

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Twynsta 40 mg/5 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 168,64 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Niebiesko-biała, owalna, dwuwarstwowa tabletki, z wytłoczonym kodem produktu A1 i logo firmy na białej warstwie.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych:

Leczenie uzupełniające

Produkt leczniczy Twynsta 40 mg/5 mg jest wskazany w leczeniu dorosłych, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania amlodypiny 5 mg w monoterapii.

Leczenie zastępcze

Dorośli pacjenci przyjmujący telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach mogą zastąpić te preparaty produktem leczniczym Twynsta zawierającym takie same dawki obu składników.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego wynosi jedną tabletkę na dobę.

Maksymalna zalecana dawka wynosi jedną tabletkę 80 mg telmisartanu /10 mg amlodypiny na dobę. Ten produkt leczniczy jest wskazany do leczenia długoterminowego.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania amlodypiny i spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego, ponieważ u niektórych pacjentów biodostępność amlodypiny może się zwiększać i powodować nasilenie działania hipotensyjnego (patrz punkt 4.5).

Leczenie uzupełniające

Produkt leczniczy Twynsta o mocy 40 mg/5 mg może być stosowany u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane samą amlodypiną w dawce 5 mg.

Przed użyciem preparatu złożonego zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. amlodypiny i telmisartanu). Jeśli jest to klinicznie uzasadnione można rozważyć bezpośrednią zamianę monoterapii na podawanie preparatu złożonego.

U pacjentów otrzymujących amlodypinę w dawce 10 mg, u których wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane ograniczające dawkę, takie jak obrzęk, można zastosować produkt leczniczy Twynsta o mocy 40 mg/5 mg raz na dobę, zmniejszając dawkę amlodypiny bez zmniejszania całkowitego oczekiwanego działania przeciwnadciśnieniowego.

Leczenie zastępcze

Pacjenci otrzymujący telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach mogą przyjmować produkt leczniczy Twynsta, zawierający te same dawki składników - jedna tabletka raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Jest dostępnych mało danych o pacjentach w bardzo podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Istnieje ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów hemodializowanych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania telmisartanu/amlodypiny w tej grupie pacjentów ponieważ amlodypina i telmisartan nie są usuwane podczas dializy (patrz także punkt 4.4).

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Twynsta jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność podczas podawaniatelmisartanu/amlodypiny pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Dawka telmisartanu nie może być większa niż 40 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności telmisartanu/amlodypiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt leczniczy Twynsta może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Twynsta popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Niedrożność przewodów żółciowych i ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny)
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. znacznego stopnia zwężenie aorty)
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego

Jednoczesne stosowanietelmisartanu/amlodypiny z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić lek na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym

profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II jest konieczna. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenie czynności wątroby

Telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U pacjentów z niedrożnością przewodów żółciowych lub niewydolnością wątroby może występować zmniejszony klirens. Ponadto, podobnie jak w przypadku wszystkich antagonistów wapnia, okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zalecenia dotyczące dawkowania nie zostały ustalone.

Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania telmisartanu/amlodypiny u tych pacjentów.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS).

Zaburzenie czynności nerek i przeszczep nerki

W przypadku stosowania telmisartanu/amlodypiny u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania telmisartanu/amlodypiny u pacjentów, którym w ostatnim czasie przeszczepiono nerkę. Telmisartan i amlodypina nie są usuwane podczas dializy.

Hipowolemia wewnątrznaczyniowa

Objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) niedoborem sodu spowodowanymi np. intensywnym leczeniem moczopędnym, ograniczeniem podaży soli w diecie, biegunką lub wymiotami. Przed zastosowaniem telmisartanu należy wyrównać te zaburzenia. W przypadku wystąpienia niedociśnienia podczas stosowania telmisartanu/amlodypiny, pacjenta należy położyć. W razie potrzeby należy podać sól fizjologiczną we wlewie dożylnym. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia tętniczego.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z podstawową chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie preparatami wpływającymi na ten układ było związane z występowaniem ostrego niedociśnienia, hiperazotemii, skąpomoczju lub, rzadziej, ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.8).

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania telmisartanu u tych pacjentów.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Niestabilna dusznica bolesna, ostry zawał mięśnia sercowego

Brak danych uzasadniających stosowanie telmisartanu/amlodypiny u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną oraz podczas lub w ciągu miesiąca po zawale mięśnia sercowego.

Niewydolność serca

W długoterminowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2) z udziałem pacjentów przyjmujących amlodypinę, z niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA o etiologii innej niż niedokrwienność, stosowanie amlodypiny było związane ze zwiększoną częstością obrzęku płuc, pomimo braku znaczących różnic pod względem częstości występowania pogorszenia niewydolności serca w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z cukrzycą przyjmujący insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe

U tych pacjentów po zastosowaniu telmisartanu może wystąpić hipoglikemia, dlatego należy monitorować stężenie glukozy we krwi; może wystąpić konieczność modyfikacji dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Hiperkaliemia

Stosowanie produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię. U osób w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, cukrzycą oraz pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu i (lub) pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami, hiperkaliemia może prowadzić do zgonu.

Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Główne czynniki ryzyka hiperkaliemii, które należy wziąć pod uwagę, to:

- Cukrzyca, niewydolność nerek, wiek (> 70 lat)
- Jednoczesne stosowanie jednego lub kilku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Produkty lecznicze lub grupy produktów leczniczych, które mogą wywołać hiperkaliemię to substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprim.
- Współistniejące zaburzenia, w szczególności odwodnienie, ostra dekompenacja serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie stanu nerek (np. spowodowane zakażeniem), liza komórek (np. ostre niedokrwienie kończyn, rhabdomyoliza, rozległy uraz).

Należy dokładnie monitorować stężenie potasu w surowicy krwi u tych pacjentów (patrz punkt 4.5).

Sorbitol

Produkt leczniczy zawiera 168,64 mg sorbitolu w każdej tablecie.

Inne

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwiennością lub chorobą naczyniowo – mózgową może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano interakcji pomiędzy dwoma składnikami tego preparatu złożonego.

Interakcje wspólne dla obu składników

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego.

Należy wziąć pod uwagę w przypadku jednoczesnego stosowania

Pozostałe leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie hipotensyjnetelmisartanu/amłodypiny może być nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Produkty lecznicze o potencjalnym działaniu hipotensyjnym

Na podstawie właściwości farmakologicznych można oczekiwać, że następujące produkty lecznicze mogą nasilać działanie hipotensyjne wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu/amłodypiny, np. baklofen, amifostyna, leki neuroleptyczne oraz przeciwdepresyjne. Ponadto niedociśnienie ortostatyczne może być nasilone przez alkohol.

Kortykosteroidy (podawanie ogólnoustrojowe)

Oslabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Interakcje związane z telmisartanem

Jednoczesne podawanie następujących preparatów nie jest zalecane

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu

Antagoniści receptora angiotensyny II, np. telmisartan, zmniejszają utratę potasu wywołaną przez leki moczopędne. Leki moczopędne oszczędzające potas, np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas, mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne stosowanie tych preparatów jest wskazane z powodu udokumentowanej hipokaliemii, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu oraz inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz antagonistów receptora angiotensyny II, w tym telmisartanu, obserwowano odwracalne zwiększenie stężeń litu w surowicy krwi oraz zwiększenie jego toksyczności. Jeśli takie skojarzenie leków jest konieczne, zaleca się dokładne monitorowanie stężenia litu w surowicy krwi.

Inne środki przeciwnadciśnieniowe mające wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system RAAS)

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwzapalnych, inhibitory COX-2 oraz niewybiórcze NLPZ) mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne

podawanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz produktów leczniczych hamujących cyklooksygenazę może doprowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym nawet do ostrej niewydolności nerek, która jednak ma na ogół charakter odwracalny. Dlatego takie leczenie skojarzone należy prowadzić ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy pamiętać o kontrolowaniu czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a później okresowo.

Ramipryl

W jednym badaniu skojarzone stosowanie telmisartanu i ramiprylu prowadziło do 2,5-krotnego zwiększenia AUC_{0-24} oraz C_{max} ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

Jednoczesne stosowanie, które należy wziąć pod uwagę

Digoksyna

Obserwowano wzrost mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%) gdy podawano telmisartan jednocześnie z digoksyną. Podczas rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny w celu utrzymania w zakresie terapeutycznym.

Interakcje związane z amlodypiną

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Inhibitory CYP3A4

W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4, erytromycyny i diltiazemu u młodych pacjentów oraz pacjentów w podeszłym wieku, stężenie amlodypiny w osoczu krwi zwiększyło się odpowiednio o 22% i 50%. Jednakże znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Niewykluczone, że silne inhibitory CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, rytonawir) mogą zwiększać stężenie amlodypiny w osoczu w jeszcze większym stopniu niż diltiazem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny z inhibitorami CYP3A4. Jednakże nie opisywano żadnych działań niepożądanych, które byłyby przypisywane tej interakcji.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas jak i po zakończeniu jednoczesnego stosowania amlodypiny z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny), należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Grejpfрут i sok grejpfrutow

Jednoczesne podawanie 240 ml soku grejpfrutowego z pojedynczą doustną dawką 10 mg amlodypiny u 20 zdrowych ochotników nie wykazało znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne amlodypiny. Jednoczesne podawanie amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym nie jest jednak zalecane, ponieważ u niektórych pacjentów biodostępność amlodypiny może się zwiększać i powodować nasilenie działania hipotensyjnego.

