tyrimų metu arba vaistinį preparatą pateikus į rinką, jų nebuvo pastebėta.

#### Nepageidaujimų reakcijų santrauka lentelėje

Twynsta saugumas ir toleravimas buvo nustatyti penkiais kontroliuojamais klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 3 500 pacientų, iš kurių daugiau negu 2 500 buvo gydomi telmisartano ir amlodipino deriniu.

Nepageidaujamos reakcijos buvo suklasifikuotos pagal dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartanas</b>	<b>Amlodipinas</b>
<b><i>Infekcijos ir infestacijos</i></b>			
Nedažnas		Viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga, įskaitant faringitą ir sinusitą, šlapimo takų infekcinė liga, įskaitant cistitą	
Retas	Cistitas	Sepsis, įskaitant mirtiną <sup>1</sup>	
<b><i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i></b>			
Nedažnas		Anemija	
Retas		Trombocitopenija, eozinofilija	
Labai retas			Leukocitopenija, trombocitopenija
<b><i>Imuninės sistemos sutrikimai</i></b>			
Retas		Padidėjęs jautrumas, anafilaksinė reakcija	
Labai retas			Padidėjęs jautrumas
<b><i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i></b>			
Nedažnas		Hiperkalemija	
Retas		Hipoglikemija (cukriniu diabetu sergantiems pacientams)	
Labai retas			Hiperglikemija
<b><i>Psichikos sutrikimai</i></b>			
Nedažnas			Nuotaikos pokytis
Retas	Depresija, nerimas, nemiga		Sumišimas
<b><i>Nervų sistemos sutrikimai</i></b>			
Dažnas	Galvos svaigimas		
Nedažnas	Somnolencija, migrena, galvos skausmas, parestzija		
Retas	Sinkopė, periferinė neuropatija,		

	hipestezija, disgeuzija, tremoras		
Labai retas			Ekstrapiramidinis sindromas, hipertonija
<b><i>Akių sutrikimai</i></b>			
Dažnas			Regos sutrikimas (įskaitant diplopiją)
Nedažnas			Regos pažeidimas
Retas		Regos sutrikimas	
<b><i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Galvos sukimasis ( <i>vertigo</i> )		Ūžesys
<b><i>Širdies sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Bradikardija, palpitacija		
Retas		Tachikardija	
Labai retas			Miokardo infarktas, aritmija, skilvelinė tachikardija, prieširdžių virpėjimas
<b><i>Kraujagyslių sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Hipotenzija, ortostatinė hipotenzija, paraudimas		
Labai retas			Kraujagyslių uždegimas
<b><i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Kosulys	Dusulys	Dusulys, rinitas
Labai retas	Intersticinė plaučių liga <sup>3</sup>		
<b><i>Virškinimo trakto sutrikimai</i></b>			
Dažnas			Pakitusi žarnų motorika (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą)
Nedažnas	Pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas	Dujų kaupimasis virškinimo trakte	
Retas	Vėmimas, dantenu hipertrofija, dispepsija, burnos džiūvimas	Nemalonus pojūtis skrandyje	

Labai retas			Pankreatitas, gastritas
<b><i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i></b>			
Retas		Sutrikusi kepenų funkcija, kepenų pažeidimas <sup>2</sup>	
Labai retas			Hepatitis, gelta, kepenų fermentų kiekio padidėjimas (dažniausiai susijęs su tulžies staze)
<b><i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Niežėjimas	Hiperhidrozė	Alopecija, purpura, odos spalvos pokytis, hiperhidrozė
Retas	Egzema, eritema, išbėrimas	Angioedema (mirtina), vaistų sukeltas išbėrimas, toksinis odos išbėrimas, dilgėlinė	
Labai retas			Angioedema, daugiaformė eritema, dilgėlinė, eksfoliacinis dermatitas, Stevens-Johnson sindromas, jautrumo šviesai padidėjimas
Dažnis nežinomas			Toksinė epidermio nekrolizė
<b><i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i></b>			
Dažnas			Kulkšnių patinimas
Nedažnas	Artralgija, raumenų spazmai (kojų mėšlungis), mialgija		
Retas	Nugaros skausmas, galūnių skausmas (kojų skausmas)	Sausgyslių skausmas (simptomai, panašūs į tendinito)	
<b><i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i></b>			
Nedažnas		Inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą	Skausmingas šlapinimasis, poliakiurija
Retas	Nikturija		



<b><i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i></b>			
Nedažnas	Erekcijos disfunkcija		Ginekomastija
<b><i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i></b>			
Dažnas	Periferinė edema		
Nedažnas	Astenija, krūtinės skausmas, nuovargis, edema		Skausmas
Retas	Negalavimas	Į gripą panaši liga	
<b><i>Tyrimai</i></b>			
Nedažnas	Kepenų fermentų kiekio padidėjimas	Kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje	Kūno svorio padidėjimas, kūno svorio sumažėjimas
Retas	Šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje	Kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje, hemoglobino kiekio sumažėjimas	

<sup>1</sup> Reiškinyms gali būti atsitiktinis arba susijęs su šiuo metu nežinomu mechanizmu

<sup>2</sup> Telmisartanu gydant po to, kai jis pateko į rinką, dauguma sutrikusios kepenų funkcijos / kepenų pažeidimo atvejų pasitaikė pacientams japonams. Japonai yra labiau linkę į šias nepageidaujamas reakcijas.

<sup>3</sup> Intersticinės plaučių ligos (daugiausia intersticinės pneumonijos ir eozinofilinės pneumonijos) atvejai buvo pranešti remiantis gydymo telmisartanu patirtimi, vaistiniam preparatui patekus į rinką

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema\*.

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai

Tikėtina, kad perdozavimo požymiai ir simptomai atitiks perdėtą farmakologinį poveikį. Svarbiausi tikėtini telmisartano perdozavimo simptomai yra hipotenzija ir tachikardija. Buvo ir bradikardijos, galvos svaigimo, kreatinino kiekio padidėjimo kraujo serume bei ūminio inkstų nepakankamumo atvejų.

Amlodipino perdozavimas gali lemti perdėtą periferinių kraujagyslių išsiplėtimą, galbūt ir refleksinę tachikardiją. Buvo ženklios ir tikriausiai ilgalaikės sisteminės hipotenzijos, net šoko, įskaitant mirtiną, atvejų.

### Gydymas

Pacientą reikia atidžiai stebėti. Gydymas – simptominis ir palaikomasis. Gydymas priklauso nuo laiko, praėjusio po prarijimo, ir simptomų sunkumo. Rekomenduojamos priemonės yra vėmimo sukėlimas ir (arba) skrandžio plovimas. Gali būti naudinga duoti gerti aktyvintosios anglies tiek perdozavus telmisartano, tiek amlodipino.

Reikia dažnai matuoti elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume. Jeigu pasireiškia hipotenzija, pacientą reikia paguldyti ant nugaros, pakelti aukščiau galūnes ir nedelsiant pradėti gydyti druskų ir skysčių kiekį papildančiais preparatais. Reikia pradėti taikyti palaikomąjį gydymą.

Naikinant kalcio kanalų blokados sukeltą poveikį, gali būti naudinga į veną leisti kalcio gliukonato tirpalo.

Tam tikrais atvejais gali būti naudinga išplauti skrandį. Sveikiems savanoriams skyrus aktyvintosios anglies ne vėliau kaip per 2 valandas po 10 mg amlodipino suvartojimo, nustatytas amlodipino absorbcijos greičio sumažėjimas.

Hemodialize telmisartanas ir amlodipinas iš organizmo nepašalinami.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB) ir kalcio kanalų blokatoriai, ATC kodas – C09DB04.

Twynsta sudėtyje yra dviejų antihipertenzinių sudedamųjų veiklių medžiagų, papildančių viena kitos veikimo mechanizmą kontroliuojant pirmine hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdį, tai angiotenzino II receptorių blokatorius telmisartanas ir dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatorius amlodipinas.

Kartu vartojamos šios medžiagos sukelia adityvų antihipertenzinį poveikį: kraujospūdį mažina stipriau, negu kiekviena jų atskirai vartojama.

Kartą per parą vartojamas Twynsta veiksmingai ir pastoviai kraujospūdį mažina 24 valandas tarp terapinių dozių ribų.

#### Telmisartanas

Telmisartanas yra geriamasis specifinio poveikio angiotenzino II receptorių blokatorius. Telmisartanas labai dideliu afinitetu išstumia angiotenziną II iš prisijungimo prie AT<sub>1</sub> potipio receptorių vietų. Nuo šių receptorių dirginimo priklauso žinomas angiotenzino II poveikis. Dalinis agonistinis poveikis AT<sub>1</sub> receptoriams telmisartanui nebūdingas. Prie AT<sub>1</sub> receptorių telmisartanas prisijungia selektyviai ir ilgam. Kitos rūšies receptorių, įskaitant AT<sub>2</sub> bei kitokius mažiau apibūdintus angiotenzino receptorių, telmisartanas neveikia. Kokia minėtų receptorių funkcija ir koks galimas poveikis, jeigu juos per daug stimuliuoja angiotenzinas II (jo kiekis veikiant telmisartanui padidėja), nežinoma. Telmisartanas mažina aldosterono koncentraciją kraujo plazmoje. Žmogaus kraujo plazmoje esančio renino aktyvumo telmisartanas neslopina, jonų srovės kanalų neblokuoja. Kadangi angiotenziną konvertuojančio fermento (kininazės II), kuris ardo ir bradikininą, telmisartanas neslopina, todėl bradikinino sukeltamų nepageidaujamų reakcijų neturėtų stiprinti.

Žmogui 80 mg telmisartano dozė beveik visiškai užslopina angiotenzino II sukeltą kraujospūdžio padidėjimą. Slopinamasis poveikis išsilaiko ilgiau negu 24 val., o išmatuojamas būna net 48 val.

Išgėrus pirmą telmisartano dozę, antihipertenzinis poveikis palaipsniui tampa akivaizdus per 3 val. Daugiausiai kraujospūdis sumažėja paprastai po 4-8 gydymo savaitių. Preparato vartojant ilgai, jo poveikis išlieka.

Ambulatoriniais kraujospūdžio matavimais nustatyta, jog vienkartinės dozės antihipertenzinis poveikis visuomet išlieka ilgiau negu 24 val., įskaitant paskutines 4 val. prieš kitos dozės vartojimą. Tai patvirtina ir placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai: išgėrus tiek 40 mg, tiek 80 mg telmisartano dozę, mažiausia koncentracija kraujo plazmoje pastoviai buvo didesnė negu 80 % didžiausios. Laikas, per kurį sistolinis kraujospūdis padidėja iki tokio, koks buvo prieš preparato vartojimą, turi akivaizdžią tendenciją priklausyti nuo dozės dydžio. Apie diastolinio kraujospūdžio didėjimo priklausomumą duomenys yra priešaringi.

Hipertenzija sergantiems pacientams telmisartanas mažina ir sistolinį, ir diastolinį kraujospūdį, tačiau pulso dažnio nekeičia. Ar vaistinio preparato sukeltas diurezinis ir natrių iš organizmo išskiriantis poveikis daro įtaką jo sukeltamam hipotenziniam poveikiui, dar nenustatyta. Telmisartano antihipertenzinis veiksmingumas yra panašus į kitoms antihipertenzinių vaistinių preparatų grupėms priklausančių medžiagų veiksmingumą. Tai nustatyta klinikiniais tyrimais, kurių metu vaistinio preparato poveikis lygintas su amlodipino, atenololio, enalaprilio, hidrochlorotiazido bei lizinoprilio.

Telmisartano vartojimą nutraukus staigiai, kraujospūdis palaipsniui per kelias paras tampa toks, koks buvo prieš gydymą, atsigauančioji hipertenzija nepasireiškia.

Klinikinių tyrimų metu telmisartano vartojantems pacientams sausas kosulys pasireiškė reikšmingai rečiau negu vartojantiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (minėtų vaistinių preparatų poveikis lygintas tiesiogiai).

Dviem dideliais atsitiktinių imčių, kontroliuojamais tyrimais ONTARGET (angl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ir VA NEPHRON-D (angl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų taikinių pažeida.

VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų išėjimui ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams. Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamo išėjimo rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o susiję nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

### Amlodipinas

Amlodipinas yra dihidropiridinų grupės kalcio jonų judėjimo į ląstelės vidų inhibitorius (ilgai veikiančių kanalų blokatorius arba kalcio jonų antagonistas). Jis slopina kalcio jonų patekimą per membraną į širdies ir lygiųjų kraujagyslių raumenų ląsteles. Antihipertenzinis amlodipino poveikis pasireiškia dėl tiesioginio kraujagyslių lygiųjų raumenų atpalaiduojančio poveikio, kuris lemia periferinių kraujagyslių pasipriešinimo ir kraujospūdžio mažėjimą. Bandomųjų tyrimų duomenys rodo, kad amlodipinas prisijungia prie dihidropiridinų ir nedihidropiridinų jungimosi vietų. Amlodipinas yra santykinai selektyviai kraujagysles veikiantis preparatas. Kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles jis veikia stipriau negu širdies raumens ląsteles.

Hipertenzija sergantiems pacientams kartą per parą vartojamas amlodipinas kraujospūdį tiek gulint, tiek stovint kliniškai reikšmingai mažina 24 valandas. Staigios hipotenzijos amlodipinas nesukelia, kadangi pradeda veikti lėtai.

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, terapinės amlodipino dozės mažina inkstų kraujagyslių pasipriešinimą, didina glomerulų filtracijos greitį ir efektyvią plazmos tėkmę inkstuose, nekeisdamos filtruojamos frakcijos ar nesukeldamos proteinurijos.

Amlodipino vartojimas nesiejamas su nepageidaujamo poveikiu medžiagų apykaitai ar kraujo plazmos lipidų kiekiu pokyčiais. Vaistinis preparatas tinka pacientams, sergantiems astma, cukriniu diabetu bei podagra.

Vartojimas širdies nepakankamumu sergantiems pacientams

Hemodinamikos tyrimai ir kontroliuojami klinikiniai fizinio krūvio toleravimo tyrimai su pacientais, sergančiais II-IV klasės (pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, parodė, kad amlodipinas

klinikinės būklės nesunkina, atsižvelgiant į fizinio krūvio toleravimą, kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakciją ir klinikinius simptomus.