Jednoczesne stosowanie, które należy wziąć pod uwagę

Takrolimus

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną, ale farmakokinetyczny mechanizm tej interakcji nie jest w pełni poznany. Aby uniknąć toksyczności takrolimusu, podawanie amlodypiny u pacjentów leczonych takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie potrzeby dostosowanie jego dawki.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji cyklosporyny i amlodypiny u zdrowych ochotników ani w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepie nerki, u których obserwowano zmienne

wzrosty minimalnego stężenia cyklosporyny (średnia 0% - 40%). Należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepie nerki przyjmujących amlodypinę oraz zmniejszenie dawki cyklosporyny w razie potrzeby.

Symwastatyna

Jednoczesne podawanie amlodypiny w różnych dawkach z symwastatyną w dawce 80 mg skutkowało wzrostem ekspozycji na symwastatynę o maksymalnie 77% w porównaniu z symwastatyną w monoterapii. Z tego względu dawkę symwastatyny u pacjentów przyjmujących amlodypinę należy ograniczyć do 20 mg na dobę.

Inne

Amlodypina była bezpiecznie stosowana z digoksyną, warfaryną, atorwastatyną, sildenafilem, lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy (koloidalny wodorotlenek glinu, wodorotlenek magnezu, symetykon), cymetydyną, antybiotykami oraz doustnymi lekami hipoglikemizującymi. Po jednoczesnym podaniu amlodypiny i sildenafilu każdy z tych leków niezależnie wywierał właściwe sobie działanie obniżające ciśnienie krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania telmisartanu/amlodypiny u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej telmisartanu/amlodypiny u zwierząt.

Telmisartan

Nie zaleca się przyjmowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Przyjmowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Badania telmisartanu na zwierzętach wykazały toksyczność dotyczącą rozmnażania (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo braku danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić lek na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II jest konieczna. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku.

Stwierdzono, że narażenie na antagonistę receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działania na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na antagonistów receptora angiotensyny II od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultradźwiękowe badanie czynności nerek i budowy czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Amlodypina

Dane uzyskane na podstawie ograniczonej liczby przypadków narażenia podczas ciąży nie wskazują, aby amlodypina lub inne leki z grupy antagonistów wapnia wywierały szkodliwy wpływ na płód. Jednakże istnieje ryzyko wydłużenia porodu.

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, zawiera się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan. Nie zaleca się stosowania telmisartanu/amlodypiny ze względu na brak danych dotyczących przyjmowania telmisartanu podczas karmienia piersią. Należy stosować alternatywne produkty lecznicze o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Płodność

Brak dostępnych danych z kontrolowanych badań klinicznych preparatu złożonego lub poszczególnych składników produktu.

Nie przeprowadzono oddzielnych badań toksycznego wpływu na reprodukcję skojarzonego stosowania telmisartanu i amlodypiny.

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano żadnego wpływu telmisartanu na płodność samców i samic.

Nie opisywano również żadnego wpływu amlodypiny na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

W badaniach przedklinicznych oraz *in vitro* dotyczących stosowania antagonistów wapnia stwierdzono odwracalne zmiany biochemiczne w główce plemników, co może utrudniać zapłodnienie. Nie stwierdzono znaczenia klinicznego powyższych obserwacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia podczas leczenia działań niepożądanych, takich jak omdlenia, senność, zawroty głowy lub zaburzenia równowagi (patrz punkt 4.8). W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych nie należy wykonywać potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane to zawroty głowy i obrzęk obwodowy. Ciężkie omdlenia mogą wystąpić rzadko (u mniej niż 1 na 1000 pacjentów).

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem pojedynczych składników (telmisartanu lub amlodypiny) są możliwymi działaniami niepożądanymi również dla produktu leczniczego Twynsta, nawet jeśli nie występowały w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo i tolerancję produktu leczniczego Twynsta oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem ponad 3500 pacjentów, z których ponad 2500 otrzymywało telmisartan w skojarzeniu z amlodypiną.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

W każdej podgrupie działania niepożądane uporządkowano zgodnie z malejącym nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Twynsta	Telmisartan	Amlodypina
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>			
Niezbyt często		infekcje górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok, infekcje dróg moczowych, w tym zapalenie pęcherza	
Rzadko	zapalenie pęcherza	posocznica, w tym zakończona zgonem ¹	
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			
Niezbyt często		niedokrwistość	
Rzadko		małopłytkowość, eozynofilia	
Bardzo rzadko			leukopenia, małopłytkowość
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			
Rzadko		nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne	
Bardzo rzadko			nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>			
Niezbyt często		hiperkaliemia	
Rzadko		hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)	
Bardzo rzadko			hiperglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			
Niezbyt często			zmiany nastroju
Rzadko	depresja, niepokój, bezsenność		stan splątania
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>			
Często	zawroty głowy		
Niezbyt często	senność, migrena, ból głowy,		

	parestezja		
Rzadko	omdlenia, neuropatia obwodowa, niedoczulica, zaburzenia odczuwania smaku, drżenie		
Bardzo rzadko			zespół pozapiramidowy
Zaburzenia oka			
Niezbyt często			upośledzenie widzenia
Rzadko		zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika			
Niezbyt często	zawroty głowy		szumy uszne
Zaburzenia serca			
Niezbyt często	bradykardia, kołatanie serca		
Rzadko		tachykardia	
Bardzo rzadko			zawał mięśnia sercowego, arytmia, częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe			
Niezbyt często	niedociśnienie, ortostatyczne niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie		
Bardzo rzadko			zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Niezbyt często	kaszel	duszność	duszność, zapalenie śluzówki nosa
Bardzo rzadko	śródmiąższowa choroba płuc ³		
Zaburzenia żołądka i jelit			
Niezbyt często	ból brzucha, biegunka, nudności	wzdęcia	zmiana rytmu wypróżnień
Rzadko	wymioty, przerost dziąseł, niestrawność, suchość błony	dyskomfort w jamie brzuszej	

	śluzowej jamy ustnej		
Bardzo rzadko			zapalenie trzustki, zapalenie żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Rzadko		nieprawidłowa czynność wątroby, zaburzenie czynności wątroby ²	
Bardzo rzadko			zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (zwykle związane z zastojem żółci)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Niezbyt często	Świąd	nadmierne pocenie się	łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się
Rzadko	wyprysk, rumień, wysypka	obrzęk naczynioruchowy (zakończony zgonem), wysypka polekowa, toksyczna wysypka, pokrzywka	
Bardzo rzadko			obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa- Johnsona, nadwrażliwość na światło
Częstość nieznaną			Zespół toksycznej nekrolizy naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Niezbyt często	bóle stawów, kurcze mięśni, (kurcze mięśni nóg), bóle mięśni		
Rzadko	ból pleców, bóle kończyn (ból nóg)	ból ścięgien (objawy podobne do zapalenia ścięgna)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			

Niezbyt często		zaburzenia czynności nerek w tym ostra niewydolność nerek	zaburzenia w oddawaniu moczu, częstomocz
Rzadko	oddawanie moczu w nocy		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Niezbyt często	zaburzenia erekcji		ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Często	obrzęk obwodowy		
Niezbyt często	osłabienie, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, obrzęk		ból
Rzadko	złe samopoczucie	objawy grypopodobne	
Badania diagnostyczne			
Niezbyt często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
Rzadko	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zmniejszenie stężenia hemoglobiny	

¹: działanie mogło być przypadkowe lub o obecnie nieznanym mechanizmie

²: większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby / zaburzeń czynności wątroby po wprowadzeniu produktu do obrotu związanych z telmisartanem występowała u Japończyków. Prawdopodobieństwo występowania tych działań niepożądanych jest większe u Japończyków.

³: po wprowadzeniu telmisartanu do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (głównie śródmiąższowego zapalenia płuc oraz eozynofilowego zapalenia płuc)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedmiotowe i podmiotowe będą prawdopodobnie zgodne z nasilonym działaniem farmakologicznym. Oczekuje się, że najbardziej widocznymi objawami przedawkowania telmisartanu będą niedociśnienie tętnicze oraz tachykardia; zgłaszano również występowanie bradykardii, zawrotów głowy, zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz ostrej niewydolności nerek.

Przedawkowanie amlodypiny może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i prawdopodobnie częstoskurcz odruchowy. Opisywano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie układowe łącznie ze wstrząsem zakończonym zgonem.

Leczenie

Pacjentów należy dokładnie monitorować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Leczenie zależy od czasu, jaki upłynął od przedawkowania oraz od nasilenia objawów. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i/lub płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania zarówno telmisartanu i amlodypiny może być użyteczny węgiel aktywowany.

Należy często monitorować poziom elektrolitów oraz kreatyniny w surowicy krwi. W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy niezwłocznie umieścić pacjenta w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami oraz natychmiast podać elektrolity i uzupełnić płyny. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące. Dożylnie podanie glukonianu sodu może być korzystne w celu zniesienia skutków blokady kanałów wapniowych. Telmisartan i amlodypina nie są usuwane przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II oraz antagonistów wapnia; Kod ATC: C09DB04.

Produkt leczniczy Twynsta łączy dwie substancje czynne o działaniu przeciwnadciśnieniowym i komplementarnych mechanizmach działania w celu kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem samoistnym: antagonistę receptora angiotensyny II, telmisartan oraz pochodną dipirydynową z grupy leków blokujących kanały wapniowe, amlodypinę.