Placebu kontroliuojamo tyrimo (PRAISE), skirto įvertinti poveikį pacientams, sergantiems III-IV klasės (pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, vartojantiems digoksino, diuretikų ir AKF inhibitorių, duomenys rodo, kad amlodipinas nedidino širdies nepakankamumu sergančių pacientų mirštamumo ar mirštamumo kartu su sergamumu rizikos.

Stebimojo ilgalaikio placebo kontroliuojamo amlodipino tyrimo (PRAISE-2) metu nustatyta, kad amlodipinas neveikė pastovias AKF inhibitorių, rusmenės glikozidų ir diuretikų dozes vartojančių pacientų, sergančių III ar IV klasės (pagal NYHA klasifikaciją) širdies nepakankamumu, kuriems nebuvo klinikinių išeminės širdies ligos simptomų ar objektyvių duomenų, rodančių išeminę širdies ligą, bendro kardiovaskulinio mirštamumo dažnio. Šios populiacijos pacientams amlodipino vartojimas buvo susijęs su plaučių edemos padažnėjimu.

#### Telmisartanas / amlodipinas

8 savaičių daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo, paralelinių grupių faktorialaus tyrimo, kuriame dalyvavo 1 461 pacientas, sergantis lengva, vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija (vidutinis diastolinis kraujospūdis [DKS] sėdint  $\geq 95$ , bet  $\leq 119$  mm Hg), metu gydymas kiekvienos dozės Twynsta deriniu, palyginti su atitinkamos kiekvienos veikliosios medžiagos monoterapija, lėmė reikšmingai didesnę diastolinio ir sistolinio kraujospūdžio sumažėjimą ir didesnę kontrolės dažnį.

Visos terapinės Twynsta dozės sukėlė nuo dozės dydžio priklausomą sistolinio / diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą: -21,8/-16,5 mm Hg (gydant 40 mg/5 mg doze), -22,1/-18,2 mm Hg (gydant 80 mg/5 mg doze), -24,7/-20,2 mm Hg (gydant 40 mg/10 mg doze) ir -26,4/-20,1 mm Hg (gydant 80 mg/10 mg doze). Diastolinis kraujospūdis sumažėjo iki  $< 90$  mm Hg atitinkamai 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % ir 85,3 % pacientų. Reikšmės pakoreguotos pagal pradinę reikšmę ir šalį.

Antihipertenzinis poveikis didžiąja dalimi buvo pasiektas per 2 savaites nuo gydymo pradžios. Iš 1 050 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija (DKS  $\geq 100$  mm Hg), pogrupio 32,7-51,8 % pakankamai reagavo į monoterapiją tiek telmisartanu, tiek amlodipinu. Gydymo deriniu, kuriame yra 5 mg amlodipino, sukeltas vidutinis sistolinio / diastolinio kraujospūdžio pokytis (gydant 40 mg/5 mg doze: -22,2/-17,2 mm Hg, gydant 80 mg/5 mg doze: -22,5/-19,1 mm Hg,) buvo panašus arba didesnis už sukeltą 10 mg amlodipino dozės (-21/-17,6 mm Hg) bei susijęs su reikšmingai mažesniu edemos dažniu (gydant 40 mg/5 mg doze: 1,4 %, gydant 80 mg/5 mg doze: 0,5 %, gydant 10 mg amlodipino doze: 17,6 %).

Automatinis ambulatorinis kraujospūdžio matavimas 562 pacientų pogrupyje patvirtino klinikoje stebėtą pastovų sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą visu 24 val. dozavimo laikotarpiu.

Tolesnio daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, aktyviai kontroliuojamo, paralelinių grupių tyrimo metu iš viso 1 097 lengva, vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija sergantys pacientai, kurių kraujospūdžio tinkamai nekontroliavo 5 mg amlodipino dozė, buvo gydyti Twynsta (40 mg/5 mg arba 80 mg/5 mg) arba vien amlodipinu (5 mg arba 10 mg doze). Po 8 gydymo savaičių gydymas tiek vienu, tiek kitu deriniu buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už monoterapiją tiek viena, tiek kita amlodipino doze, atsižvelgiant į sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą (gydant 40 mg/5 mg doze: -13,6/-9,4 mm Hg, gydant 80 mg/5 mg doze: -15/-10,6 mm Hg, palyginti su -6,2/-5,7 mm Hg, gydant 5 mg amlodipino doze, ir -11,1/-8 mm Hg, gydant 10 mg amlodipino doze), ir didesnis buvo diastolinio kraujospūdžio kontrolės dažnis, palyginti su atitinkama monoterapija (56,7 % ir 63,8 %, gydant atitinkamai 40 mg/5 mg ir 80 mg/5 mg doze, palyginti su 42 % ir 56,7 %, gydant atitinkamai 5 mg ir 10 mg amlodipino doze). Gydymo 40 mg/5 mg ar 80 mg/5 ml doze metu edemos dažnis buvo reikšmingai mažesnis negu gydymo 10 mg amlodipino doze metu (atitinkamai 4,4 % ir 24,9 %).

Kito daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, aktyviai kontroliuojamo, paralelinių grupių tyrimo metu 947 lengva, vidutinio sunkumo arba sunkia hipertenzija sergantys pacientai, kurių kraujospūdis tinkamai nekontroliavo 10 mg amlodipino dozė, buvo gydyti Twynsta (40 mg/10 mg arba 80 mg/10 mg) arba vien amlodipinu (10 mg dozė). Po 8 gydymo savaičių gydymas tiek vienu, tiek kitu deriniu buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už monoterapiją amlodipinu, atsižvelgiant į sistolinio ir diastolinio kraujospūdis sumažėjimą (-11,1/-9,2 mm Hg, gydant 40 mg/10 mg dozė, ir -11,3/-9,3 mm Hg, gydant 80 mg/10 mg dozė, palyginti su -7,4/-6,5 mm Hg, gydant 10 mg amlodipino dozė), ir didesnis buvo diastolinio kraujospūdis sunormalizavimo dažnis, palyginti su monoterapija (63,7 % ir 66,5 %, gydant atitinkamai 40 mg/10 mg ir 80 mg/10 mg dozė, palyginti su 51,1 %, gydant 10 mg amlodipino dozė).

Dviejų atitinkamų atvirų, ilgalaikių, stebimųjų tyrimų, atliekamų tolesnius 6 mėn., metu Twynsta poveikis išsilaiškė visu tiriamuoju laikotarpiu. Be to, buvo įrodyta, kad pacientams, kuriems Twynsta 40 mg/10 mg kraujospūdį kontroliavo nepakankamai, pradėjusiems vartoti Twynsta 80 mg/10 mg, kraujospūdis mažėjo daugiau.

Klinikinių tyrimų programos metu bendras nepageidaujamų Twynsta reakcijų dažnis buvo mažas: jų atsirado tik 12,7 % gydomų pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo periferinė edema ir galvos svaigimas (žr. ir 4.8 skyrių). Stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko tas, kurios tikėtinos atsižvelgiant į sudedamųjų veikliųjų medžiagų, t. y. telmisartano ir amlodipino, saugumo duomenis. Naujų ar sunkesnių nepageidaujamų reakcijų nestebėta. Twynsta gydomiems pacientams su edema susijusių reiškinų (periferinės edemos, generalizuotos edemos ir edemos) dažnis pastoviai buvo mažesnis negu pacientams, vartojantiems 10 mg amlodipino dozė. Faktorialaus tyrimo metu Twynsta 40 mg/5 mg arba 80 mg/5 mg gydytiems pacientams edemos dažnis buvo 1,3 %, gydytiems Twynsta 40 mg/10 mg arba 80 mg/10 mg – 8,8 %, gydytiems 10 mg amlodipino dozė – 18,4 %. Pacientams, kuriems 5 mg amlodipino dozė kraujospūdis nekontroliavo, gydymo Twynsta 40 mg/5 mg arba 80 mg/5 mg metu edemos dažnis buvo 4,4 %, gydymo 10 mg amlodipino dozė metu – 24,9 %.

Antihipertenzinis Twynsta poveikis buvo panašus nepriklausomai nuo amžiaus ir lyties ir panašus cukriniu diabetu sergantiems ar nesergantiems pacientams.

Kitokios populiacijos pacientams, išskyrus sergančius hipertenzija, Twynsta poveikis netirtas. Telmisartanas buvo tirtas didelės apimties pasekmių tyrimo metu, kuriame dalyvavo 25 620 didelės širdies ir kraujagyslių ligų rizikos pacientų (ONTARGET). Amlodipino poveikis tirtas pacientams, sergantiems lėtine stabilia krūtinės angina, spazminės kilmės krūtinės angina bei angiografija patvirtinta širdies vainikinių arterijų liga.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Twynsta tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis hipertenzijos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Fiksuotų dozių derinio farmakokinetika

Twynsta absorbcijos greitis ir apimtis yra ekvivalentiški atskirai vartojamų telmisartano ir amlodipino tablečių biologiniam prieinamumui.

### Absorbcija

Telmisartanas absorbuojamas greitai, tačiau absorbuojamas kiekis varijuoja. Vidutinis absoliutus telmisartano biologinis prieinamumas yra maždaug 50 %. Su maistu pavartoto telmisartano plotas po koncentracijos kraujo plazmoje priklausomai nuo laiko kreivė ( $AUC_{0-\infty}$ ) sumažėja įvairiai nuo maždaug 6 %, vartojant 40 mg dozė, iki maždaug 19 %, vartojant 160 mg dozė. Praėjus 3 val. po telmisartano pavartojimo, koncentracija kraujo plazmoje būna vienoda ir tuo atveju, kai jo geriama valgio metu, ir tuo atveju, kai geriama nevalgius.

Vartojant terapinę amlodipino dozę, amlodipinas absorbuojamas gerai, didžiausia koncentracija kraujyje stebima po 6-12 val. Apskaičiuotas absoliutus biologinis prieinamumas yra 64-80 %. Kartu pavartotas maistas biologinio amlodipino prieinamumo nekeičia.

#### Pasiskirstymas

Didžioji dalis (> 99,5 %) telmisartano prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, daugiausia alfa-1 rūgščiojo glikoproteino. Vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai ( $V_{dss}$ ), yra maždaug 500 l.

Amlodipino pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. Tyrimai *in vitro* rodo, kad hipertenzija sergančių pacientų organizme maždaug 97,5 % cirkuliuojančio amlodipino prisijungia prie kraujo plazmos baltymų.

#### Biotransformacija

Telmisartanas metabolizuojamas konjugacijos būdu į pirminio junginio gliukuronidus. Konjugatai farmakologiniu aktyvumu nepasižymi.

Amlodipinas kepenyse ekstensyviai (maždaug 90 %) metabolizuojamas į neaktyvius metabolitus.

#### Eliminacija

Organizme telmisartano farmakokinetinis skilimas yra biekspontinis, galutinės pusinės eliminacijos laikas yra > 20 val. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) ir, šiek tiek mažiau, plotas po koncentracijos kraujo plazmoje priklausomai nuo laiko kreivė (AUC) didėja neproporcingai dozės dydžiui. Vartojant rekomenduojamą dozę, kliniškai reikšmingo telmisartano kaupimosi organizme nepastebėta. Vaistinio preparato koncentracija moterų kraujo plazmoje buvo didesnė negu vyrų, bet tai veiksmingumui įtakos neturėjo.

Tiek išgertas, tiek į veną suleistas telmisartanas iš organizmo eliminuojamas beveik vien tik su išmatomis, daugiausiai nepakitusio junginio pavidalu. Pro inkstus bendrai išsiskiria < 1 % dozės. Palyginti su kepenų kraujotaka (apie 1 500 ml/min.), bendras telmisartano klirensas kraujo plazmoje ( $Cl_{tot}$ ) yra didelis (maždaug 1 000 ml/min.).

Amlodipino eliminacija iš kraujo plazmos yra dvifazė, galutinės pusinės eliminacijos laikas, vartojant vieną kartą per parą, yra maždaug 30-50 val. Pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi po 7-8 nepertraukiamo vartojimo parų. Su šlapimu išsiskiria 10 % nepakitusio amlodipino ir 60 % jo metabolitų.

#### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Manoma, kad dėl nedidelio telmisartano AUC sumažėjimo vaistinio preparato terapinis veiksmingumas neturėtų mažėti. Koncentracijos kraujo plazmoje priklausomybė nuo dozės dydžio nėra tiesinė. Vartojant didesnes nei 40 mg dozes,  $C_{max}$  ir, kiek mažiau, AUC didėja neproporcingai dozės dydžiui.

Amlodipino farmakokinetika yra tiesinė.

#### Vaikų populiacija (jaunesni kaip 18 metų)

Apie farmakokinetiką vaikų ir paauglių organizme duomenų nėra.

#### Lytis

Nustatyta, kad telmisartano koncentracija kraujo plazmoje skiriasi: moterų kraujo plazmoje  $C_{max}$  ir AUC yra atitinkamai maždaug 3 ir 2 kartus didesnės negu vyrų.

#### Senyvi žmonės

Jaunų ir senyvų pacientų organizme telmisartano farmakokinetika nesiskiria.

Senyvų ir jaunų žmonių organizme laikas, per kurį amlodipino koncentracija kraujo plazmoje tampa didžiausia, yra panašus. Senyvų pacientų organizme amlodipino klirensas yra linkęs mažėti ir lemti AUC padidėjimą bei pusinės eliminacijos laiko pailgėjimą.

#### Inkstų funkcijos sutrikimas

Pastebėta, jog pacientų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kraujo plazmoje telmisartano koncentracija padvigubėja, tačiau stebėta mažesnė koncentracija tų pacientų kraujo plazmoje, kuriems dėl inkstų nepakankamumo atliekamos dializės. Inkstų nepakankamumu sergančių pacientų organizme didelis kiekis telmisartano prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, todėl dialize jo pašalinti negalima. Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme telmisartano pusinės eliminacijos laikas nekinta. Amlodipino farmakokinetikos inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingai neveikia.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Farmakokinetikos tyrimais nustatyta, jog pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme absoliutus biologinis telmisartano prieinamumas padidėja iki beveik 100 %. Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme telmisartano pusinės eliminacijos laikas nekinta. Kepenų nepakankamumu sergančių pacientų organizme amlodipino klirensas yra mažesnis, todėl maždaug 40-60 % padidėja AUC.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Kadangi ikiklinikiniais tyrimais nustatytas toksinis telmisartano ir amlodipino poveikis nesutampa, todėl nėra tikėtina, kad derinys sukels stipresnį toksinį poveikį. Tai patvirtino 13 savaičių trukmės poūmio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis rezultatai, joms skiriant 3,2/0,8 mg/kg kūno svorio, 10/2,5 mg/kg kūno svorio arba 40/10 mg/kg kūno svorio telmisartano ir amlodipino dozes. Turimi ikiklinikiniai šio fiksuotų dozių derinio veikliųjų medžiagų duomenys pateikti toliau.