Połączenie obu substancji czynnych powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, prowadzące do obniżenia ciśnienia tętniczego w większym stopniu niż każdy z tych składników oddzielnie.

Stosowanie produktu leczniczego Twynsta raz na dobę powoduje skuteczne i konsekwentne obniżenie ciśnienia tętniczego w całym 24-godzinnym okresie stosowania leku.

Telmisartan

Telmisartan jest aktywnym po podaniu doustnym swoistym antagonistą receptora (AT_1) angiotensyny II. Dzięki wysokiemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT_1 receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT_1 . Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT_1 . To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT_2 oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nieznane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godziny i można je stwierdzić w dalszym ciągu po 48 godzinach.

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne występuje stopniowo w ciągu 3 godzin. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiąganе zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego wykazały, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia preparatu, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następczej dawki preparatu. Potwierdzają to wyniki badań kontrolowanych placebo, w których stosunek wartości minimalnego do maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego w ciągu doby stale wynosił powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg. W przypadku ciśnienia skurczowego istnieje wyraźna zależność czasu powrotu do wartości prawidłowych od dawki leku. W przypadku ciśnienia rozkurczowego dane są sprzeczne.

Telmisartan podany chorym z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe krwi, nie wpływając na częstość akcji serca. Udział działania moczopędnego i zwiększającego wydalanie sodu z moczem w działaniu hipotensyjnym nie został dotychczas określony. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna z produktami leczniczymi z innych klas leków przeciwnadciśnieniowych (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazdem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem, ciśnienie tętnicze powraca stopniowo, w ciągu kilku dni, do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, bez zjawiska odbicia.

W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, częstość występowania suchego kaszlu u pacjentów leczonych telmisartanem była znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Amlodypina

Amlodypina jest pochodną dihydropirydyny, inhibitorem napływu jonów wapnia do komórek (hamuje napływ jonów przez wolny kanał wapniowy, antagonistą jonów wapnia), hamuje przez błonowy napływ jonów wapniowych do wnętrza komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny polega na bezpośrednim

działaniu rozkurczowym na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, prowadząc do zmniejszenia oporu naczyń obwodowych oraz zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Dane eksperymentalne wskazują, że amlodypina wiąże się zarówno z miejscami wiązania dla dihydropirydyny oraz innych niż dihydropirydyna. Amlodypina jest selektywna względem naczyń; silniej oddziałuje na komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych niż komórki mięśnia sercowego.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej), utrzymujące się przez 24 godziny. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z nadciśnieniem i prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny powodowały obniżenie oporności naczyń krwionośnych w nerkach i zwiększenie współczynnika filtracji kłębuszkowej oraz skuteczny przepływ osocza przez nerki, bez zmian frakcji filtracyjnej lub białkomoczu.

Nie stwierdzono, by amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne efekty metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypina nadaje się do stosowania u chorych z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne i kontrolowane próby kliniczne wykonywane w oparciu o tolerancję wysiłku u pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV według NYHA) wykazały, że amlodypina nie powodowała pogorszenia stanu pacjentów mierzonego za pomocą tolerancji wysiłku, frakcji wyrzutowej lewej komory i objawów klinicznych.

Badanie kontrolowane placebo (PRAISE), zaprojektowane w celu oceny pacjentów z niewydolnością serca (klasa III-IV według NYHA) otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory konwertazy angiotensyny, wykazało, że amlodypina nie powodowała zwiększenia ryzyka zgonu ani połączonego ryzyka zgonu i powikłań związanych z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2), stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca (NYHA III i IV) bez objawów klinicznych lub cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów ACE, glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych ani na śmiertelność ogólną. W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc pomimo braku znaczących różnic w przebiegu niewydolności serca w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Telmisartan/Amlodypina

W 8-tygodniowym, wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu czynnikowym kontrolowanym placebo, w grupach równoległych u 1461 pacjentów z nadciśnieniem od łagodnego do ciężkiego (średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 95 i ≤ 119 mmHg), leczenie każdą kombinacją dawki produktu leczniczego Twynsta powodowało znacząco większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego oraz wyższy odsetek kontroli ciśnienia w porównaniu do monoterapii każdym z leków.

Produkt leczniczy Twynsta wykazywał zależne od dawki obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego w zakresie dawek terapeutycznych, wynoszące -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) oraz -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego < 90 mmHg osiągnięto odpowiednio u 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% pacjentów. Wartości skorygowano o wartość początkową oraz kraj.

Większość działania przeciwnadciśnieniowego osiągnęto w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia. W podgrupie 1050 pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (DBP ≥ 100 mmHg), zadowolającą odpowiedź na monoterapię telmisartanem lub amlodypiną osiągnięto u 32,7 – 51,8% pacjentów. Obserwowane średnie zmiany skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego

podczas leczenia skojarzonego zawierającego amlodypinę 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg przy dawce 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg przy dawce 80 mg/5 mg) były porównywalne lub większe niż po dawce amlodypiny 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) i związane z niższym odsetkiem obrzęków (1,4% przy dawce 40 mg/5 mg; 0,5% przy dawce 80 mg/5 mg; 17,6% przy dawce amlodypiny 10 mg).

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego (ABPM) przeprowadzone w podgrupie 562 pacjentów potwierdziły wyniki obserwowane w przypadku zmniejszenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w ciągu całego 24-godzinne okresu dawkowania.

W kolejnym wieloośrodkowym, randomizowanym podwójnie ślepych badaniu z aktywną kontrolą w grupach równoległych, łącznie 1097 pacjentów z nadciśnieniem od łagodnego do ciężkiego, u których kontrola ciśnienia nie była wystarczająca po podaniu amlodypiny 5 mg otrzymało produkt leczniczy Twynsta (40 mg/5 mg lub 80 mg/5 mg) lub tylko amlodypinę (5 mg lub 10 mg). Po 8 tygodniach leczenia, każda z kombinacji była statystycznie znacząco lepsza zarówno od monoterapii amlodypiną w obniżaniu skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg przy dawce 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg w porównaniu do -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg przy dawce amlodypiny 5 mg lub 10 mg) oraz uzyskano wyższy odsetek kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu do monoterapii (56,7%, 63,8% przy dawce 40 mg/5 mg oraz 80 mg/5 mg w porównaniu do 42%, 56,7% przy dawce amlodypiny 5 mg i 10 mg). Odsetek obrzęków był znacząco niższy po dawce 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg w porównaniu do amlodypiny 10 mg (odpowiednio 4,4% w porównaniu do 24,9%).

W innym wieloośrodkowym, randomizowanym podwójnie ślepych badaniu z aktywną kontrolą w grupach równoległych, łącznie 947 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do ciężkiego, u których kontrola ciśnienia nie była wystarczająca po podaniu amlodypiny 10 mg otrzymało produkt leczniczy Twynsta (40 mg/10 mg lub 80 mg/10 mg) lub tylko amlodypinę 10 mg. Po 8 tygodniach leczenia, każda z kombinacji była statystycznie znacząco lepsza od monoterapii amlodypiną w obniżaniu skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg przy dawce 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg w porównaniu do -7,4/-6,5 mmHg przy dawce amlodypiny 10 mg) oraz uzyskano wyższy odsetek normalizacji rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu do monoterapii (63,7%, 66,5% przy dawce 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg w porównaniu do 51,1% przy dawce amlodypiny 10 mg).

W dwóch analogicznych otwartych powtórnych badaniach długoterminowych, przeprowadzonych w ciągu kolejnych 6 miesięcy, działanie produktu leczniczego Twynsta utrzymywało się w okresie badania. Ponadto wykazano, że u niektórych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą produktu leczniczego Twynsta 40 mg/10 mg, osiągnięto dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego poprzez zwiększenie dawki Twynsta do 80 mg/10 mg.

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego Twynsta w programie badań klinicznych była niska; działania niepożądane obserwowano zaledwie u 12,7% leczonych pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były obrzęk i zawroty głowy, patrz także punkt 4.8. Działania niepożądane były zgodne z oczekiwanymi na podstawie profili bezpieczeństwa poszczególnych składników, tj. telmisartanu i amlodypiny. Nie obserwowano żadnych nowych lub ciężkich działań niepożądanych. Epizody związane z obrzękiem (obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony oraz obrzęk) występowały rzadziej u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Twynsta w porównaniu do pacjentów otrzymujących amlodypinę 10 mg. W badaniu czynnikowym odsetek obrzęków wynosił 1,3% dla dawki Twynsta 40 mg/5 mg oraz 80 mg/5 mg, 8,8% dla dawki Twynsta 40 mg/10 mg oraz 80 mg/10 mg oraz 18,4% dla amlodypiny 10 mg. U pacjentów, u których nie uzyskano kontroli po amlodypinie 5 mg, odsetek obrzęków wynosił 4,4% dla dawki 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg oraz 24,9% dla amlodypiny 10 mg.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Twynsta było podobne bez względu na wiek i płeć oraz było podobne u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy.

Produkt leczniczy Twynsta nie był badany u pacjentów bez nadciśnienia. Telmisartan był badany w dużym badaniu z udziałem 25620 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego

(ONTARGET). Amlodypina była badana u pacjentów z przewlekłą, stabilną dusznicą, dusznicą naczynioskurczową oraz chorobą wieńcową udokumentowaną badaniem angiograficznym.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Twynsta we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne preparatu złożonego

Szybkość i stopień wchłaniania produktu leczniczego Twynsta są równoważne dla biodostępności telmisartanu i amlodypiny podawanych w oddzielnych tabletkach.

Wchłanianie

Telmisartan jest szybko, lecz w różnym stopniu wchłaniany z przewodu pokarmowego. Średnia wartość biodostępności bezwzględnej telmisartanu wynosi około 50%. Jeżeli telmisartan jest przyjmowany z pokarmem to zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu ($AUC_{0-\infty}$) wynosi w przybliżeniu od 6% (dla dawki 40 mg) do 19% (dla dawki 160 mg). Przez pierwsze 3 godziny od przyjęcia preparatu stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo, czy z pokarmem.

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna jest szacowana na 64-80%. Jedzenie nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja

Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 99,5%), szczególnie z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteina. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) wynosi około 500 l.

Objętość dystrybucji amlodypiny wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że około 97,5% krążącej amlodypiny u pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany w procesie sprzęgania do pochodnych glukuronidowych związków macierzystych. Nie wykazano aktywności farmakologicznej tych związków.

Amlodypina jest intensywnie (w około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów.

Eliminacja

Farmakokinetykę eliminacji telmisartanu opisuje krzywa wykładnicza, z okresem półtrwania w fazie eliminacji > 20 godzin. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz w mniejszym stopniu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się nieproporcjonalnie do dawki. Nie wykazano, aby telmisartan stosowany w zalecanych dawkach ulegał kumulacji mającej znaczenie kliniczne. Stężenia w osoczu były większe u kobiet niż u mężczyzn, zjawisko to nie miało istotnego wpływu na skuteczność.

Po podaniu doustnym (i dożylnym) telmisartan jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej z kałem. Całkowite wydalanie z moczem wynosi <1% podanej dawki. Całkowity klirens osoczowy (Cl_{tot}) jest duży (około 1000 ml/min) w porównaniu z przepływem wątrobowym krwi (około 1500 ml/min).

Eliminacja amlodypiny z osocza jest dwufazowa; okres półtrwania w fazie końcowej wynosi w przybliżeniu 30 do 50 godzin w przypadku dawkowania raz na dobę. Stan stacjonarny stężenia w

osoczu uzyskuje się po 7-8 dniach ciągłego dawkowania. Z moczem wydalane jest 10% amlodypiny oraz 60% metabolitów amlodypiny.

Liniowość lub nielineowość

Niewielkie zmniejszenie wartości AUC dla telmisartanu nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Brak jest liniowej zależności między dawkami, a stężeniem w osoczu krwi. C_{max} i w mniejszym stopniu AUC zwiększają się nieproporcjonalnie po dawkach większych niż 40 mg.

Właściwości farmakokinetyczne amlodypiny mają charakter liniowy.

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Brak danych farmakokinetycznych dla populacji pacjentów pediatrycznych.

Płeć

Obserwowano różnice w stężeniu telmisartanu w osoczu, przy czym u kobiet stężenie maksymalne (C_{max}) oraz pole pod krzywą stężenia w czasie (AUC) były, odpowiednio, około 3- i 2-krotnie większe niż u mężczyzn.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się u pacjentów młodych oraz w podeszłym wieku. Szczytowe stężenie amlodypiny w osoczu jest osiągane równie szybko niezależnie od wieku pacjenta. U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano tendencję do obniżania się klirensu amlodypiny, co powodowało zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej oraz z ciężką niewydolnością nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia telmisartanu w osoczu. Natomiast u chorych z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie obserwowano zmniejszone stężenia w osoczu. U pacjentów z niewydolnością nerek telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty poprzez dializę. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się u chorych z zaburzoną czynnością nerek. Niewydolność nerek nie wpływa w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby wykazały zwiększenie biodostępności bezwzględnej prawie do 100%. Okres półtrwania telmisartanu w fazie eliminacji nie zmienia się u chorych z zaburzoną czynnością wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby obserwuje się niższy klirens amlodypiny, co skutkuje wzrostem AUC o około 40-60%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ponieważ profile toksyczności telmisartanu i amlodypiny w badaniach przedklinicznych nie nakładały się na siebie, nasilenie toksyczności dla kombinacji obu leków jest mało prawdopodobne. Zostało to potwierdzone w badaniu toksyczności podprzewlekłej (13 tygodni) na szczurach, w którym badano dawki telmisartanu i amlodypiny na poziomie 3,2/0,8, 10/2,5 oraz 40/10 mg/kg.

Dane przedkliniczne, dostępne dla składników tego preparatu złożonego przedstawiono poniżej.

Telmisartan

W badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ekspozycja odpowiadająca dawkom terapeutycznym powodowała zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu) i zmiany w hemodynamicznej czynności nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), jak również zwiększenie stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U psów stwierdzono poszerzenie z zanikiem kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia, zmiany zapalne). Tym, wynikającym z działania farmakologicznego działaniem niepożądanym, znanym z przedklinicznych badań zarówno inhibitorów konwertazy

angiotensyny jak i antagonistów receptora angiotensyny II, zapobiegano przez doustne uzupełnienie soli. U obu gatunków zwierząt obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i przerost/rozrost aparatu przykłębuszkowego nerek. Nie wydaje się, aby powyższe zmiany, typowe dla inhibitorów konwertazy angiotensyny i innych antagonistów receptora angiotensyny II, miały znaczenie kliniczne.

Nie obserwowano żadnych wyraźnych dowodów na działanie teratogenne, jednakże po podaniu dawek toksycznych telmisartanu, obserwowano wpływ na rozwój noworodków, w postaci mniejszej masy ciała oraz opóźnionego otwierania oczu.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego oraz znaczącego efektu klastogennego. W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

Amlodypina

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej na szczurach po podaniu wysokich dawek obserwowano opóźniony poród, trudny poród oraz obniżoną przeżywalność płodów i potomstwa. Nie obserwowano wpływu maleinianu amlodypiny podawanej doustnie na płodność szczurów (samce przez 64 dni, samice przez 14 dni przed parzeniem) w dawkach do 10 mg/kg/dobę amlodypiny (około 10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (maximum recommended human dose) wynoszącej 10 mg/dobę w przeliczeniu na mg/m²).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna
Błękit brylantowy FCF (E133)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana
Meglumina
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K25
Skrobia żelowana (otrzymywana ze skrobi kukurydzianej)
Sodu wodorotlenek
Sorbitol (E420)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Niniejszy produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków temperatury podczas przechowywania.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed przyjęciem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al) w tekturowym pudełku, zawierającym 14, 28, 56, 98 tabletek, lub blistry perforowane blistry podzielne na dawki pojedyncze aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al) w tekturowym pudełku zawierającym 30 x 1, 90 x 1 tabletek oraz opakowania zbiorcze zawierające 360 tabletek (4 opakowania po 90 x 1).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 października 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 sierpnia 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Twynsta 40 mg/10 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 168,64 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Niebiesko-biała, owalna, dwuwarstwowa tabletki, z wytłoczonym kodem produktu A2 i logo firmy na białej warstwie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych:

Leczenie uzupełniające

Produkt leczniczy Twynsta 40 mg/10 mg jest wskazany w leczeniu dorosłych, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania amlodypiny 10 mg w monoterapii.

Leczenie zastępcze

Dorośli pacjenci przyjmujący telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach mogą zastąpić te preparaty produktem leczniczym Twynsta zawierającym takie same dawki obu składników.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego wynosi jedną tabletkę na dobę.

Maksymalna zalecana dawka wynosi jedną tabletkę 80 mg telmisartanu /10 mg amlodypiny na dobę. Ten produkt leczniczy jest wskazany do leczenia długoterminowego.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania amlodypiny i spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego, ponieważ u niektórych pacjentów biodostępność amlodypiny może się zwiększać i powodować nasilenie działania hipotensyjnego (patrz punkt 4.5).

Leczenie uzupełniające

Produkt leczniczy Twynsta o mocy 40 mg/10 mg może być stosowany u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane samą amlodypiną w dawce 10 mg.

Przed użyciem preparatu złożonego zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. amlodypiny i telmisartanu). Jeśli jest to klinicznie uzasadnione można rozważyć bezpośrednią zamianę monoterapii na podawanie preparatu złożonego.

U pacjentów otrzymujących amlodypinę w dawce 10 mg, u których wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane ograniczające dawkę, takie jak obrzęk, można zastosować produkt leczniczy Twynsta o mocy 40 mg/5 mg raz na dobę, zmniejszając dawkę amlodypiny bez zmniejszania całkowitego oczekiwanego działania przeciwnadciśnieniowego.

Leczenie zastępcze

Pacjenci otrzymujący telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach mogą przyjmować produkt leczniczy Twynsta, zawierający te same dawki składników - jedną tabletkę raz na dobę

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Jest dostępnych bardzo mało danych o pacjentach w bardzo podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Istnieje ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów hemodializowanych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania telmisartanu/amlodypiny w tej grupie pacjentów ponieważ amlodypina i telmisartan nie są usuwane podczas dializy (patrz także punkt 4.4).