#### Telmisartanas

Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu gyvūnams, kurių kraujospūdis buvo normalus, telmisartano dozė, nuo kurios preparato ekspozicija gyvūnų organizme buvo panaši kaip terapinę dozę vartojančių žmonių organizme, sumažėjo raudonųjų ląstelių parametrų (eritrocitų, hemoglobino, hematokrito) vertės, pakito inkstų hemodinamikos rodikliai (kraujyje padidėjo šlapalo azoto ir kreatinino kiekis), padidėjo kalio kiekis kraujo serume. Šunims nustatytas inkstų kanalėlių išsiplėtimas ir atrofija. Be to, žiurkėms ir šunims atsirado skrandžio gleivinės pažaidų: erozijų, opų arba uždegimų. Šis nuo farmakologinio poveikio priklausomas nepageidaujamas poveikis yra žinomas iš ikiklinikinių angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių bei angiotenzino II receptorių blokatorių tyrimų ir nuo jo buvo galima apsaugoti duodant gerti fiziologinio tirpalo. Abiejų rūšių gyvūnų kraujo plazmoje padidėjo renino aktyvumas, atsirado inkstų jukstaglomerulinių ląstelių hipertrofija (hiperplazija). Manoma, jog šis poveikis, kuris yra būdingas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių grupei bei kitiems angiotenzino II receptorių blokatoriams, klinikai nėra reikšmingas. Neabejotinų teratogeninio poveikio įrodymų negauta, tačiau toksinės telmisartano dozės darė poveikį postnataliniam jauniklių vystimuisi: mažino jų kūno svorį, uždelsė atsimerkimą. Tyrimų *in vitro* metu mutageninio ar reikšmingo klastogeninio aktyvumo nenustatyta. Žiurkėms ir pelėms kancerogeninio poveikio telmisartanas nesukėlė.

#### Amlodipinas

##### *Toksinis poveikis reprodukcijai*

Reprodukcijos tyrimuose su žiurkėmis ir pelėmis nustatytas vėlesnis vaikavimosi laikas, ilgesnė atsivedimo trukmė ir sumažėjęs jauniklių išgyvenamumas skiriant dozes, maždaug 50 kartų didesnes nei maksimali žmogui rekomenduojama dozė, apskaičiuota mg/kg.

##### *Neigiamas poveikis vaisingumui*

Žiurkėms duodant per burną amlodipino maleato paros dozę (patinams 64 paras prieš suporavimą, patelėms – 14 parų prieš suporavimą), ne didesnę kaip 10 mg/kg kūno svorio (apie 8 kartus\* didesnę

už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, t. y. 10 mg per parą, apskaičiuotą  $\text{mg/m}^2$ ), vaisingumui poveikio nepasireiškė.

Kitame tyrime su žiurkėmis, kuriame žiurkių patinams 30 parų skirta žmogaus dozei, apskaičiuotai  $\text{mg/kg}$ , lygiavertė amlodipino besilato dozė, nustatytas folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje sumažėjimas bei spermos tankio ir subrendusių spermatidų bei Sertoli ląstelių skaičiaus sumažėjimas.

#### *Kancerogenizės ir mutagenizės tyrimai*

Žiurkėms ir pelėms, kurioms amlodipino skirta kartu su maistu dvejus metus, kancerogeninio poveikio nenustatyta, kai vaistinio preparato koncentracija buvo apskaičiuota taip, kad atitiktų 0,5  $\text{mg/kg}$ , 1,25  $\text{mg/kg}$  ir 2,5  $\text{mg/kg}$  per parą dozes. Didžiausia dozė (pelėms – panaši į maksimalią rekomenduojamą klinikinę 10  $\text{mg}$  dozę, apskaičiuotą  $\text{mg/m}^2$ , žiurkėms – dvigubai\* už ją didesnė) buvo panaši į maksimalią toleruojamą dozę pelėms, tačiau ne žiurkėms.

Mutageniškumo tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio genų arba chromosomų lygyje neparodė.

\*Atsižvelgiant į 50 kg sveriantį pacientą

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Briliantinis mėlynasis FCF (E 133)

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Magnio stearatas

Kukurūzų krakmolai

Megliuminas

Mikrokristalinė celiuliozė

Povidonas K 25

Pregelifikuotas krakmolai (paruoštas iš kukurūzų krakmolo)

Natrio hidroksidas

Sorbitolis (E 420)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Iš lizdinės plokštelės tablečių reikia išimti tik prieš pat vartojimą.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Dėžutė, kurioje yra 14, 28, 56 ar 98 tablečių, supakuotos į aliuminio / aliuminio lizdines plokšteles (PA / aliuminio / PVC / aliuminio), arba dėžutė, kurioje yra 30 x 1 ar 90 x 1 tablečių, supakuotų į perforuotas dalomąsias aliuminio / aliuminio lizdines plokšteles (PA / aliuminio / PVC / aliuminio), ir sudėtinė pakuotė, kurioje yra 360 tablečių (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 90 x 1 tablečių).



Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2010 m. spalio 7 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. rugpjūčio 20 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Duomenys nebūtini.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ - 40 mg/5 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg telmisartano ir 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Šio vaisto sudėtyje yra sorbitolio (E 420).  
Norėdami sužinoti daugiau informacijos, perskaitykite pakuotės lapelį.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių  
28 tabletės  
30 x 1 tablečių  
56 tabletės  
90 x 1 tablečių  
98 tabletės

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC {numeris} [preparato kodas]  
SN {numeris} [nuoseklusis numeris]  
NN {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ ETIKETĖ ANT SUDĖTINĖS 360 TABLEČIŲ PAKUOTĖS (4 PAKUOTĖS, KURIŲ KIEKVIOJE YRA 90 X 1 TABLEČIŲ) PAKETO – TURINČIO MĒLYNAJŲ LANGELIŲ – 40 mg/5 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg telmisartano ir 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Šio vaisto sudėtyje yra sorbitolio (E 420).  
Norėdami sužinoti daugiau informacijos, perskaitykite pakuotės lapelį.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 360 (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 90 x 1) tablečių.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.



**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/648/007 (360 (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 90 x 1) tablečių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**TARPINĖ SUDĖTINĖS 360 TABLEČIŲ PAKUOTĖS (4 PAKUOTĖS, KURIŲ KIEKVIENOJE YRA 90 X 1 TABLEČIŲ) DĖŽUTĖ – BE MĒLYNOJO LANGELIO – 40 mg/5 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg telmisartano ir 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Šio vaisto sudėtyje yra sorbitolio (E 420).  
Norėdami sužinoti daugiau informacijos, perskaitykite pakuotės lapelį.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 tablečių  
Sudėtinės pakuotės komponentų atskirai parduoti negalima.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/648/007 (360 (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 90 x 1) tablečių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**Lizdinės 7 tablečių plokštelės – 40 mg/5 mg**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Boehringer Ingelheim (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**Dalomosios lizdinės 10 tablečių plokštelės – 40 mg/5 mg**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Boehringer Ingelheim (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ - 40 mg/10 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg telmisartano ir 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Šio vaisto sudėtyje yra sorbitolio (E 420).  
Norėdami sužinoti daugiau informacijos, perskaitykite pakuotės lapelį.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių  
28 tabletės  
30 x 1 tablečių  
56 tabletės  
90 x 1 tablečių  
98 tabletės

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ ETIKETĖ ANT SUDĖTINĖS 360 TABLEČIŲ PAKUOTĖS (4 PAKUOTĖS, KURIŲ KIEKVIENOJE YRA 90 X 1 TABLEČIŲ) PAKETO – TURINČIO MĖLYNAJŲ LANGELIŲ – 40 mg/10 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg telmisartano ir 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Šio vaisto sudėtyje yra sorbitolio (E 420).  
Norėdami sužinoti daugiau informacijos, perskaitykite pakuotės lapelį.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 360 (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 90 x 1) tablečių.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.



**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/648/014 (360 (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 90 x 1) tablečių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**TARPINĖ SUDĖTINĖS 360 TABLEČIŲ PAKUOTĖS (4 PAKUOTĖS, KURIŲ KIEKVIENOJE YRA 90 X 1 TABLEČIŲ) DĖŽUTĖ – BE MĒLYNOJO LANGELIO – 40 mg/10 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg telmisartano ir 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Šio vaisto sudėtyje yra sorbitolio (E 420).  
Norėdami sužinoti daugiau informacijos, perskaitykite pakuotės lapelį.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 tablečių  
Sudėtinės pakuotės komponentų atskirai parduoti negalima.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/648/014 (360 (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 90 x 1) tablečių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**Lizdinės 7 tablečių plokštelės – 40 mg/10 mg**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Boehringer Ingelheim (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**Dalomosios lizdinės 10 tablečių plokštelės – 40 mg/10 mg**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Boehringer Ingelheim (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ - 80 mg/5 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg telmisartano ir 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Šio vaisto sudėtyje yra sorbitolio (E 420).  
Norėdami sužinoti daugiau informacijos, perskaitykite pakuotės lapelį.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių  
28 tabletės  
30 x 1 tablečių  
56 tabletės  
90 x 1 tablečių  
98 tabletės

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ ETIKETĖ ANT SUDĖTINĖS 360 TABLEČIŲ PAKUOTĖS (4 PAKUOTĖS, KURIŲ KIEKVIENOJE YRA 90 X 1 TABLEČIŲ) PAKETO – TURINČIO MĖLYNAJŲ LANGELIŲ – 80 mg/5 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg telmisartano ir 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Šio vaisto sudėtyje yra sorbitolio (E 420).  
Norėdami sužinoti daugiau informacijos, perskaitykite pakuotės lapelį.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 360 (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 90 x 1) tablečių.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.



**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 90 x 1) tablečių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**TARPINĖ SUDĖTINĖS 360 TABLEČIŲ PAKUOTĖS (4 PAKUOTĖS, KURIŲ KIEKVIENOJE YRA 90 X 1 TABLEČIŲ) DĖŽUTĖ – BE MĒLYNOJO LANGELIO – 80 mg/5 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg telmisartano ir 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Šio vaisto sudėtyje yra sorbitolio (E 420).  
Norėdami sužinoti daugiau informacijos, perskaitykite pakuotės lapelį.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 tablečių  
Sudėtinės pakuotės komponentų atskirai parduoti negalima.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/648/021 (360 (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 90 x 1) tablečių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**Lizdinės 7 tablečių plokštelės – 80 mg/5 mg**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Boehringer Ingelheim (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**Dalomosios lizdinės 10 tablečių plokštelės – 80 mg/5 mg**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Boehringer Ingelheim (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ - 80 mg/10 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg telmisartano ir 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Šio vaisto sudėtyje yra sorbitolio (E 420).  
Norėdami sužinoti daugiau informacijos, perskaitykite pakuotės lapelį.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių  
28 tabletės  
30 x 1 tablečių  
56 tabletės  
90 x 1 tablečių  
98 tabletės

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ ETIKETĖ ANT SUDĖTINĖS 360 TABLEČIŲ PAKUOTĖS (4 PAKUOTĖS, KURIŲ KIEKVIENOJE YRA 90 X 1 TABLEČIŲ) PAKETO – TURINČIO MĖLYNAJŲ LANGELIŲ – 80 mg/10 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg telmisartano ir 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Šio vaisto sudėtyje yra sorbitolio (E 420).  
Norėdami sužinoti daugiau informacijos, perskaitykite pakuotės lapelį.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 360 (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 90 x 1) tablečių.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.



**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 90 x 1) tablečių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**TARPINĖ SUDĖTINĖS 360 TABLEČIŲ PAKUOTĖS (4 PAKUOTĖS, KURIŲ KIEKVIENOJE YRA 90 X 1 TABLEČIŲ) DĖŽUTĖ – BE MĒLYNOJO LANGELIO – 80 mg/10 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg telmisartano ir 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Šio vaisto sudėtyje yra sorbitolio (E 420).  
Norėdami sužinoti daugiau informacijos, perskaitykite pakuotės lapelį.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 tablečių  
Sudėtinės pakuotės komponentų atskirai parduoti negalima.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/648/028 (360 (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 90 x 1) tablečių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**Lizdinės 7 tablečių plokštelės – 80 mg/10 mg**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Boehringer Ingelheim (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**Dalomosios lizdinės 10 tablečių plokštelės – 80 mg/10 mg**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletės  
telmisartanum / amlodipinum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Boehringer Ingelheim (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**  
**Twynsta 40 mg/5 mg tabletės**  
telmisartanas / amlodipinas (*telmisartanum* / *amlodipinum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Twynsta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Twynsta
3. Kaip vartoti Twynsta
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Twynsta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1. Kas yra Twynsta ir kam jis vartojamas**

Twynsta tabletėse yra dviejų veikliųjų medžiagų – telmisartano ir amlodipino. Abi šios medžiagos padeda kontroliuoti Jūsų aukštą kraujospūdį.

- Telmisartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių blokatoriais, grupei. Angiotenzinas II yra organizme gaminama medžiaga, kuri susiaurina kraujagysles ir todėl padidina kraujospūdį. Telmisartanas blokuoja angiotenzino II sukeltą poveikį.
- Amlodipinas priklauso vaistų, vadinamų kalcio kanalų blokatoriais, grupei. Amlodipinas stabdo kalcio patekimą į kraujagyslių sienelę, todėl neleidžia kraujagyslėms ištempti.

Tai reiškia, kad abi veikliosios medžiagos veikia kartu, neleisdamos Jūsų kraujagyslėms ištempti. Dėl to atsipalaiduoja kraujagyslės, mažėja kraujospūdis.