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Twynsta jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność podczas podawania telmisartanu/amlodypiny pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Dawka telmisartanu nie może być większa niż 40 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności telmisartanu/amlodypiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podawanie doustne

Produkt leczniczy Twynsta może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Twynsta popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Niedrożność przewodów żółciowych i ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny)
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. znacznego stopnia zwężenie aorty)
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego

Jednoczesne stosowanie telmisartanu/amlodypiny z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić lek na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia antagonistą

receptora angiotensyny II jest konieczna. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenie czynności wątroby

Telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U pacjentów z niedrożnością przewodów żółciowych lub niewydolnością wątroby może występować zmniejszony klirens. Ponadto, podobnie jak w przypadku wszystkich antagonistów wapnia, okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zalecenia dotyczące dawkowania nie zostały ustalone.

Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania telmisartanu/amlodypiny u tych pacjentów.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS).

Zaburzenie czynności nerek i przeszczep nerki

W przypadku stosowania telmisartanu/amlodypiny u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania telmisartanu/amlodypiny u pacjentów, którym w ostatnim czasie przeszczepiono nerkę. Telmisartan i amlodypina nie są usuwane podczas dializy.

Hipowolemia wewnątrznaczyniowa

Objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) niedoborem sodu spowodowanymi np. intensywnym leczeniem moczopędnym, ograniczeniem podaży soli w diecie, biegunką lub wymiotami. Przed zastosowaniem telmisartanu należy wyrównać te zaburzenia. W przypadku wystąpienia niedociśnienia podczas stosowania produktu leczniczego Twynsta, pacjenta należy położyć. W razie potrzeby należy podać sól fizjologiczną we wlewie dożylnym. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia tętniczego.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z podstawową chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie preparatami wpływającymi na ten układ było związane z występowaniem ostrego niedociśnienia, hiperazotemii, skąpomoczem lub, rzadziej, ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.8).

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania telmisartanu u tych pacjentów.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Niestabilna dusznica bolesna, ostry zawał mięśnia sercowego

Brak danych uzasadniających stosowanie telmisartanu/amlodypiny u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną oraz podczas lub w ciągu miesiąca po zawale mięśnia sercowego.

Niewydolność serca

W długoterminowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2) z udziałem pacjentów przyjmujących amlodypinę, z niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA o etiologii innej niż niedokrwienność, stosowanie amlodypiny było związane ze zwiększoną częstością obrzęku płuc, pomimo braku znaczących różnic pod względem częstości występowania pogorszenia niewydolności serca w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z cukrzycą przyjmujący insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe

U tych pacjentów po zastosowaniu telmisartanu może wystąpić hipoglikemia, dlatego należy monitorować stężenie glukozy we krwi; może wystąpić konieczność modyfikacji dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Hiperkaliemia

Stosowanie produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię. U osób w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, cukrzycą oraz pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu i(lub) pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami, hiperkaliemia może prowadzić do zgonu.

Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Główne czynniki ryzyka hiperkaliemii, które należy wziąć pod uwagę, to:

- Cukrzyca, niewydolność nerek, wiek (> 70 lat)
- Jednoczesne stosowanie jednego lub kilku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Produkty lecznicze lub grupy produktów leczniczych, które mogą wywołać hiperkaliemię to substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprim.
- Współistniejące zaburzenia, w szczególności odwodnienie, ostra dekompenacja serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie stanu nerek (np. spowodowane zakażeniem), liza komórek (np. ostre niedokrwienie kończyn, rhabdomyoliza, rozległy uraz).

Należy dokładnie monitorować stężenie potasu w surowicy krwi u tych pacjentów (patrz punkt 4.5).

Sorbitol

Produkt leczniczy zawiera 168,64 mg sorbitolu w każdej tabletkie.

Inne

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwiennością lub chorobą naczyniowo – mózgową może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano interakcji pomiędzy dwoma składnikami tego preparatu złożonego.

Interakcje wspólne dla obu składników

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego.

Należy wziąć pod uwagę w przypadku jednoczesnego stosowania

Pozostałe leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie hipotensyjnetelmisartanu/amłodypiny może być nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Produkty lecznicze o potencjalnym działaniu hipotensyjnym

Na podstawie właściwości farmakologicznych można oczekiwać, że następujące produkty lecznicze mogą nasilać działanie hipotensyjne wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym tego produktu leczniczego, np. baklofen, amifostyna, leki neuroleptyczne oraz przeciwdepresyjne. Ponadto niedociśnienie ortostatyczne może być nasilone przez alkohol.

Kortykosteroidy (podawanie ogólnoustrojowe)

Oslabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Interakcje związane z telmisartanem

Jednoczesne podawanie następujących preparatów nie jest zalecane

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu

Antagoniści receptora angiotensyny II, np. telmisartan, zmniejszają utratę potasu wywołaną przez leki moczopędne. Leki moczopędne oszczędzające potas, np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas, mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne stosowanie tych preparatów jest wskazane z powodu udokumentowanej hipokaliemii, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu oraz inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz antagonistów receptora angiotensyny II, w tym telmisartanu, obserwowano odwracalne zwiększenie stężeń litu w surowicy krwi oraz zwiększenie jego toksyczności. Jeśli takie skojarzenie leków jest konieczne, zaleca się dokładne monitorowanie stężenia litu w surowicy krwi.

Inne środki przeciwnadciśnieniowe mające wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system RAAS)

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwzapalnych, inhibitory COX-2 oraz niewybiórcze NLPZ) mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne podawanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz produktów leczniczych hamujących cyklooksygenazę może doprowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym nawet do ostrej niewydolności nerek, która jednak ma na ogół charakter odwracalny. Dlatego takie leczenie

skojarzone należy prowadzić ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy pamiętać o kontrolowaniu czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a później okresowo.

Ramipryl

W jednym badaniu skojarzone stosowanie telmisartanu i ramiprylu prowadziło do 2,5-krotnego zwiększenia AUC_{0-24} oraz C_{max} ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

Jednoczesne stosowanie, które należy wziąć pod uwagę

Digoksyna

Obserwowano wzrost mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%) gdy podawano telmisartan jednocześnie z digoksyną. Podczas rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny w celu utrzymania w zakresie terapeutycznym.

Interakcje związane z amlodypiną

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Inhibitory CYP3A4

W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4, erytromycyny i diltiazemu u młodych pacjentów oraz pacjentów w podeszłym wieku, stężenie amlodypiny w osoczu krwi zwiększyło się odpowiednio o 22% i 50%. Jednakże znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Niewykluczone, że silne inhibitory CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, rytonawir) mogą zwiększać stężenie amlodypiny w osoczu w jeszcze większym stopniu niż diltiazem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny z inhibitorami CYP3A4. Jednakże nie opisywano żadnych działań niepożądanych, które byłyby przypisywane tej interakcji.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas jak i po zakończeniu jednoczesnego stosowania amlodypiny z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny), należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Grejfrut i sok grejfrutowy

Jednoczesne podawanie 240 ml soku grejfrutowego z pojedynczą doustną dawką 10 mg amlodypiny u 20 zdrowych ochotników nie wykazało znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne amlodypiny. Jednoczesne podawanie amlodypiny z grejfrutem lub sokiem grejfrutowym nie jest jednak zalecane, ponieważ u niektórych pacjentów biodostępność amlodypiny może się zwiększać i powodować nasilenie działania hipotensyjnego.

Jednoczesne stosowanie, które należy wziąć pod uwagę

Takrolimus

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną, ale farmakokinetyczny mechanizm tej interakcji nie jest w pełni poznany. Aby uniknąć toksyczności takrolimusu, podawanie amlodypiny u pacjentów leczonych takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie potrzeby dostosowanie jego dawki.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji cyklosporyny i amlodypiny u zdrowych ochotników ani w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepie nerki, u których obserwowano zmienne wzrosty minimalnego stężenia cyklosporyny (średnia 0% - 40%). Należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepie nerki przyjmujących amlodypinę, oraz zmniejszenie dawki cyklosporyny w razie potrzeby.

Symwastatyna

Jednoczesne podawanie amlodypiny w różnych dawkach z symwastatyną w dawce 80 mg skutkowało wzrostem ekspozycji na symwastatynę o maksymalnie 77% w porównaniu z symwastatyną w monoterapii. Z tego względu dawkę symwastatyny u pacjentów przyjmujących amlodypinę należy ograniczyć do 20 mg na dobę.

Inne

Amlodypina była bezpiecznie stosowana z digoksyną, warfaryną, atorwastatyną, sildenafilem, lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy (koloidalny wodorotlenek glinu, wodorotlenek magnezu, symetykon), cymetydyną, antybiotykami oraz doustnymi lekami hipoglikemizującymi. Po jednoczesnym podaniu amlodypiny i sildenafilu każdy z tych leków niezależnie wywierał właściwe sobie działanie obniżające ciśnienie krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania telmisartanu/amlodypiny u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej telmisartanu/amlodypiny u zwierząt.

Telmisartan

Nie zaleca się przyjmowania antagonistów receptora angiotensyny II nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Przyjmowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Badania telmisartanu na zwierzętach wykazały toksyczność dotyczącą rozmnażania (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo braku danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić lek na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II jest konieczna. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku.

Stwierdzono, że narażenie na antagonistę receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na antagonistów receptora angiotensyny II od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultradźwiękowe badanie czynności nerek i budowy czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Amlodypina

Dane uzyskane na podstawie ograniczonej liczby przypadków narażenia podczas ciąży nie wskazują, aby amlodypina lub inne leki z grupy antagonistów wapnia wywierały szkodliwy wpływ na płód. Jednakże istnieje ryzyko wydłużenia porodu.

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, zawiera się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan. Nie zaleca się stosowania telmisartanu/amlodypiny ze względu na brak danych dotyczących przyjmowania telmisartanu podczas karmienia piersią. Należy stosować alternatywne produkty lecznicze o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Płodność

Brak dostępnych danych z kontrolowanych badań klinicznych preparatu złożonego lub poszczególnych składników produktu.

Nie przeprowadzono oddzielnych badań toksycznego wpływu na reprodukcję skojarzonego stosowania telmisartanu i amlodypiny.

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano żadnego wpływu telmisartanu na płodność samców i samic.

Nie opisywano również żadnego wpływu amlodypiny na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

W badaniach przedklinicznych oraz *in vitro* dotyczących stosowania antagonistów wapnia stwierdzono odwracalne zmiany biochemiczne w główce plemników, co może utrudniać zapłodnienie. Nie stwierdzono znaczenia klinicznego powyższych obserwacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia podczas leczenia działań niepożądanych, takich jak omdlenia, senność, zawroty głowy lub zaburzenia równowagi (patrz punkt 4.8). W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych nie należy wykonywać potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane to zawroty głowy i obrzęk obwodowy. Ciężkie omdlenia mogą wystąpić rzadko (u mniej niż 1 na 1000 pacjentów).

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem pojedynczych składników (telmisartanu lub amlodypiny) są możliwymi działaniami niepożądanymi również dla produktu leczniczego Twynsta, nawet jeśli nie występowały w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo i tolerancję produktu leczniczego Twynsta oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem ponad 3500 pacjentów, z których ponad 2500 otrzymywało telmisartan w skojarzeniu z amlodypiną.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznan (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

W każdej podgrupie działania niepożądane uporządkowano zgodnie z malejącym nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Twynsta	Telmisartan	Amlodypina
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Niezbyt często		infekcje górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok, infekcje dróg moczowych, w tym zapalenie pęcherza	
Rzadko	zapalenie pęcherza	posocznica, w tym zakończona zgonem ¹	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niezbyt często		niedokrwistość	
Rzadko		małopłytkowość, eozynofilia	
Bardzo rzadko			leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			
Rzadko		nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne	
Bardzo rzadko			nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Niezbyt często		hiperkaliemia	
Rzadko		hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)	
Bardzo rzadko			hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne			
Niezbyt często			zmiany nastroju
Rzadko	depresja, niepokój, bezsenność		stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego			
Często	zawroty głowy		
Niezbyt często	senność, migrena,		

	ból głowy, parestezja		
Rzadko	omdlenia, neuropatia obwodowa, niedoczulica, zaburzenia odczuwania smaku, drżenie		
Bardzo rzadko			zespół pozapiramidowy
Zaburzenia oka			
Niezbyt często			upośledzenie widzenia
Rzadko		zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika			
Niezbyt często	zawroty głowy		szumy uszne
Zaburzenia serca			
Niezbyt często	bradykardia, kołatanie serca		
Rzadko		tachykardia	
Bardzo rzadko			zawał mięśnia sercowego, arytmia, częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe			
Niezbyt często	niedociśnienie, ortostatyczne niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie		
Bardzo rzadko			zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Niezbyt często	kaszel	duszność	duszność, zapalenie śluzówki nosa
Bardzo rzadko	śródmiażdżowa choroba płuc ³		
Zaburzenia żołądka i jelit			
Niezbyt często	ból brzucha, biegunka, nudności	wzdęcia	zmiana rytmu wypróżnień
Rzadko	wymioty, przerost dziąseł, niestrawność, suchość błony	dyskomfort w jamie brzuszej	

	śluzowej jamy ustnej		
Bardzo rzadko			zapalenie trzustki, zapalenie żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Rzadko		nieprawidłowa czynność wątroby, zaburzenie czynności wątroby ²	
Bardzo rzadko			zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (zwykle związane z zastojem żółci)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Niezbyt często	świąd	nadmierne pocenie się	łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się
Rzadko	wyprysk, rumień, wysypka	obrzęk naczynioruchowy (zakończony zgonem), wysypka polekowa, toksyczna wysypka, pokrzywka	
Bardzo rzadko			obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa- Johnsona, nadwrażliwość na światło
Częstość nieznaną			Zespół toksycznej nekrolizy naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Niezbyt często	bóle stawów, kurcze mięśni, (kurcze mięśni nóg), bóle mięśni		
Rzadko	ból pleców, bóle kończyn (ból nóg)	ból ścięgien (objawy podobne do zapalenia ścięgna)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			

Niezbyt często		zaburzenia czynności nerek w tym ostra niewydolność nerek	zaburzenia w oddawaniu moczu, częstomocz
Rzadko	oddawanie moczu w nocy		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Niezbyt często	zaburzenia erekcji		ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Często	obrzęk obwodowy		
Niezbyt często	osłabienie, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, obrzęk		ból
Rzadko	złe samopoczucie	objawy grypopodobne	
Badania diagnostyczne			
Niezbyt często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
Rzadko	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zmniejszenie stężenia hemoglobiny	

¹: działanie mogło być przypadkowe lub o obecnie nieznanym mechanizmie

²: większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby / zaburzeń czynności wątroby po wprowadzeniu produktu do obrotu związanych z telmisartanem występowała u Japończyków. Prawdopodobieństwo występowania tych działań niepożądanych jest większe u Japończyków.

³: po wprowadzeniu telmisartanu do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (głównie śródmiąższowego zapalenia płuc oraz eozynofilowego zapalenia płuc)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedmiotowe i podmiotowe będą prawdopodobnie zgodne z nasilonym działaniem farmakologicznym. Oczekuje się, że najbardziej widocznymi objawami przedawkowania telmisartanu będą niedociśnienie tętnicze oraz tachykardia; zgłaszano również występowanie bradykardii, zawrotów głowy, zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz ostrej niewydolności nerek. Przedawkowanie amlodypiny może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i prawdopodobnie częstoskurcz odruchowy. Opisywano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie układowe łącznie ze wstrząsem zakończonym zgonem.

Leczenie

Pacjentów należy dokładnie monitorować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Leczenie zależy od czasu, jaki upłynął od przedawkowania oraz od nasilenia objawów. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i/lub płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania zarówno telmisartanu i amlodypiny może być użyteczny węgiel aktywowany.

Należy często monitorować poziom elektrolitów oraz kreatyniny w surowicy krwi. W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy niezwłocznie umieścić pacjenta w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami oraz natychmiast podać elektrolity i uzupełnić płyny. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące. Dożylnie podanie glukonianu sodu może być korzystne w celu zniesienia skutków blokady kanałów wapniowych. Telmisartan i amlodypina nie są usuwane przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II oraz antagonistów wapnia; Kod ATC: C09DB04.

Produkt leczniczy Twynsta łączy dwie substancje czynne o działaniu przeciwnadciśnieniowym i komplementarnych mechanizmach działania w celu kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem samoistnym: antagonistę receptora angiotensyny II, telmisartan oraz pochodną dipirydynową z grupy leków blokujących kanały wapniowe, amlodypinę.

Połączenie obu substancji czynnych powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, prowadzące do obniżenia ciśnienia tętniczego w większym stopniu niż każdy z tych składników oddzielnie.

Stosowanie produktu leczniczego Twynsta raz na dobę powoduje skuteczne i konsekwentne obniżenie ciśnienia tętniczego w całym 24-godzinnym okresie stosowania leku.

Telmisartan

Telmisartan jest aktywnym po podaniu doustnym swoistym antagonistą receptora (AT_1) angiotensyny II. Dzięki wysokiemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT_1 receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT_1 . Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT_1 . To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT_2 oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nieznane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godziny i można je stwierdzić w dalszym ciągu po 48 godzinach.

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne występuje stopniowo w ciągu 3 godzin. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego wykazały, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia preparatu, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następnej dawki preparatu. Potwierdzają to wyniki badań kontrolowanych

placebo, w których stosunek wartości minimalnego do maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego w ciągu doby stale wynosił powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg. W przypadku ciśnienia skurczowego istnieje wyraźna zależność czasu powrotu do wartości prawidłowych od dawki leku. W przypadku ciśnienia rozkurczowego dane są sprzeczne.

Telmisartan podany chorym z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe krwi, nie wpływając na częstość akcji serca. Udział działania moczopędnego i zwiększającego wydalanie sodu z moczem w działaniu hipotensyjnym nie został dotychczas określony. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna z produktami leczniczymi z innych klas leków przeciwnadciśnieniowych (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem, ciśnienie tętnicze powraca stopniowo, w ciągu kilku dni, do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, bez zjawiska odbicia.

W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, częstość występowania suchego kaszlu u pacjentów leczonych telmisartanem była znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistaartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkalemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Amlodypina

Amlodypina jest pochodną dihydropirydyny, inhibitorem napływu jonów wapnia do komórek (hamuje napływ jonów przez wolny kanał wapniowy, antagonistą jonów wapnia), hamuje przezłonowy napływ jonów wapniowych do wnętrza komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny polega na bezpośrednim działaniu rozkurczowym na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, prowadząc do zmniejszenia oporu naczyń obwodowych oraz zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Dane eksperymentalne wskazują, że amlodypina wiąże się zarówno z miejscami wiązania dla dihydropirydyny oraz innych niż

dihydropirydyna. Amlodypina jest selektywna względem naczyń; silniej oddziałuje na komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych niż komórki mięśnia sercowego.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej), utrzymujące się przez 24 godziny. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z nadciśnieniem i prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny powodowały obniżenie oporności naczyń krwionośnych w nerkach i zwiększenie współczynnika filtracji kłębuszkowej oraz skuteczny przepływ osocza przez nerki, bez zmian frakcji filtracyjnej lub białkomoczu.