**Twynsta vartojamas** aukštam kraujospūdžiui gydyti:

- suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdžio kontrolei nepakanka vien amlodipino
- suaugusiems pacientams, kurie jau vartoja atskirą telmisartano ir amlodipino tablečių, tačiau vietoj jų dėl patogumo nori vartoti tokias pačias jų dozes, esančias vienoje tabletėje.

Jeigu aukštas kraujospūdis negydomas, jis gali pažeisti kai kurių organų kraujagysles. Dėl to pacientui kyla sunkių sutrikimų, tokių kaip širdies priepuolis, širdies ar inkstų veiklos nepakankamumas, smegenų insultas ar apakimas, rizika. Tol, kol pažeida nepasireiškia, paprastai aukšto kraujospūdžio simptomų nebūna. Vadinasi, būtina reguliariai matuoti kraujospūdį, kad būtų galima nustatyti, ar jis normalus.

**2. Kas žinotina prieš vartojant Twynsta**

**Twynsta vartoti negalima**

- jeigu yra alergija telmisartanui, amlodipinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija kitiems dihidropiridinų grupei (vienos kalcio kanalų blokatorių rūšies) vaistams;
- jeigu esate daugiau nei 3 mėnesius nėščia (taip pat yra geriau vengti Twynsta vartoti ankstyvojo nėštumo metu, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);

- jeigu yra sunkių kepenų veiklos sutrikimų ar tulžies nutekėjimo obstrukcija (tulžies nutekėjimo iš kepenų ir tulžies pūslės sutrikimas);
- jeigu susiaurėjęs širdies aortos vožtuvas (aortos stenozė) arba patyrėte kardiogeninį šoką (būklė, kai širdis nepajėgia kūnui tiekti pakankamai kraujo);
- jeigu sergate širdies nepakankamumu po širdies priepuolio;
- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Jeigu kuri nors iš minėtų būklių Jums tinka, apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui prieš pradėdami vartoti Twynsta.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Twynsta, jeigu Jus vargina arba kada nors vargino bet kuris iš žemiau išvardytų sutrikimų ar ligų.

- Inkstų liga arba persodintas inkstas.
- Į vieną arba abu inkstus einančių kraujagyslių susiaurėjimas (inksto arterijos stenozė).
- Kepenų liga.
- Širdies veiklos sutrikimas.
- Aldosterono kiekio padidėjimas (lemiantis vandens ir druskų susilaikymą organizme ir kartu įvairių mineralų pusiausvyros sutrikimą kraujyje).
- Mažas kraujospūdis (hipotenzija), tikriausiai atsiradęs dėl to, kad Jums yra dehidratacija (didelio vandens kiekio netekimas organizme) ar druskų trūkumas, kurį sukėlė gydymas diuretikais (šlapimo išskyrimą didinančiomis tabletėmis), dieta, kurioje mažai druskos, viduriavimas arba vėmimas.
- Kalio kiekio padidėjimas kraujyje.
- Cukrinis diabetas.
- Aortos susiaurėjimas (aortos stenozė).
- Nuo širdies priklausomas krūtinės skausmas ramybės ar minimalios įtampos metu (nestabilioji krūtinės angina).
- Pirmosios keturios savaitės po ištikusio širdies priepuolio.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Twynsta:

- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų aukštam kraujospūdžiui gydyti:
  - AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų;
  - aliskireną.
 Jūsų gydytojas gali reguliariai tirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje. Taip pat žiūrėkite „Twynsta vartoti negalima“.
- jeigu esate senyvo amžiaus ir reikia padidinti vaisto dozę.

Prieš operaciją ar anesteziją turite pasakyti savo gydytojui, kad vartojate Twynsta.

### **Vaikams ir paaugliams**

Twynsta nerekomenduojama vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Twynsta**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jūsų gydytojas gali keisti kitų kartu vartojamų vaistų dozę arba imtis kitokių atsargumo priemonių. Kai kuriais atvejais gali tekti vieno arba kito vaisto vartojimą nutraukti. Tai ypač taikytina žemiau išvardytiems vaistams:

- Ličio preparatai kai kurių rūšių depresijai gydyti.
- Preparatai, galintys didinti kalio kiekį kraujyje, pvz., druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio, kalį organizme sulaikantys diuretikai (tam tikros šlapimo išskyrimą didinančios tabletės).
- Angiotenzino II receptorių blokatoriai.
- AKF inhibitoriai arba aliskirenas (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Twynsta vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).



- Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, pvz., acetilsalicilo rūgštis ar ibuprofenas), heparinas, imunosupresantai (pvz., ciklosporinas ar takrolimuzas) ir antibiotikas trimetoprimas.
- Rifampicinas, eritromicinas, klaritromicinas (antibiotikai).
- Paprastųjų jonažolių preparatai.
- Dantrolenas (infuzija, skiriama esant sunkiems kūno temperatūros sutrikimams).
- Vaistai, skiriami imuninės sistemos veikimo būdai pakeisti (pvz., sirolimuzas, temsirolimuzas ir everolimuzas).
- Vaistai nuo ŽIV (AIDS ligos), pvz., ritonaviras, ar grybelinių ligų (pvz., ketokonazolas).
- Diltiazemas (vaistas nuo širdies ligų).
- Simvastatinas (vaistas nuo cholesterolio kiekio padidėjimo).
- Digoksinas.

Twynsta, kaip ir kitokių kraujospūdį mažinančių vaistų, poveikį gali silpninti kartu vartojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (pvz., acetilsalicilo rūgštis ar ibuprofenas) arba kortikosteroidai.

Twynsta gali stiprinti kitų vaistų, vartojamų aukštam kraujospūdžiui gydyti, bei preparatų, galinčių sumažinti kraujospūdį (pvz., baklofeno, amifostino, neuroleptikų ar antidepresantų), kraujospūdį mažinantį poveikį.

### **Twynsta vartojimas su maistu ir gėrimais**

Alkoholis gali papildomai sumažinti mažą kraujospūdį. Stodamiesi tai Jūs galite pajusti kaip svaigulį.

Twynsta vartojimo metu nevalgykite greipfrutų ir negerkite jų sulčių. Greipfrutai ir jų sultys kai kuriems pacientams gali padidinti veikliosios medžiagos amlodipino koncentraciją kraujyje, todėl gali sustiprėti Twynsta sukiamas kraujospūdį mažinantis poveikis.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Jūsų gydytojas paprastai lieps Jums nebevertoti Twynsta prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą ir paskirs kitą vaistą vietoj Twynsta. Twynsta yra nerekomenduojamas ankstyvuojui nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau negu 3 mėnesius nėščia, nes vartojant po trijų nėštumo mėnesių jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

#### Žindymo laikotarpis

Nustatyta, kad nedidelis kiekis amlodipino patenka į motinos pieną.

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi arba ruošiatės tai pradėti daryti. Twynsta nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms. Jei norite maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei Jūsų kūdikis – dar tik naujagimis arba gimė neišnešiotas.

Prieš vartodama bet kokį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Kai kuriems žmonėms, gydomiems nuo aukšto kraujospūdžio, gali pasireikšti šalutinis poveikis, pvz., alpulis, mieguistumas, galvos svaigimas ar galvos sukimosi pojūtis (*vertigo*). Jeigu Jums toks poveikis pasireiškė, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

### **Twynsta sudėtyje yra sorbitolio**

Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra 168,64 mg sorbitolio.

### **Twynsta sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### 3. Kaip vartoti Twynsta

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama paros dozė yra viena tabletė. Stenkitės kiekvieną parą tabletę gerti tokiu pačiu laiku. Iš lizdinės plokštelės Twynsta tabletę išimkite tik prieš pat vartojimą.

Twynsta galite gerti valgio metu arba nevalgę. Tabletę reikia nuryti užgeriant vandeniu arba kitokiu nealkoholiniu gėrimu.

Jeigu Jūsų kepenų veikla sutrikusi, įprastinė dozė neturi būti didesnė kaip viena 40 mg/5 mg tabletė arba viena 40 mg/10 mg tabletė per parą.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Twynsta dozę?**

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami susisiekite su savo gydytoju, vaistininku arba artimiausios ligoninės skubiosios medicinos pagalbos skyriumi. Jums gali atsirasti mažas kraujospūdis ir dažnas širdies plakimas. Buvo ir reto širdies plakimo, galvos svaigimo, inkstų veiklos susilpnėjimo, įskaitant inkstų nepakankamumą, ženklios ir ilgalaikės hipotenzijos (mažas kraujospūdis), įskaitant šoką ir mirtį, atvejų.

#### **Pamiršus pavartoti Twynsta**

Jeigu įprastiniu laiku dozę išgerti pamiršite, gerkite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, o toliau vaisto vartokite įprastine tvarka. Jei tą pačią parą tabletės neišgersite, kitą parą gerkite įprastinę dozę.

**Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### **Nustojus vartoti Twynsta**

Svarbu, kad Twynsta kasdien vartotumėte tol, kol gydytojas nurodys vartoti kitaip. Jeigu manote, kad Twynsta poveikis yra per stiprus arba per silpnas, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### **Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus, todėl gali reikėti neatidėliotinos gydytojo pagalbos**

Nedelsdami turite kreiptis į savo gydytoją, jeigu atsiranda kuris nors iš šių simptomų:

Sepsis (kraujo užkrėtimas, t. y. sunki infekcinė viso organizmo liga, pasireiškianti dideliu karščiavimu ir jutimu, kad sunkiai sergate), greitas odos ir gleivinės sutinimas (angioedema). Šie šalutiniai poveikiai yra reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių), tačiau itin sunkūs. Jiems pasireiškus, vaisto vartojimą turite nutraukti ir tuoj pat kreiptis į savo gydytoją. Jeigu minėti šalutiniai poveikiai negydomi, jie gali būti mirtini. Sepsio dažnio padidėjimas buvo stebėtas tik gydymo telmisartanu metu, tačiau gydymo Twynsta metu jo galimybės atmesti negalima.

#### **Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis**

Galvos svaigimas, kulkšnių edema (patinimas).

#### **Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių) šalutinis poveikis**

Mieguistumas, migrena, galvos skausmas, rankų arba kojų dilgčiojimas ar tirpulis, galvos sukimosi pojūtis (*vertigo*), retas širdies plakimas, palpitacija (juntamas širdies plakimas), mažas kraujospūdis (hipotenzija), galvos svaigimas stojantis (ortostatinė hipotenzija), trumpalaikis veido ir kaklo paraudimas, kosulys, skrandžio skausmas (pilvo skausmas), viduriavimas, pykinimas, niežulys,

sąnarių skausmas, raumenų mėšlungis, raumenų skausmas, negalėjimas sukelti erekciją, silpnumas, krūtinės skausmas, nuovargis, patinimas (edema), kepenų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje.

**Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) šalutinis poveikis**

Šlapimo pūslės infekcija, prislėgta nuotaika (depresija), nerimas, nemiga, alpulyš, rankų ar kojų nervų pažeidimas, jautrumo lietimui sumažėjimas, skonio pojūčio pokytis, virpulyš, vėmimas, dantenu išvešėjimas, nemalonus pojūtis pilve, burnos džiūvimas, egzema (odos liga), odos paraudimas, išbėrimas, nugaros skausmas, kojų skausmas, varymas šlapintis naktį, bloga savijauta (negalavimas), šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje.

**Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)**

Progresuojantis plaučių audinio randėjimas (intersticinė plaučių liga, daugiausia intersticinis plaučių uždegimas arba plaučių uždegimas, susijęs su eozinofilų pertekliumi).

Toliau išvardytas šalutinis poveikis buvo pastebėtas gydymo telmisartanu arba amlodipinu metu, tačiau jis gali pasireikšti ir Twynsta vartojimo metu.

Telmisartanas

Papildomas šalutinis poveikis, stebėtas pacientams, gydomiems vien telmisartanu, išvardytas žemiau.

**Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių) šalutinis poveikis**

Šlapimo takų infekcinės ligos, viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga (pvz., gerklės uždegimas, prienosinių ančių uždegimas, peršalimas), raudonųjų kraujo ląstelių trūkumas (anemija), didelis kalio kiekis kraujyje, dusulys, vidurių pūtimas, prakaitavimo padidėjimas, inkstų pažeidimas, įskaitant staigų inkstų veiklos sutrikimą, kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje.

**Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) šalutinis poveikis**

Tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas (eozinofilija), mažas kraujo plokštelių kiekis (trombocitopenija), alerginė reakcija (pvz., išbėrimas, niežulys, kvėpavimo pasunkėjimas, švokštimas, veido patinimas ar mažas kraujospūdis), mažas cukraus kiekis kraujyje (cukriniu diabetu sergantiems pacientams), pablogėjęs regėjimas, dažnas širdies plakimas, skrandžio veiklos sutrikimas, kepenų funkcijos sutrikimas, dilgėlinė (urtikarija), medikamentinis išbėrimas, sausgyslių uždegimas, į gripą panaši liga (pvz., raumenų skausmas, bendrojo pobūdžio negalavimas), hemoglobino (kraujo baltymo) kiekio sumažėjimas, kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimas kraujyje.

Telmisartanu gydant po to, kai jis pateko į rinką, dauguma kepenų pažeidimo (kepenų ligos) atvejų pasitaikė pacientams japonams. Japonai yra labiau linkę į šį šalutinį poveikį.

Amlodipinas

Papildomas šalutinis poveikis, stebėtas pacientams, gydomiems vien amlodipinu, išvardytas žemiau.

**Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis**

Pakitusi žarnų motorika, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, regos sutrikimai, vaizdo dvejinimasis, kulkšnių patinimas.

**Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių) šalutinis poveikis**

Nuotaikos pokyčiai, pablogėjęs regėjimas, spengimas ausyse, dusulys, čiaudulys (sekreto tekėjimas iš nosies), nuplikimas, neįprastos mėlynės ir kraujavimas (raudonųjų kraujo ląstelių pažeidimas), odos spalvos pokytis, prakaitavimo padidėjimas, šlapinimosi pasunkėjimas, dažnesnis varymas šlapintis, ypač naktį, krūtų padidėjimas vyrams, skausmas, kūno svorio padidėjimas, kūno svorio sumažėjimas.

**Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) šalutinis poveikis**

Sumišimas.

**Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių) šalutinis poveikis**

Baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (leukopenija), mažas kraujo plokštelių kiekis (trombocitopenija), alerginė reakcija (pvz., išbėrimas, niežulys, kvėpavimo pasunkėjimas, švokštimas, veido patinimas arba mažas kraujospūdis), per didelis cukraus kiekis kraujyje, nevalingi trūkčiojantys

arba mėšlungiški judesiai, širdies priepuolis, nereguliarus širdies plakimas, kraujagyslių uždegimas, kasos uždegimas, skrandžio gleivinės uždegimas (gastritas), kepenų uždegimas, odos pageltimas (gelta), su gelta susijęs kepenų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje, greitas odos ir gleivinės sutinimas (angioedema), sunkios odos reakcijos, dilgėlinė (urtikarija), sunkios alerginės reakcijos, susijusios su pūsliu odos ir gleivinės išbėrimu (eksfoliacinis dermatitas, Stevens-Johnson sindromas), odos jautrumo saulės šviesai padidėjimas, sustiprėjusi raumenų įtampa.

#### **Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

Sunkios alerginės reakcijos, susijusios su pūsliu odos ir gleivinės išbėrimu (toksinė epidermio nekrolizė).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Twynsta**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Iš lizdinės plokštelės Twynsta tabletę imkite tik prieš pat vartojimą.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Twynsta sudėtis**

- Veikliosios medžiagos yra telmisartanas ir amlodipinas. Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg telmisartano ir 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra bevandenis koloidinis silicio dioksidas, briliantinis mėlynasis FCF (E 133), juodasis geležies oksidas (E 172), geltonasis geležies oksidas (E 172), magnio stearatas, kukurūzų krakmolas, megliuminas, mikrokristalinė celiuliozė, povidonas K 25, pregelifikuotas krakmolas (paruoštas iš kukurūzų krakmolo), natrio hidroksidas (žr. 2 skyrių) ir sorbitolis (E 420) (žr. 2 skyrių).

### **Twynsta išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletės yra dvisluoksnės: vienas sluoksnis mėlynas, kitas – baltas, ovalios, maždaug 14 mm ilgio. Ant baltojo sluoksnio yra išgraviruotas vaisto kodas A1 ir kompanijos logotipas.

### *Pakuotės dydis*

Twynsta tiekiamas kartoninėje dėžutėje, kurioje yra 14, 28, 56 ar 98 tabletės, supakuotos į aliuminio / aliuminio lizdines plokšteles, arba 30 x 1, 90 x 1 ar 360 (4 x 90 x 1) tablečių, supakuotų į perforuotas dalomąsias aliuminio / aliuminio lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

Boehringer Ingelheim Pharma  
GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vokietija

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel. +370 5 2595942

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**  
**Twynsta 40 mg/10 mg tabletės**  
telmisartanas / amlodipinas (*telmisartanum* / *amlodipinum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Twynsta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Twynsta
3. Kaip vartoti Twynsta
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Twynsta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1. Kas yra Twynsta ir kam jis vartojamas**

Twynsta tabletėse yra dviejų veikliųjų medžiagų – telmisartano ir amlodipino. Abi šios medžiagos padeda kontroliuoti Jūsų aukštą kraujospūdį.

- Telmisartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių blokatoriais, grupei. Angiotenzinas II yra organizme gaminama medžiaga, kuri susiaurina kraujagysles ir todėl padidina kraujospūdį. Telmisartanas blokuoja angiotenzino II sukeltą poveikį.
- Amlodipinas priklauso vaistų, vadinamų kalcio kanalų blokatoriais, grupei. Amlodipinas stabdo kalcio patekimą į kraujagyslių sienelę, todėl neleidžia kraujagyslėms išitempti.

Tai reiškia, kad abi veikliosios medžiagos veikia kartu, neleisdamos Jūsų kraujagyslėms išitempti. Dėl to atsipalaiduoja kraujagyslės, mažėja kraujospūdis.

**Twynsta vartojamas** aukštam kraujospūdžiui gydyti:

- suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdžio kontrolei nepakanka vien amlodipino
- suaugusiems pacientams, kurie jau vartoja atskirą telmisartano ir amlodipino tablečių, tačiau vietoj jų dėl patogumo nori vartoti tokias pačias jų dozes, esančias vienoje tabletėje.

Jeigu aukštas kraujospūdis negydomas, jis gali pažeisti kai kurių organų kraujagysles. Dėl to pacientui kyla sunkių sutrikimų, tokių kaip širdies priepuolis, širdies ar inkstų veiklos nepakankamumas, smegenų insultas ar apakimas, rizika. Tol, kol pažeida nepasireiškia, paprastai aukšto kraujospūdžio simptomų nebūna. Vadinasi, būtina reguliariai matuoti kraujospūdį, kad būtų galima nustatyti, ar jis normalus.

**2. Kas žinotina prieš vartojant Twynsta**

**Twynsta vartoti negalima**

- jeigu yra alergija telmisartanui, amlodipinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija kitiems dihidropiridinų grupei (vienos kalcio kanalų blokatorių rūšies) vaistams;
- jeigu esate daugiau nei 3 mėnesius nėščia (taip pat yra geriau vengti Twynsta vartoti ankstyvojo nėštumo metu, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);



- jeigu yra sunkių kepenų veiklos sutrikimų ar tulžies nutekėjimo obstrukcija (tulžies nutekėjimo iš kepenų ir tulžies pūslės sutrikimas);
- jeigu susiaurėjęs širdies aortos vožtuvas (aortos stenozė) arba patyrėte kardiogeninį šoką (būklė, kai širdis nepajėgia kūnui tiekti pakankamai kraujo);
- jeigu sergate širdies nepakankamumu po širdies priepuolio;
- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Jeigu kuri nors iš minėtų būklių Jums tinka, apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui prieš pradėdami vartoti Twynsta.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Twynsta, jeigu Jus vargina arba kada nors vargino bet kuris iš žemiau išvardytų sutrikimų ar ligų.

- Inkstų liga arba persodintas inkstas.
- Į vieną arba abu inkstus einančių kraujagyslių susiaurėjimas (inksto arterijos stenozė).
- Kepenų liga.
- Širdies veiklos sutrikimas.
- Aldosterono kiekio padidėjimas (lemiantis vandens ir druskų susilaikymą organizme ir kartu įvairių mineralų pusiausvyros sutrikimą kraujyje).
- Mažas kraujospūdis (hipotenzija), tikriausiai atsiradęs dėl to, kad Jums yra dehidratacija (didelio vandens kiekio netekimas organizme) ar druskų trūkumas, kurį sukėlė gydymas diuretikais (šlapimo išskyrimą didinančiomis tabletėmis), dieta, kurioje mažai druskos, viduriavimas arba vėmimas.
- Kalio kiekio padidėjimas kraujyje.
- Cukrinis diabetas.
- Aortos susiaurėjimas (aortos stenozė).
- Nuo širdies priklausomas krūtinės skausmas ramybės ar minimalios įtampos metu (nestabilioji krūtinės angina).
- Pirmosios keturios savaitės po ištikusio širdies priepuolio.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Twynsta:

- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų aukštam kraujospūdžiui gydyti:
  - AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų;
  - aliskireną.
 Jūsų gydytojas gali reguliariai tirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje. Taip pat žiūrėkite „Twynsta vartoti negalima“.
- jeigu esate senyvo amžiaus ir reikia padidinti vaisto dozę.

Prieš operaciją ar anesteziją turite pasakyti savo gydytojui, kad vartojate Twynsta.

### **Vaikams ir paaugliams**

Twynsta nerekomenduojama vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Twynsta**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jūsų gydytojas gali keisti kitų kartu vartojamų vaistų dozę arba imtis kitokių atsargumo priemonių. Kai kuriais atvejais gali tecti vieno arba kito vaisto vartojimą nutraukti. Tai ypač taikytina žemiau išvardytiems vaistams:

- Ličio preparatai kai kurių rūšių depresijai gydyti.
- Preparatai, galintys didinti kalio kiekį kraujyje, pvz., druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio, kalį organizme sulaikantys diuretikai (tam tikros šlapimo išskyrimą didinančios tabletės).
- Angiotenzino II receptorių blokatoriai.
- AKF inhibitoriai arba aliskirenas (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Twynsta vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

- Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, pvz., acetilsalicilo rūgštis ar ibuprofenas), heparinas, imunosupresantai (pvz., ciklosporinas ar takrolimuzas) ir antibiotikas trimetoprimas.
- Rifampicinas, eritromicinas, klaritromicinas (antibiotikai).
- Paprastųjų jonažolių preparatai.
- Dantrolenas (infuzija, skiriama esant sunkiems kūno temperatūros sutrikimams).
- Vaistai, skiriami imuninės sistemos veikimo būdai pakeisti (pvz., sirolimuzas, temsirolimuzas ir everolimuzas).
- Vaistai nuo ŽIV (AIDS ligos), pvz., ritonaviras, ar grybelinių ligų (pvz., ketokonazolas).
- Diltiazemas (vaistas nuo širdies ligų).
- Simvastatinas (vaistas nuo cholesterolio kiekio padidėjimo).
- Digoksinas.

Twynsta, kaip ir kitokių kraujospūdį mažinančių vaistų, poveikį gali silpninti kartu vartojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (pvz., acetilsalicilo rūgštis ar ibuprofenas) arba kortikosteroidai.

Twynsta gali stiprinti kitų vaistų, vartojamų aukštam kraujospūdžiui gydyti, bei preparatų, galinčių sumažinti kraujospūdį (pvz., baklofeno, amifostino, neuroleptikų ar antidepresantų), kraujospūdį mažinantį poveikį.

### **Twynsta vartojimas su maistu ir gėrimais**

Alkoholis gali papildomai sumažinti mažą kraujospūdį. Stodamiesi tai Jūs galite pajusti kaip svaigulį.

Twynsta vartojimo metu nevalgykite greipfrutų ir negerkite jų sulčių. Greipfrutai ir jų sultys kai kuriems pacientams gali padidinti veikliosios medžiagos amlodipino koncentraciją kraujyje, todėl gali sustiprėti Twynsta sukeltas kraujospūdį mažinantis poveikis.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Jūsų gydytojas paprastai lieps Jums nebevertoti Twynsta prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą ir paskirs kitą vaistą vietoj Twynsta. Twynsta yra nerekomenduojamas ankstyvuojui nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau negu 3 mėnesius nėščia, nes vartojant po trijų nėštumo mėnesių jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

#### Žindymo laikotarpis

Nustatyta, kad nedidelis kiekis amlodipino patenka į motinos pieną.

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi arba ruošiatės tai pradėti daryti. Twynsta nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms. Jei norite maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei Jūsų kūdikis – dar tik naujagimis arba gimė neišnešiotas.

Prieš vartodama bet kokį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Kai kuriems žmonėms, gydomiems nuo aukšto kraujospūdžio, gali pasireikšti šalutinis poveikis, pvz., alpulis, mieguistumas, galvos svaigimas ar galvos sukimosi pojūtis (*vertigo*). Jeigu Jums toks poveikis pasireiškė, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

### **Twynsta sudėtyje yra sorbitolio**

Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra 168,64 mg sorbitolio.

### **Twynsta sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### 3. Kaip vartoti Twynsta

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama paros dozė yra viena tabletė. Stenkitės kiekvieną parą tabletę gerti tokiu pačiu laiku. Iš lizdinės plokštelės Twynsta tabletę išimkite tik prieš pat vartojimą.

Twynsta galite gerti valgio metu arba nevalgę. Tabletę reikia nuryti užgeriant vandeniu arba kitokiu nealkoholiniu gėrimu.

Jeigu Jūsų kepenų veikla sutrikusi, įprastinė dozė neturi būti didesnė kaip viena 40 mg/5 mg tabletė arba viena 40 mg/10 mg tabletė per parą.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Twynsta dozę?**

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami susisiekite su savo gydytoju, vaistininku arba artimiausios ligoninės skubiosios medicinos pagalbos skyriumi. Jums gali atsirasti mažas kraujospūdis ir dažnas širdies plakimas. Buvo ir reto širdies plakimo, galvos svaigimo, inkstų veiklos susilpnėjimo, įskaitant inkstų nepakankamumą, ženklios ir ilgalaikės hipotenzijos (mažas kraujospūdis), įskaitant šoką ir mirtį, atvejų.

#### **Pamiršus pavartoti Twynsta**

Jeigu įprastiniu laiku dozę išgerti pamiršite, gerkite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, o toliau vaisto vartokite įprastine tvarka. Jei tą pačią parą tabletės neišgersite, kitą parą gerkite įprastinę dozę.

**Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### **Nustojus vartoti Twynsta**

Svarbu, kad Twynsta kasdien vartotumėte tol, kol gydytojas nurodys vartoti kitaip. Jeigu manote, kad Twynsta poveikis yra per stiprus arba per silpnas, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### **Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus, todėl gali reikėti neatidėliotinos gydytojo pagalbos**

Nedelsdami turite kreiptis į savo gydytoją, jeigu atsiranda kuris nors iš šių simptomų:

Sepsis (kraujo užkrėtimas, t. y. sunki infekcinė viso organizmo liga, pasireiškianti dideliu karščiavimu ir jutimu, kad sunkiai sergate), greitas odos ir gleivinės sutinimas (angioedema). Šie šalutiniai poveikiai yra reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių), tačiau itin sunkūs. Jiems pasireiškus, vaisto vartojimą turite nutraukti ir tuoj pat kreiptis į savo gydytoją. Jeigu minėti šalutiniai poveikiai negydomi, jie gali būti mirtini. Sepsio dažnio padidėjimas buvo stebėtas tik gydymo telmisartanu metu, tačiau gydymo Twynsta metu jo galimybės atvesti negalima.

#### **Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis**

Galvos svaigimas, kulkšnių edema (patinimas).

#### **Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių) šalutinis poveikis**

Mieguistumas, migrena, galvos skausmas, rankų arba kojų dilgčiojimas ar tirpulis, galvos sukimosi pojūtis (*vertigo*), retas širdies plakimas, palpitacija (juntamas širdies plakimas), mažas kraujospūdis (hipotenzija), galvos svaigimas stojantis (ortostatinė hipotenzija), trumpalaikis veido ir kaklo paraudimas, kosulys, skrandžio skausmas (pilvo skausmas), viduriavimas, pykinimas, niežulys,

sąnarių skausmas, raumenų mėšlungis, raumenų skausmas, negalėjimas sukelti erekciją, silpnumas, krūtinės skausmas, nuovargis, patinimas (edema), kepenų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje.

**Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) šalutinis poveikis**

Šlapimo pūslės infekcija, prislėgta nuotaika (depresija), nerimas, nemiga, alpulyš, rankų ar kojų nervų pažeidimas, jautrumo lietimui sumažėjimas, skonio pojūčio pokytis, virpulyš, vėmimas, dantenu išvešėjimas, nemalonus pojūtis pilve, burnos džiūvimas, egzema (odos liga), odos paraudimas, išbėrimas, nugaros skausmas, kojų skausmas, varymas šlapintis naktį, bloga savijauta (negalavimas), šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje.

**Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)**

Progresuojantis plaučių audinio randėjimas (intersticinė plaučių liga, daugiausia intersticinis plaučių uždegimas arba plaučių uždegimas, susijęs su eozinofilų pertekliumi).

Toliau išvardytas šalutinis poveikis buvo pastebėtas gydymo telmisartanu arba amlodipinu metu, tačiau jis gali pasireikšti ir Twynsta vartojimo metu.

Telmisartanas

Papildomas šalutinis poveikis, stebėtas pacientams, gydomiems vien telmisartanu, išvardytas žemiau.

**Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių) šalutinis poveikis**

Šlapimo takų infekcinės ligos, viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga (pvz., gerklės uždegimas, prienosinių ančių uždegimas, peršalimas), raudonųjų kraujo ląstelių trūkumas (anemija), didelis kalio kiekis kraujyje, dusulys, vidurių pūtimas, prakaitavimo padidėjimas, inkstų pažeidimas, įskaitant staigų inkstų veiklos sutrikimą, kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje.

**Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) šalutinis poveikis**

Tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas (eozinofilija), mažas kraujo plokštelių kiekis (trombocitopenija), alerginė reakcija (pvz., išbėrimas, niežulys, kvėpavimo pasunkėjimas, švokštimas, veido patinimas ar mažas kraujospūdis), mažas cukraus kiekis kraujyje (cukriniu diabetu sergantiems pacientams), pablogėjęs regėjimas, dažnas širdies plakimas, skrandžio veiklos sutrikimas, kepenų funkcijos sutrikimas, dilgėlinė (urtikarija), medikamentinis išbėrimas, sausgyslių uždegimas, į gripą panaši liga (pvz., raumenų skausmas, bendrojo pobūdžio negalavimas), hemoglobino (kraujo baltymo) kiekio sumažėjimas, kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimas kraujyje.

Telmisartanu gydant po to, kai jis pateko į rinką, dauguma kepenų pažeidimo (kepenų ligos) atvejų pasitaikė pacientams japonams. Japonai yra labiau linkę į šį šalutinį poveikį.

Amlodipinas

Papildomas šalutinis poveikis, stebėtas pacientams, gydomiems vien amlodipinu, išvardytas žemiau.

**Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis**

Pakitusi žarnų motorika, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, regos sutrikimai, vaizdo dvejinimasis, kulkšnių patinimas.

**Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių) šalutinis poveikis**

Nuotaikos pokyčiai, pablogėjęs regėjimas, spengimas ausyse, dusulys, čiaudulys (sekreto tekėjimas iš nosies), nuplikimas, neįprastos mėlynės ir kraujavimas (raudonųjų kraujo ląstelių pažeidimas), odos spalvos pokytis, prakaitavimo padidėjimas, šlapinimosi pasunkėjimas, dažnesnis varymas šlapintis, ypač naktį, krūtų padidėjimas vyrams, skausmas, kūno svorio padidėjimas, kūno svorio sumažėjimas.

**Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) šalutinis poveikis**

Sumišimas.

**Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių) šalutinis poveikis**

Baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (leukopenija), mažas kraujo plokštelių kiekis (trombocitopenija), alerginė reakcija (pvz., išbėrimas, niežulys, kvėpavimo pasunkėjimas, švokštimas, veido patinimas arba mažas kraujospūdis), per didelis cukraus kiekis kraujyje, nevalingi trūkčiojantys

arba mėšlungiški judesiai, širdies priepuolis, nereguliarus širdies plakimas, kraujagyslių uždegimas, kasos uždegimas, skrandžio gleivinės uždegimas (gastritas), kepenų uždegimas, odos pageltimas (gelta), su gelta susijęs kepenų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje, greitas odos ir gleivinės sutinimas (angioedema), sunkios odos reakcijos, dilgėlinė (urtikarija), sunkios alerginės reakcijos, susijusios su pūsliu odos ir gleivinės išbėrimu (eksfoliacinis dermatitas, Stevens-Johnson sindromas), odos jautrumo saulės šviesai padidėjimas, sustiprėjusi raumenų įtampa.

#### **Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

Sunkios alerginės reakcijos, susijusios su pūsliu odos ir gleivinės išbėrimu (toksinė epidermio nekrolizė).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Twynsta**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Iš lizdinės plokštelės Twynsta tablečių imkite tik prieš pat vartojimą.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Twynsta sudėtis**

- Veikliosios medžiagos yra telmisartanas ir amlodipinas. Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg telmisartano ir 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra bevandenis koloidinis silicio dioksidas, briliantinis mėlynasis FCF (E 133), juodasis geležies oksidas (E 172), geltonasis geležies oksidas (E 172), magnio stearatas, kukurūzų krakmolas, megliuminas, mikrokristalinė celiuliozė, povidonas K 25, pregelifikuotas krakmolas (paruoštas iš kukurūzų krakmolo), natrio hidroksidas (žr. 2 skyrių) ir sorbitolis (E 420) (žr. 2 skyrių).

### **Twynsta išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletės yra dvisluoksnės: vienas sluoksnis mėlynas, kitas – baltas, ovalios, maždaug 14 mm ilgio. Ant baltojo sluoksnio yra išgraviruotas vaisto kodas A2 ir kompanijos logotipas.

### *Pakuotės dydis*

Twynsta tiekiamas kartoninėje dėžutėje, kurioje yra 14, 28, 56 ar 98 tabletės, supakuotos į aliuminio / aliuminio lizdines plokšteles, arba 30 x 1, 90 x 1 ar 360 (4 x 90 x 1) tablečių, supakuotų į perforuotas dalomąsias aliuminio / aliuminio lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

Boehringer Ingelheim Pharma  
GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vokietija

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel. +370 5 2595942

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.



**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**  
**Twynsta 80 mg/5 mg tabletės**  
telmisartanas / amlodipinas (*telmisartanum / amlodipinum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Twynsta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Twynsta
3. Kaip vartoti Twynsta
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Twynsta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1. Kas yra Twynsta ir kam jis vartojamas**

Twynsta tabletėse yra dviejų veikliųjų medžiagų – telmisartano ir amlodipino. Abi šios medžiagos padeda kontroliuoti Jūsų aukštą kraujospūdį.

- Telmisartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių blokatoriais, grupei. Angiotenzinas II yra organizme gaminama medžiaga, kuri susiaurina kraujagysles ir todėl padidina kraujospūdį. Telmisartanas blokuoja angiotenzino II sukeltą poveikį.
- Amlodipinas priklauso vaistų, vadinamų kalcio kanalų blokatoriais, grupei. Amlodipinas stabdo kalcio patekimą į kraujagyslių sienelę, todėl neleidžia kraujagyslėms ištempti.

Tai reiškia, kad abi veikliosios medžiagos veikia kartu, neleisdamos Jūsų kraujagyslėms ištempti. Dėl to atsipalaiduoja kraujagyslės, mažėja kraujospūdis.

**Twynsta vartojamas** aukštam kraujospūdžiui gydyti:

- suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdžio kontrolei nepakanka vien amlodipino
- suaugusiems pacientams, kurie jau vartoja atskirą telmisartano ir amlodipino tablečių, tačiau vietoj jų dėl patogumo nori vartoti tokias pačias jų dozes, esančias vienoje tabletėje.

Jeigu aukštas kraujospūdis negydomas, jis gali pažeisti kai kurių organų kraujagysles. Dėl to pacientui kyla sunkių sutrikimų, tokių kaip širdies priepuolis, širdies ar inkstų veiklos nepakankamumas, smegenų insultas ar apakimas, rizika. Tol, kol pažeida nepasireiškia, paprastai aukšto kraujospūdžio simptomų nebūna. Vadinasi, būtina reguliariai matuoti kraujospūdį, kad būtų galima nustatyti, ar jis normalus.

**2. Kas žinotina prieš vartojant Twynsta**

**Twynsta vartoti negalima**

- jeigu yra alergija telmisartanui, amlodipinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija kitiems dihidropiridinų grupės (vienos kalcio kanalų blokatorių rūšies) vaistams;
- jeigu esate daugiau nei 3 mėnesius nėščia (taip pat yra geriau vengti Twynsta vartoti ankstyvojo nėštumo metu, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);

- jeigu yra sunkių kepenų veiklos sutrikimų ar tulžies nutekėjimo obstrukcija (tulžies nutekėjimo iš kepenų ir tulžies pūslės sutrikimas);
- jeigu susiaurėjęs širdies aortos vožtuvas (aortos stenozė) arba patyrėte kardiogeninį šoką (būklė, kai širdis nepajėgia kūnui tiekti pakankamai kraujo);
- jeigu sergate širdies nepakankamumu po širdies priepuolio;
- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Jeigu kuri nors iš minėtų būklių Jums tinka, apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui prieš pradėdami vartoti Twynsta.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Twynsta, jeigu Jus vargina arba kada nors vargino bet kuris iš žemiau išvardytų sutrikimų ar ligų.

- Inkstų liga arba persodintas inkstas.
- Į vieną arba abu inkstus einančių kraujagyslių susiaurėjimas (inksto arterijos stenozė).
- Kepenų liga.
- Širdies veiklos sutrikimas.
- Aldosterono kiekio padidėjimas (lemiantis vandens ir druskų susilaikymą organizme ir kartu įvairių mineralų pusiausvyros sutrikimą kraujyje).
- Mažas kraujospūdis (hipotenzija), tikriausiai atsiradęs dėl to, kad Jums yra dehidratacija (didelio vandens kiekio netekimas organizme) ar druskų trūkumas, kurį sukėlė gydymas diuretikais (šlapimo išskyrimą didinančiomis tabletėmis), dieta, kurioje mažai druskos, viduriavimas arba vėmimas.
- Kalio kiekio padidėjimas kraujyje.
- Cukrinis diabetas.
- Aortos susiaurėjimas (aortos stenozė).
- Nuo širdies priklausomas krūtinės skausmas ramybės ar minimalios įtampos metu (nestabilioji krūtinės angina).
- Pirmosios keturios savaitės po ištikusio širdies priepuolio.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Twynsta:

- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų aukštam kraujospūdžiui gydyti:
  - AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų;
  - aliskireną.
 Jūsų gydytojas gali reguliariai tirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje. Taip pat žiūrėkite „Twynsta vartoti negalima“.
- jeigu esate senyvo amžiaus ir reikia padidinti vaisto dozę.

Prieš operaciją ar anesteziją turite pasakyti savo gydytojui, kad vartojate Twynsta.

### **Vaikams ir paaugliams**

Twynsta nerekomenduojama vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Twynsta**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jūsų gydytojas gali keisti kitų kartu vartojamų vaistų dozę arba imtis kitokių atsargumo priemonių. Kai kuriais atvejais gali tekti vieno arba kito vaisto vartojimą nutraukti. Tai ypač taikytina žemiau išvardytiems vaistams:

- Ličio preparatai kai kurių rūšių depresijai gydyti.
- Preparatai, galintys didinti kalio kiekį kraujyje, pvz., druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio, kalį organizme sulaikantys diuretikai (tam tikros šlapimo išskyrimą didinančios tabletės).
- Angiotenzino II receptorių blokatoriai.
- AKF inhibitoriai arba aliskirenas (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Twynsta vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

- Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, pvz., acetilsalicilo rūgštis ar ibuprofenas), heparinas, imunosupresantai (pvz., ciklosporinas ar takrolimuzas) ir antibiotikas trimetoprimas.
- Rifampicinas, eritromicinas, klaritromicinas (antibiotikai).
- Paprastųjų jonažolių preparatai.
- Dantrolenas (infuzija, skiriama esant sunkiems kūno temperatūros sutrikimams).
- Vaistai, skiriami imuninės sistemos veikimo būdai pakeisti (pvz., sirolimuzas, temsirolimuzas ir everolimuzas).
- Vaistai nuo ŽIV (AIDS ligos), pvz., ritonaviras, ar grybelinių ligų (pvz., ketokonazolas).
- Diltiazemas (vaistas nuo širdies ligų).
- Simvastatinas (vaistas nuo cholesterolio kiekio padidėjimo).
- Digoksinas.

Twynsta, kaip ir kitokių kraujospūdį mažinančių vaistų, poveikį gali silpninti kartu vartojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (pvz., acetilsalicilo rūgštis ar ibuprofenas) arba kortikosteroidai.

Twynsta gali stiprinti kitų vaistų, vartojamų aukštam kraujospūdžiui gydyti, bei preparatų, galinčių sumažinti kraujospūdį (pvz., baklofeno, amifostino, neuroleptikų ar antidepresantų), kraujospūdį mažinantį poveikį.

### **Twynsta vartojimas su maistu ir gėrimais**

Alkoholis gali papildomai sumažinti mažą kraujospūdį. Stodamiesi tai Jūs galite pajusti kaip svaigulį.

Twynsta vartojimo metu nevalgykite greipfrutų ir negerkite jų sulčių. Greipfrutai ir jų sultys kai kuriems pacientams gali padidinti veikliosios medžiagos amlodipino koncentraciją kraujyje, todėl gali sustiprėti Twynsta sukeliamas kraujospūdį mažinantis poveikis.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Jūsų gydytojas paprastai lieps Jums nebevartoti Twynsta prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą ir paskirs kitą vaistą vietoj Twynsta. Twynsta yra nerekomenduojamas ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau negu 3 mėnesius nėščia, nes vartojant po trijų nėštumo mėnesių jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

#### Žindymo laikotarpis

Nustatyta, kad nedidelis kiekis amlodipino patenka į motinos pieną.

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi arba ruošiatės tai pradėti daryti. Twynsta nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms. Jei norite maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei Jūsų kūdikis – dar tik naujagimis arba gimė neišnešiotas.