Nie stwierdzono, by amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne efekty metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypina nadaje się do stosowania u chorych z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne i kontrolowane próby kliniczne wykonywane w oparciu o tolerancję wysiłku u pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV według NYHA) wykazały, że amlodypina nie powodowała pogorszenia stanu pacjentów mierzonego za pomocą tolerancji wysiłku, frakcji wyrzutowej lewej komory i objawów klinicznych.

Badanie kontrolowane placebo (PRAISE), zaprojektowane w celu oceny pacjentów z niewydolnością serca (klasa III-IV według NYHA) otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory konwertazy angiotensyny, wykazało, że amlodypina nie powodowała zwiększenia ryzyka zgonu ani połączonego ryzyka zgonu i powikłań związanych z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2), stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca (NYHA III i IV) bez objawów klinicznych lub cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów ACE, glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych ani na śmiertelność ogólną. W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc pomimo braku znaczących różnic w przebiegu niewydolności serca w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Telmisartan/Amlodypina

W 8-tygodniowym, wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu czynnikowym kontrolowanym placebo, w grupach równoległych u 1461 pacjentów z nadciśnieniem od łagodnego do ciężkiego (średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 95 i ≤ 119 mmHg), leczenie każdą kombinacją dawki produktu leczniczego Twynsta powodowało znacząco większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego oraz wyższy odsetek kontroli ciśnienia w porównaniu do monoterapii każdym z leków.

Preparat Twynsta wykazywał zależne od dawki obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego w zakresie dawek terapeutycznych, wynoszące -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) oraz -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego < 90 mmHg osiągnięto odpowiednio u 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% pacjentów. Wartości skorygowano o wartość początkową oraz kraj.

Większość działania przeciwnadciśnieniowego osiągnano w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia. W podgrupie 1050 pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (DBP ≥ 100 mmHg), zadowalającą odpowiedź na monoterapię telmisartanem lub amlodypiną osiągnięto u 32,7 – 51,8% pacjentów. Obserwowane średnie zmiany skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego zawierającego amlodypinę 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg przy dawce 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg przy dawce 80 mg/5 mg) były porównywalne lub większe niż po dawce

amlodypiny 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) i związane z niższym odsetkiem obrzęków (1,4% przy dawce 40 mg/5 mg; 0,5% przy dawce 80 mg/5 mg; 17,6% przy dawce amlodypiny 10 mg).

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego (ABPM) przeprowadzone w podgrupie 562 pacjentów potwierdziły wyniki obserwowane w przypadku zmniejszenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w ciągu całego 24-godzinnego okresu dawkowania.

W kolejnym wieloośrodkowym, randomizowanym podwójnie ślepych badaniu z aktywną kontrolą w grupach równoległych, łącznie 1097 pacjentów z nadciśnieniem od łagodnego do ciężkiego, u których kontrola ciśnienia nie była wystarczająca po podaniu amlodypiny 5 mg otrzymało produkt leczniczy Twynsta (40 mg/5 mg lub 80 mg/5 mg) lub tylko amlodypinę (5 mg lub 10 mg). Po 8 tygodniach leczenia, każda z kombinacji była statystycznie znacząco lepsza zarówno od monoterapii amlodypiną w obniżaniu skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg przy dawce 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg w porównaniu do -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg przy dawce amlodypiny 5 mg lub 10 mg) oraz uzyskano wyższy odsetek kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu do monoterapii (56,7%, 63,8% przy dawce 40 mg/5 mg oraz 80 mg/5 mg w porównaniu do 42%, 56,7% przy dawce amlodypiny 5 mg i 10 mg). Odsetek obrzęków był znacząco niższy po dawce 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg w porównaniu do amlodypiny 10 mg (odpowiednio 4,4% w porównaniu do 24,9%).

W innym wieloośrodkowym, randomizowanym podwójnie ślepych badaniu z aktywną kontrolą w grupach równoległych, łącznie 947 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do ciężkiego, u których kontrola ciśnienia nie była wystarczająca po podaniu amlodypiny 10 mg otrzymało produkt leczniczy Twynsta (40 mg/10 mg lub 80 mg/10 mg) lub tylko amlodypinę 10 mg. Po 8 tygodniach leczenia, każda z kombinacji była statystycznie znacząco lepsza od monoterapii amlodypiną w obniżaniu skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg przy dawce 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg w porównaniu do -7,4/-6,5 mmHg przy dawce amlodypiny 10 mg) oraz uzyskano wyższy odsetek normalizacji rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu do monoterapii (63,7%, 66,5% przy dawce 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg w porównaniu do 51,1% przy dawce amlodypiny 10 mg).

W dwóch analogicznych otwartych powtórnych badaniach długoterminowych, przeprowadzonych w ciągu kolejnych 6 miesięcy, działanie produktu leczniczego Twynsta utrzymywało się w okresie badania. Ponadto wykazano, że u niektórych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą produktu leczniczego Twynsta 40 mg/10 mg, osiągnięto dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego poprzez zwiększenie dawki Twynsta do 80 mg/10 mg.

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego Twynsta w programie badań klinicznych była niska; działania niepożądane obserwowano zaledwie u 12,7% leczonych pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były obrzęk i zawroty głowy, patrz także punkt 4.8. Działania niepożądane były zgodne z oczekiwanymi na podstawie profili bezpieczeństwa poszczególnych składników, tj. telmisartanu i amlodypiny. Nie obserwowano żadnych nowych lub ciężkich działań niepożądanych. Epizody związane z obrzękiem (obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony oraz obrzęk) występowały rzadziej u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Twynsta w porównaniu do pacjentów otrzymujących amlodypinę 10 mg. W badaniu czynnikowym odsetek obrzęków wynosił 1,3% dla dawki Twynsta 40 mg/5 mg oraz 80 mg/5 mg, 8,8% dla dawki Twynsta 40 mg/10 mg oraz 80 mg/10 mg oraz 18,4% dla amlodypiny 10 mg. U pacjentów, u których nie uzyskano kontroli po amlodypinie 5 mg, odsetek obrzęków wynosił 4,4% dla dawki 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg oraz 24,9% dla amlodypiny 10 mg.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Twynsta było podobne bez względu na wiek i płeć oraz było podobne u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy.

Produkt leczniczy Twynsta nie był badany u pacjentów bez nadciśnienia. Telmisartan był badany w dużym badaniu z udziałem 25620 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (ONTARGET). Amlodypina była badana u pacjentów z przewlekłą, stabilną dusznicą, dusznicą naczynioskurczową oraz chorobą wieńcową udokumentowaną badaniem angiograficznym.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Twynsta we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne preparatu złożonego

Szybkość i stopień wchłaniania produktu leczniczego Twynsta są równoważne dla biodostępności telmisartanu i amlodypiny podawanych w oddzielnych tabletkach.

Wchłanianie

Telmisartan jest szybko, lecz w różnym stopniu wchłaniany z przewodu pokarmowego. Średnia wartość biodostępności bezwzględnej telmisartanu wynosi około 50%. Jeżeli telmisartan jest przyjmowany z pokarmem to zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu ($AUC_{0-\infty}$) wynosi w przybliżeniu od 6% (dla dawki 40 mg) do 19% (dla dawki 160 mg). Przez pierwsze 3 godziny od przyjęcia preparatu stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo, czy z pokarmem.

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna jest szacowana na 64-80%. Jedzenie nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja

Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 99,5%), szczególnie z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteiną. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) wynosi około 500 l.

Objętość dystrybucji amlodypiny wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że około 97,5% krążącej amlodypiny u pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany w procesie sprzęgania do pochodnych glukuronidowych związków macierzystych. Nie wykazano aktywności farmakologicznej tych związków.

Amlodypina jest intensywnie (w około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów.

Eliminacja

Farmakokinetykę eliminacji telmisartanu opisuje krzywa wykładnicza, z okresem półtrwania w fazie eliminacji > 20 godzin. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz w mniejszym stopniu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się nieproporcjonalnie do dawki. Nie wykazano, aby telmisartan stosowany w zalecanych dawkach ulegał kumulacji mającej znaczenie kliniczne. Stężenia w osoczu były większe u kobiet niż u mężczyzn, zjawisko to nie miało istotnego wpływu na skuteczność.

Po podaniu doustnym (i dożylnym) telmisartan jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej z kałem. Całkowite wydalanie z moczem wynosi <1% podanej dawki. Całkowity klirens osoczowy (Cl_{tot}) jest duży (około 1000 ml/min) w porównaniu z przepływem wątrobowym krwi (około 1500 ml/min).

Eliminacja amlodypiny z osocza jest dwufazowa; okres półtrwania w fazie końcowej wynosi w przybliżeniu 30 do 50 godzin w przypadku dawkowania raz na dobę. Stan stacjonarny stężenia w osoczu uzyskuje się po 7-8 dniach ciągłego dawkowania. Z moczem wydalane jest 10% amlodypiny oraz 60% metabolitów amlodypiny.