Prieš vartodama bet kokį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Kai kuriems žmonėms, gydomiems nuo aukšto kraujospūdžio, gali pasireikšti šalutinis poveikis, pvz., alpulis, mieguistumas, galvos svaigimas ar galvos sukimosi pojūtis (*vertigo*). Jeigu Jums toks poveikis pasireiškė, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

### **Twynsta sudėtyje yra sorbitolio**

Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra 337,28 mg sorbitolio.

Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu gydytojas yra sakęs, kad Jūs netoleruojate kokių nors angliavandenių, ar Jums nustatytas retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), kurio atveju organizmas negali suskaidyti fruktozės, prieš vartodami šio vaisto pasakykite gydytojui.

### **Twynsta sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### 3. Kaip vartoti Twynsta

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama paros dozė yra viena tabletė. Stenkitės kiekvieną parą tabletę gerti tokiu pačiu laiku. Iš lizdinės plokštelės Twynsta tabletę išimkite tik prieš pat vartojimą.

Twynsta galite gerti valgio metu arba nevalgę. Tabletę reikia nuryti užgeriant vandeniu arba kitokiu nealkoholiniu gėrimu.

Jeigu Jūsų kepenų veikla sutrikusi, įprastinė dozė neturi būti didesnė kaip viena 40 mg/5 mg tabletė arba viena 40 mg/10 mg tabletė per parą.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Twynsta dozę?**

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami susisiekite su savo gydytoju, vaistininku arba artimiausios ligoninės skubiosios medicinos pagalbos skyriumi. Jums gali atsirasti mažas kraujospūdis ir dažnas širdies plakimas. Buvo ir reto širdies plakimo, galvos svaigimo, inkstų veiklos susilpnėjimo, įskaitant inkstų nepakankamumą, ženklios ir ilgalaikės hipotenzijos (mažas kraujospūdis), įskaitant šoką ir mirtį, atvejų.

#### **Pamiršus pavartoti Twynsta**

Jeigu įprastiniu laiku dozę išgerti pamiršite, gerkite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, o toliau vaisto vartokite įprastine tvarka. Jei tą pačią parą tabletės neišgersite, kitą parą gerkite įprastinę dozę.

**Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### **Nustojus vartoti Twynsta**

Svarbu, kad Twynsta kasdien vartotumėte tol, kol gydytojas nurodys vartoti kitaip. Jeigu manote, kad Twynsta poveikis yra per stiprus arba per silpnas, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### **Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus, todėl gali reikėti neatidėliotinos gydytojo pagalbos**

Nedelsdami turite kreiptis į savo gydytoją, jeigu atsiranda kuris nors iš šių simptomų:

Sepsis (kraujo užkrėtimas, t. y. sunki infekcinė viso organizmo liga, pasireiškianti dideliu karščiavimu ir jutimu, kad sunkiai sergate), greitas odos ir gleivinės sutinimas (angioedema). Šie šalutiniai poveikiai yra reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių), tačiau itin sunkūs. Jiems pasireiškus, vaisto vartojimą turite nutraukti ir tuoj pat kreiptis į savo gydytoją. Jeigu minėti šalutiniai poveikiai negydomi, jie gali būti mirtini. Sepsio dažnio padidėjimas buvo stebėtas tik gydymo telmisartanu metu, tačiau gydymo Twynsta metu jo galimybės atmesti negalima.

#### **Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis**

Galvos svaigimas, kulkšnių edema (patinimas).

#### **Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių) šalutinis poveikis**

Mieguistumas, migrena, galvos skausmas, rankų arba kojų dilgčiojimas ar tirpulis, galvos sukimosi pojūtis (*vertigo*), retas širdies plakimas, palpitacija (juntamas širdies plakimas), mažas kraujospūdis (hipotenzija), galvos svaigimas stojantis (ortostatinė hipotenzija), trumpalaikis veido ir kaklo paraudimas, kosulys, skrandžio skausmas (pilvo skausmas), viduriavimas, pykinimas, niežulys,

sąnarių skausmas, raumenų mėšlungis, raumenų skausmas, negalėjimas sukelti erekciją, silpnumas, krūtinės skausmas, nuovargis, patinimas (edema), kepenų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje.

**Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) šalutinis poveikis**

Šlapimo pūslės infekcija, prislėgta nuotaika (depresija), nerimas, nemiga, alpulyš, rankų ar kojų nervų pažeidimas, jautrumo lietimui sumažėjimas, skonio pojūčio pokytis, virpulyš, vėmimas, dantenu išvešėjimas, nemalonus pojūtis pilve, burnos džiūvimas, egzema (odos liga), odos paraudimas, išbėrimas, nugaros skausmas, kojų skausmas, varymas šlapintis naktį, bloga savijauta (negalavimas), šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje.

**Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)**

Progresuojantis plaučių audinio randėjimas (intersticinė plaučių liga, daugiausia intersticinis plaučių uždegimas arba plaučių uždegimas, susijęs su eozinofilų pertekliumi).

Toliau išvardytas šalutinis poveikis buvo pastebėtas gydymo telmisartanu arba amlodipinu metu, tačiau jis gali pasireikšti ir Twynsta vartojimo metu.

Telmisartanas

Papildomas šalutinis poveikis, stebėtas pacientams, gydomiems vien telmisartanu, išvardytas žemiau.

**Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių) šalutinis poveikis**

Šlapimo takų infekcinės ligos, viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga (pvz., gerklės uždegimas, prienosinių ančių uždegimas, peršalimas), raudonųjų kraujo ląstelių trūkumas (anemija), didelis kalio kiekis kraujyje, dusulys, vidurių pūtimas, prakaitavimo padidėjimas, inkstų pažeidimas, įskaitant staigų inkstų veiklos sutrikimą, kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje.

**Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) šalutinis poveikis**

Tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas (eozinofilija), mažas kraujo plokštelių kiekis (trombocitopenija), alerginė reakcija (pvz., išbėrimas, niežulys, kvėpavimo pasunkėjimas, švokštimas, veido patinimas ar mažas kraujospūdis), mažas cukraus kiekis kraujyje (cukriniu diabetu sergantiems pacientams), pablogėjęs regėjimas, dažnas širdies plakimas, skrandžio veiklos sutrikimas, kepenų funkcijos sutrikimas, dilgėlinė (urtikarija), medikamentinis išbėrimas, sausgyslių uždegimas, į gripą panaši liga (pvz., raumenų skausmas, bendrojo pobūdžio negalavimas), hemoglobino (kraujo baltymo) kiekio sumažėjimas, kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimas kraujyje.

Telmisartanu gydant po to, kai jis pateko į rinką, dauguma kepenų pažeidimo (kepenų ligos) atvejų pasitaikė pacientams japonams. Japonai yra labiau linkę į šį šalutinį poveikį.

Amlodipinas

Papildomas šalutinis poveikis, stebėtas pacientams, gydomiems vien amlodipinu, išvardytas žemiau.

**Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis**

Pakitusi žarnų motorika, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, regos sutrikimai, vaizdo dvejinimasis, kulkšnių patinimas.

**Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių) šalutinis poveikis**

Nuotaikos pokyčiai, pablogėjęs regėjimas, spengimas ausyse, dusulys, čiaudulys (sekreto tekėjimas iš nosies), nuplikimas, neįprastos mėlynės ir kraujavimas (raudonųjų kraujo ląstelių pažeidimas), odos spalvos pokytis, prakaitavimo padidėjimas, šlapinimosi pasunkėjimas, dažnesnis varymas šlapintis, ypač naktį, krūtų padidėjimas vyrams, skausmas, kūno svorio padidėjimas, kūno svorio sumažėjimas.

**Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) šalutinis poveikis**

Sumišimas.

**Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių) šalutinis poveikis**

Baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (leukopenija), mažas kraujo plokštelių kiekis (trombocitopenija), alerginė reakcija (pvz., išbėrimas, niežulys, kvėpavimo pasunkėjimas, švokštimas, veido patinimas arba mažas kraujospūdis), per didelis cukraus kiekis kraujyje, nevalingi trūkčiojantys

arba mėšlungiški judesiai, širdies priepuolis, nereguliarus širdies plakimas, kraujagyslių uždegimas, kasos uždegimas, skrandžio gleivinės uždegimas (gastritas), kepenų uždegimas, odos pageltimas (gelta), su gelta susijęs kepenų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje, greitas odos ir gleivinės sutinimas (angioedema), sunkios odos reakcijos, dilgėlinė (urtikarija), sunkios alerginės reakcijos, susijusios su pūsliu odos ir gleivinės išbėrimu (eksfoliacinis dermatitas, Stevens-Johnson sindromas), odos jautrumo saulės šviesai padidėjimas, sustiprėjusi raumenų įtampa.

#### **Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

Sunkios alerginės reakcijos, susijusios su pūsliu odos ir gleivinės išbėrimu (toksinė epidermio nekrolizė).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

### **5. Kaip laikyti Twynsta**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Iš lizdinės plokštelės Twynsta tablečių imkite tik prieš pat vartojimą.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### **Twynsta sudėtis**

- Veikliosios medžiagos yra telmisartanas ir amlodipinas. Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg telmisartano ir 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra bevandenis koloidinis silicio dioksidas, briliantinis mėlynasis FCF (E 133), juodasis geležies oksidas (E 172), geltonasis geležies oksidas (E 172), magnio stearatas, kukurūzų krakmolas, megliuminas, mikrokristalinė celiuliozė, povidonas K 25, pregelifikuotas krakmolas (paruoštas iš kukurūzų krakmolo), natrio hidroksidas (žr. 2 skyrių) ir sorbitolis (E 420) (žr. 2 skyrių).

#### **Twynsta išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletės yra dvisluoksnės: vienas sluoksnis mėlynas, kitas – baltas, ovalios, maždaug 16 mm ilgio. Ant baltojo sluoksnio yra išgraviruotas vaisto kodas A3 ir kompanijos logotipas.

#### *Pakuotės dydis*

Twynsta tiekiamas kartoninėje dėžutėje, kurioje yra 14, 28, 56 ar 98 tabletės, supakuotos į aliuminio / aliuminio lizdines plokšteles, arba 30 x 1, 90 x 1 ar 360 (4 x 90 x 1) tablečių, supakuotų į perforuotas dalomąsias aliuminio / aliuminio lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

Boehringer Ingelheim Pharma  
GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vokietija

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel. +370 5 2595942

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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



**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**  
**Twynsta 80 mg/10 mg tabletės**  
telmisartanas / amlodipinas (*telmisartanum / amlodipinum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Twynsta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Twynsta
3. Kaip vartoti Twynsta
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Twynsta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1. Kas yra Twynsta ir kam jis vartojamas**

Twynsta tabletėse yra dviejų veikliųjų medžiagų – telmisartano ir amlodipino. Abi šios medžiagos padeda kontroliuoti Jūsų aukštą kraujospūdį.

- Telmisartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių blokatoriais, grupei. Angiotenzinas II yra organizme gaminama medžiaga, kuri susiaurina kraujagysles ir todėl padidina kraujospūdį. Telmisartanas blokuoja angiotenzino II sukeltą poveikį.
- Amlodipinas priklauso vaistų, vadinamų kalcio kanalų blokatoriais, grupei. Amlodipinas stabdo kalcio patekimą į kraujagyslių sienelę, todėl neleidžia kraujagyslėms ištempti.

Tai reiškia, kad abi veikliosios medžiagos veikia kartu, neleisdamos Jūsų kraujagyslėms ištempti. Dėl to atsipalaiduoja kraujagyslės, mažėja kraujospūdis.

**Twynsta vartojamas** aukštam kraujospūdžiui gydyti:

- suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdžio kontrolei nepakanka vien amlodipino
- suaugusiems pacientams, kurie jau vartoja atskirą telmisartano ir amlodipino tablečių, tačiau vietoj jų dėl patogumo nori vartoti tokias pačias jų dozes, esančias vienoje tabletėje.

Jeigu aukštas kraujospūdis negydomas, jis gali pažeisti kai kurių organų kraujagysles. Dėl to pacientui kyla sunkių sutrikimų, tokių kaip širdies priepuolis, širdies ar inkstų veiklos nepakankamumas, smegenų insultas ar apakimas, rizika. Tol, kol pažeida nepasireiškia, paprastai aukšto kraujospūdžio simptomų nebūna. Vadinasi, būtina reguliariai matuoti kraujospūdį, kad būtų galima nustatyti, ar jis normalus.

**2. Kas žinotina prieš vartojant Twynsta**

**Twynsta vartoti negalima**

- jeigu yra alergija telmisartanui, amlodipinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija kitiems dihidropiridinų grupei (vienos kalcio kanalų blokatorių rūšies) vaistams;
- jeigu esate daugiau nei 3 mėnesius nėščia (taip pat yra geriau vengti Twynsta vartoti ankstyvojo nėštumo metu, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);

- jeigu yra sunkių kepenų veiklos sutrikimų ar tulžies nutekėjimo obstrukcija (tulžies nutekėjimo iš kepenų ir tulžies pūslės sutrikimas);
- jeigu susiaurėjęs širdies aortos vožtuvas (aortos stenozė) arba patyrėte kardiogeninį šoką (būklė, kai širdis nepajėgia kūnui tiekti pakankamai kraujo);
- jeigu sergate širdies nepakankamumu po širdies priepuolio;
- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Jeigu kuri nors iš minėtų būklių Jums tinka, apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui prieš pradėdami vartoti Twynsta.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Twynsta, jeigu Jus vargina arba kada nors vargino bet kuris iš žemiau išvardytų sutrikimų ar ligų.

- Inkstų liga arba persodintas inkstas.
- Į vieną arba abu inkstus einančių kraujagyslių susiaurėjimas (inksto arterijos stenozė).
- Kepenų liga.
- Širdies veiklos sutrikimas.
- Aldosterono kiekio padidėjimas (lemiantis vandens ir druskų susilaikymą organizme ir kartu įvairių mineralų pusiausvyros sutrikimą kraujyje).
- Mažas kraujospūdis (hipotenzija), tikriausiai atsiradęs dėl to, kad Jums yra dehidratacija (didelio vandens kiekio netekimas organizme) ar druskų trūkumas, kurį sukėlė gydymas diuretikuais (šlapimo išskyrimą didinančiomis tabletėmis), dieta, kurioje mažai druskos, viduriavimas arba vėmimas.
- Kalio kiekio padidėjimas kraujyje.
- Cukrinis diabetas.
- Aortos susiaurėjimas (aortos stenozė).
- Nuo širdies priklausomas krūtinės skausmas ramybės ar minimalios įtampos metu (nestabilioji krūtinės angina).
- Pirmosios keturios savaitės po ištikusio širdies priepuolio.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Twynsta:

- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų aukštam kraujospūdžiui gydyti:
  - AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų;
  - aliskireną.
 Jūsų gydytojas gali reguliariai tirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje. Taip pat žiūrėkite „Twynsta vartoti negalima“.
- jeigu esate senyvo amžiaus ir reikia padidinti vaisto dozę.

Prieš operaciją ar anesteziją turite pasakyti savo gydytojui, kad vartojate Twynsta.

### **Vaikams ir paaugliams**

Twynsta nerekomenduojama vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Twynsta**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jūsų gydytojas gali keisti kitų kartu vartojamų vaistų dozę arba imtis kitokių atsargumo priemonių. Kai kuriais atvejais gali tekti vieno arba kito vaisto vartojimą nutraukti. Tai ypač taikytina žemiau išvardytiems vaistams:

- Ličio preparatai kai kurių rūšių depresijai gydyti.
- Preparatai, galintys didinti kalio kiekį kraujyje, pvz., druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio, kalį organizme sulaikantys diuretikai (tam tikros šlapimo išskyrimą didinančios tabletės).
- Angiotenzino II receptorių blokatoriai.
- AKF inhibitoriai arba aliskirenas (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Twynsta vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

- Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, pvz., acetilsalicilo rūgštis ar ibuprofenas), heparinas, imunosupresantai (pvz., ciklosporinas ar takrolimuzas) ir antibiotikas trimetoprimas.
- Rifampicinas, eritromicinas, klaritromicinas (antibiotikai).
- Paprastųjų jonažolių preparatai.
- Dantrolenas (infuzija, skiriama esant sunkiems kūno temperatūros sutrikimams).
- Vaistai, skiriami imuninės sistemos veikimo būdai pakeisti (pvz., sirolimuzas, temsirolimuzas ir everolimuzas).
- Vaistai nuo ŽIV (AIDS ligos), pvz., ritonaviras, ar grybelinių ligų (pvz., ketokonazolas).
- Diltiazemas (vaistas nuo širdies ligų).
- Simvastatinas (vaistas nuo cholesterolio kiekio padidėjimo).
- Digoksinas.

Twynsta, kaip ir kitokių kraujospūdį mažinančių vaistų, poveikį gali silpninti kartu vartojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (pvz., acetilsalicilo rūgštis ar ibuprofenas) arba kortikosteroidai.

Twynsta gali stiprinti kitų vaistų, vartojamų aukštam kraujospūdžiui gydyti, bei preparatų, galinčių sumažinti kraujospūdį (pvz., baklofeno, amifostino, neuroleptikų ar antidepresantų), kraujospūdį mažinantį poveikį.

### **Twynsta vartojimas su maistu ir gėrimais**

Alkoholis gali papildomai sumažinti mažą kraujospūdį. Stodamiesi tai Jūs galite pajusti kaip svaigulį.

Twynsta vartojimo metu nevalgykite greipfrutų ir negerkite jų sulčių. Greipfrutai ir jų sultys kai kuriems pacientams gali padidinti veikliosios medžiagos amlodipino koncentraciją kraujyje, todėl gali sustiprėti Twynsta sukiamas kraujospūdį mažinantis poveikis.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Jūsų gydytojas paprastai lieps Jums nebevartoti Twynsta prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą ir paskirs kitą vaistą vietoj Twynsta. Twynsta yra nerekomenduojamas ankstyvuoju nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau negu 3 mėnesius nėščia, nes vartojant po trijų nėštumo mėnesių jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

#### Žindymo laikotarpis

Nustatyta, kad nedidelis kiekis amlodipino patenka į motinos pieną.

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi arba ruošiatės tai pradėti daryti. Twynsta nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms. Jei norite maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei Jūsų kūdikis – dar tik naujagimis arba gimė neišnešiotas.

Prieš vartodama bet kokį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Kai kuriems žmonėms, gydomiems nuo aukšto kraujospūdžio, gali pasireikšti šalutinis poveikis, pvz., alpulis, mieguistumas, galvos svaigimas ar galvos sukimosi pojūtis (*vertigo*). Jeigu Jums toks poveikis pasireiškė, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

### **Twynsta sudėtyje yra sorbitolio**

Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra 337,28 mg sorbitolio.

Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu gydytojas yra sakęs, kad Jūs netoleruojate kokių nors angliavandenių, ar Jums nustatytas retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), kurio atveju organizmas negali suskaidyti fruktozės, prieš vartodami šio vaisto pasakykite gydytojui.

### **Twynsta sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### 3. Kaip vartoti Twynsta

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama paros dozė yra viena tabletė. Stenkitės kiekvieną parą tabletę gerti tokiu pačiu laiku. Iš lizdinės plokštelės Twynsta tabletę išimkite tik prieš pat vartojimą.

Twynsta galite gerti valgio metu arba nevalgę. Tabletę reikia nuryti užgeriant vandeniu arba kitokiu nealkoholiniu gėrimu.

Jeigu Jūsų kepenų veikla sutrikusi, įprastinė dozė neturi būti didesnė kaip viena 40 mg/5 mg tabletė arba viena 40 mg/10 mg tabletė per parą.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Twynsta dozę?**

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami susisiekite su savo gydytoju, vaistininku arba artimiausios ligoninės skubiosios medicinos pagalbos skyriumi. Jums gali atsirasti mažas kraujospūdis ir dažnas širdies plakimas. Buvo ir reto širdies plakimo, galvos svaigimo, inkstų veiklos susilpnėjimo, įskaitant inkstų nepakankamumą, ženklios ir ilgalaikės hipotenzijos (mažas kraujospūdis), įskaitant šoką ir mirtį, atvejų.

#### **Pamiršus pavartoti Twynsta**

Jeigu įprastiniu laiku dozę išgerti pamiršite, gerkite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, o toliau vaisto vartokite įprastine tvarka. Jei tą pačią parą tabletės neišgersite, kitą parą gerkite įprastinę dozę.

**Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### **Nustojus vartoti Twynsta**

Svarbu, kad Twynsta kasdien vartotumėte tol, kol gydytojas nurodys vartoti kitaip. Jeigu manote, kad Twynsta poveikis yra per stiprus arba per silpnas, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### **Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus, todėl gali reikėti neatidėliotinos gydytojo pagalbos**

Nedelsdami turite kreiptis į savo gydytoją, jeigu atsiranda kuris nors iš šių simptomų:

Sepsis (kraujo užkrėtimas, t. y. sunki infekcinė viso organizmo liga, pasireiškianti dideliu karščiavimu ir jutimu, kad sunkiai sergate), greitas odos ir gleivinės sutinimas (angioedema). Šie šalutiniai poveikiai yra reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių), tačiau itin sunkūs. Jiems pasireiškus, vaisto vartojimą turite nutraukti ir tuoj pat kreiptis į savo gydytoją. Jeigu minėti šalutiniai poveikiai negydomi, jie gali būti mirtini. Sepsio dažnio padidėjimas buvo stebėtas tik gydymo telmisartanu metu, tačiau gydymo Twynsta metu jo galimybės atvesti negalima.

#### **Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis**

Galvos svaigimas, kulkšnių edema (patinimas).

#### **Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių) šalutinis poveikis**

Mieguistumas, migrena, galvos skausmas, rankų arba kojų dilgčiojimas ar tirpulis, galvos sukimosi pojūtis (*vertigo*), retas širdies plakimas, palpitacija (juntamas širdies plakimas), mažas kraujospūdis (hipotenzija), galvos svaigimas stojantis (ortostatinė hipotenzija), trumpalaikis veido ir kaklo paraudimas, kosulys, skrandžio skausmas (pilvo skausmas), viduriavimas, pykinimas, niežulys,

sąnarių skausmas, raumenų mėšlungis, raumenų skausmas, negalėjimas sukelti erekciją, silpnumas, krūtinės skausmas, nuovargis, patinimas (edema), kepenų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje.

**Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) šalutinis poveikis**

Šlapimo pūslės infekcija, prislėgta nuotaika (depresija), nerimas, nemiga, alpuly, rankų ar kojų nervų pažeidimas, jautrumo lietimui sumažėjimas, skonio pojūčio pokytis, virpuly, vėmimas, dantenu išvešėjimas, nemalonus pojūtis pilve, burnos džiūvimas, egzema (odos liga), odos paraudimas, išbėrimas, nugaros skausmas, kojų skausmas, varymas šlapintis naktį, bloga savijauta (negalavimas), šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje.

**Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)**

Progresuojantis plaučių audinio randėjimas (intersticinė plaučių liga, daugiausia intersticinis plaučių uždegimas arba plaučių uždegimas, susijęs su eozinofilų pertekliumi).

Toliau išvardytas šalutinis poveikis buvo pastebėtas gydymo telmisartanu arba amlodipinu metu, tačiau jis gali pasireikšti ir Twynsta vartojimo metu.

Telmisartanas

Papildomas šalutinis poveikis, stebėtas pacientams, gydomiems vien telmisartanu, išvardytas žemiau.

**Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių) šalutinis poveikis**

Šlapimo takų infekcinės ligos, viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga (pvz., gerklės uždegimas, prienosinių ančių uždegimas, peršalimas), raudonųjų kraujo ląstelių trūkumas (anemija), didelis kalio kiekis kraujyje, dusulys, vidurių pūtimas, prakaitavimo padidėjimas, inkstų pažeidimas, įskaitant staigų inkstų veiklos sutrikimą, kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje.

**Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) šalutinis poveikis**

Tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas (eozinofilija), mažas kraujo plokštelių kiekis (trombocitopenija), alerginė reakcija (pvz., išbėrimas, niežulys, kvėpavimo pasunkėjimas, švokštimas, veido patinimas ar mažas kraujospūdis), mažas cukraus kiekis kraujyje (cukriniu diabetu sergantiems pacientams), pablogėjęs regėjimas, dažnas širdies plakimas, skrandžio veiklos sutrikimas, kepenų funkcijos sutrikimas, dilgėlinė (urtikarija), medikamentinis išbėrimas, sausgyslių uždegimas, į gripą panaši liga (pvz., raumenų skausmas, bendrojo pobūdžio negalavimas), hemoglobino (kraujo baltymo) kiekio sumažėjimas, kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimas kraujyje.

Telmisartanu gydant po to, kai jis pateko į rinką, dauguma kepenų pažeidimo (kepenų ligos) atveju pasitaikė pacientams japonams. Japonai yra labiau linkę į šį šalutinį poveikį.

Amlodipinas

Papildomas šalutinis poveikis, stebėtas pacientams, gydomiems vien amlodipinu, išvardytas žemiau.

**Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis**

Pakitusi žarnų motorika, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, regos sutrikimai, vaizdo dvejinimasis, kulkšnių patinimas.

**Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių) šalutinis poveikis**

Nuotaikos pokyčiai, pablogėjęs regėjimas, spengimas ausyse, dusulys, čiaudulys (sekreto tekėjimas iš nosies), nuplikimas, neįprastos mėlynės ir kraujavimas (raudonųjų kraujo ląstelių pažeidimas), odos spalvos pokytis, prakaitavimo padidėjimas, šlapinimosi pasunkėjimas, dažnesnis varymas šlapintis, ypač naktį, krūtų padidėjimas vyrams, skausmas, kūno svorio padidėjimas, kūno svorio sumažėjimas.

**Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) šalutinis poveikis**

Sumišimas.

**Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių) šalutinis poveikis**

Baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (leukopenija), mažas kraujo plokštelių kiekis (trombocitopenija), alerginė reakcija (pvz., išbėrimas, niežulys, kvėpavimo pasunkėjimas, švokštimas, veido patinimas arba mažas kraujospūdis), per didelis cukraus kiekis kraujyje, nevalingi trūkčiojantys

arba mėšlungiški judesiai, širdies priepuolis, nereguliarus širdies plakimas, kraujagyslių uždegimas, kasos uždegimas, skrandžio gleivinės uždegimas (gastritas), kepenų uždegimas, odos pageltimas (gelta), su gelta susijęs kepenų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje, greitas odos ir gleivinės sutinimas (angioedema), sunkios odos reakcijos, dilgėlinė (urtikarija), sunkios alerginės reakcijos, susijusios su pūsliu odos ir gleivinės išbėrimu (eksfoliacinis dermatitas, Stevens-Johnson sindromas), odos jautrumo saulės šviesai padidėjimas, sustiprėjusi raumenų įtampa.

#### **Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

Sunkios alerginės reakcijos, susijusios su pūsliu odos ir gleivinės išbėrimu (toksinė epidermio nekrolizė).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Twynsta**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Iš lizdinės plokštelės Twynsta tablečių imkite tik prieš pat vartojimą.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Twynsta sudėtis**

- Veikliosios medžiagos yra telmisartanas ir amlodipinas. Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg telmisartano ir 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra bevandenis koloidinis silicio dioksidas, briliantinis mėlynasis FCF (E 133), juodasis geležies oksidas (E 172), geltonasis geležies oksidas (E 172), magnio stearatas, kukurūzų krakmolas, megliuminas, mikrokristalinė celiuliozė, povidonas K 25, pregelifikuotas krakmolas (paruoštas iš kukurūzų krakmolo), natrio hidroksidas (žr. 2 skyrių) ir sorbitolis (E 420) (žr. 2 skyrių).

### **Twynsta išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletės yra dvisluoksnės: vienas sluoksnis mėlynas, kitas – baltas, ovalios, maždaug 16 mm ilgio. Ant baltojo sluoksnio yra išgraviruotas vaisto kodas A4 ir kompanijos logotipas.

### *Pakuotės dydis*

Twynsta tiekiamas kartoninėje dėžutėje, kurioje yra 14, 28, 56 ar 98 tabletės, supakuotos į aliuminio / aliuminio lizdines plokšteles, arba 30 x 1, 90 x 1 ar 360 (4 x 90 x 1) tablečių, supakuotų į perforuotas dalomąsias aliuminio / aliuminio lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

Boehringer Ingelheim Pharma  
GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vokietija

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Vokietija



Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel. +370 5 2595942

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.