Liniowość lub nielineowość

Niewielkie zmniejszenie wartości AUC dla telmisartanu nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Brak jest liniowej zależności między dawkami, a stężeniem w osoczu krwi. C_{max} i w mniejszym stopniu AUC zwiększają się nieproporcjonalnie po dawkach większych niż 40 mg.

Właściwości farmakokinetyczne amlodypiny mają charakter liniowy.

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Brak danych farmakokinetycznych dla populacji pacjentów pediatrycznych.

Płeć

Obserwowano różnice w stężeniu telmisartanu w osoczu, przy czym u kobiet stężenie maksymalne (C_{max}) oraz pole pod krzywą stężenia w czasie (AUC) były, odpowiednio, około 3- i 2-krotnie większe niż u mężczyzn.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się u pacjentów młodych oraz w podeszłym wieku. Szczytowe stężenie amlodypiny w osoczu jest osiągane równie szybko niezależnie od wieku pacjenta. U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano tendencję do obniżania się klirensu amlodypiny, co powodowało zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej oraz z ciężką niewydolnością nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia telmisartanu w osoczu. Natomiast u chorych z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie obserwowano zmniejszone stężenia w osoczu. U pacjentów z niewydolnością nerek telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty poprzez dializę. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się u chorych z zaburzoną czynnością nerek. Niewydolność nerek nie wpływa w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby wykazały zwiększenie biodostępności bezwzględnej prawie do 100%. Okres półtrwania telmisartanu w fazie eliminacji nie zmienia się u chorych z zaburzoną czynnością wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby obserwuje się niższy klirens amlodypiny, co skutkuje wzrostem AUC o około 40-60%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ponieważ profile toksyczności telmisartanu i amlodypiny w badaniach przedklinicznych nie nakładały się na siebie, nasilenie toksyczności dla kombinacji obu leków jest mało prawdopodobne. Zostało to potwierdzone w badaniu toksyczności podprzewlekłej (13 tygodni) na szczurach, w którym badano dawki telmisartanu i amlodypiny na poziomie 3,2/0,8, 10/2,5 oraz 40/10 mg/kg.

Dane przedkliniczne, dostępne dla składników tego preparatu złożonego przedstawiono poniżej.

Telmisartan

W badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ekspozycja odpowiadająca dawkom terapeutycznym powodowała zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu) i zmiany w hemodynamicznej czynności nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), jak również zwiększenie stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U psów stwierdzono poszerzenie z zanikiem kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia, zmiany zapalne). Tym, wynikającym z działania farmakologicznego działaniom niepożądanym, znanym z przedklinicznych badań zarówno inhibitorów konwertazy angiotensyny jak i antagonistów receptora angiotensyny II, zapobiegano przez doustne uzupełnienie soli. U obu gatunków zwierząt obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i przerost/rozrost aparatu przykłębuszkowego nerek. Nie wydaje się, aby powyższe zmiany, typowe dla

inhibitorów konwertazy angiotensyny i innych antagonistów receptora angiotensyny II, miały znaczenie kliniczne.

Nie obserwowano żadnych wyraźnych dowodów na działanie teratogenne, jednakże po podaniu dawek toksycznych telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodków, w postaci mniejszej masy ciała oraz opóźnionego otwierania oczu.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego oraz znaczącego efektu klastogennego. W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

Amlodypina

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej na szczurach po podaniu wysokich dawek obserwowano opóźniony poród, trudny poród oraz obniżoną przeżywalność płodów i potomstwa. Nie obserwowano wpływu maleinianu amlodypiny podawanej doustnie na płodność szczurów (samce przez 64 dni, samice przez 14 dni przed parzeniem) w dawkach do 10 mg/kg/dobę amlodypiny (około 10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (maximum recommended human dose) wynoszącej 10 mg/dobę w przeliczeniu na mg/m²).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna
Błękit brylantowy FCF (E133)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana
Meglumina
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K25
Skrobia żelowana (otrzymywana ze skrobi kukurydzianej)
Sodu wodorotlenek
Sorbitol (E420)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Niniejszy produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków temperatury podczas przechowywania.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed przyjęciem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al) w tekturowym pudełku zawierającym 14, 28, 56, 98 tabletek, lub blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al) w tekturowym pudełku zawierającym 30 x 1, 90 x 1 tabletek oraz opakowania zbiorcze zawierające 360 tabletek (4 opakowania po 90 x 1).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 października 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 sierpnia 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Twynsta 80 mg/5 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 80 mg telmisartanu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 337,28 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę

Niebiesko-biała, owalna, dwuwarstwowa tabletkę, z wytłoczonym kodem produktu A1 i logo firmy na białej warstwie.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych:

Leczenie uzupełniające

Produkt leczniczy Twynsta 80 mg/5 mg jest wskazany w leczeniu dorosłych, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania Twynsta 40 mg/5 mg.

Leczenie zastępcze

Dorośli pacjenci przyjmujący telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach mogą zastąpić te preparaty produktem leczniczym Twynsta zawierającym takie same dawki obu składników.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego wynosi jedną tabletkę na dobę.

Maksymalna zalecana dawka wynosi jedną tabletkę 80 mg telmisartanu /10 mg amlodypiny na dobę. Ten produkt leczniczy jest wskazany do leczenia długoterminowego.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania amlodypiny i spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego, ponieważ u niektórych pacjentów biodostępność amlodypiny może się zwiększać i powodować nasilenie działania hipotensyjnego (patrz punkt 4.5).

Leczenie uzupełniające

Produkt leczniczy Twynsta 80 mg/5 mg może być stosowany u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane produktem leczniczym Twynsta 40 mg/5 mg.

Przed użyciem preparatu złożonego zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. amlodypiny i telmisartanu). Jeśli jest to klinicznie uzasadnione można rozważyć bezpośrednią zamianę monoterapii na podawanie preparatu złożonego.

U pacjentów otrzymujących amlodypinę w dawce 10 mg, u których wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane ograniczające dawkę, takie jak obrzęk, można zastosować produkt leczniczy Twynsta o mocy 40 mg/5 mg raz na dobę, zmniejszając dawkę amlodypiny bez zmniejszania całkowitego oczekiwanego działania przeciwnadciśnieniowego.

Leczenie zastępcze

Pacjenci otrzymujący telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach mogą przyjmować produkt leczniczy Twynsta, zawierający te same dawki składników - jedną tabletkę raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Jest dostępnych mało danych o pacjentach w bardzo podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Istnieje ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów hemodializowanych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania telmisartanu/amlodypiny w tej grupie pacjentów ponieważ amlodypina i telmisartan nie są usuwane podczas dializy (patrz także punkt 4.4).

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Twynsta jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność podczas podawania telmisartanu/amlodypiny pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Dawka telmisartanu nie może być większa niż 40 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności telmisartanu/amlodypiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt leczniczy Twynsta może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Twynsta popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Niedrożność przewodów żółciowych i ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny)
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. znacznego stopnia zwężenie aorty)
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego

Jednoczesne stosowanie telmisartanu/amlodypiny z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić lek na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia antagonistą

receptora angiotensyny II jest konieczna. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenie czynności wątroby

Telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U pacjentów z niedrożnością przewodów żółciowych lub niewydolnością wątroby może występować zmniejszony klirens. Ponadto, podobnie jak w przypadku wszystkich antagonistów wapnia, okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zalecenia dotyczące dawkowania nie zostały ustalone.

Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania telmisartanu/amlodypiny u tych pacjentów.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS).

Zaburzenie czynności nerek i przeszczep nerki

W przypadku stosowania ptelmisartanu/amlodypiny u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania telmisartanu/amlodypiny u pacjentów, którym w ostatnim czasie przeszczepiono nerkę.

Telmisartan i amlodypina nie są usuwane podczas dializy.

Hipowolemia wewnątrznaczyniowa

Objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i(lub) niedoborem sodu spowodowanymi np. intensywnym leczeniem moczopędnym, ograniczeniem podaży soli w diecie, biegunką lub wymiotami. Przed zastosowaniem telmisartanu należy wyrównać te zaburzenia. W przypadku wystąpienia niedociśnienia podczas stosowania telmisartanu/amlodypiny, pacjenta należy położyć. W razie potrzeby należy podać sól fizjologiczną we wlewie dożylnym. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia tętniczego.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z podstawową chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie preparatami wpływającymi na ten układ było związane z występowaniem ostrego niedociśnienia, hiperazotemii, skąpomoczem lub, rzadziej, ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.8).

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania telmisartanu u tych pacjentów.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Niestabilna dusznica bolesna, ostry zawał mięśnia sercowego

Brak danych uzasadniających stosowanie telmisartanu/amłodypiny u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną oraz podczas lub w ciągu miesiąca po zawale mięśnia sercowego.

Niewydolność serca

W długoterminowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2) z udziałem pacjentów przyjmujących amłodypinę, z niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA o etiologii innej niż niedokrwienność, stosowanie amłodypiny było związane ze zwiększoną częstością obrzęku płuc, pomimo braku znaczących różnic pod względem częstości występowania pogorszenia niewydolności serca w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z cukrzycą przyjmujący insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe

U tych pacjentów po zastosowaniu telmisartanu może wystąpić hipoglikemia, dlatego należy monitorować stężenie glukozy we krwi; może wystąpić konieczność modyfikacji dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Hiperkaliemia

Stosowanie produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię. U osób w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, cukrzycą oraz pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu i (lub) pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami, hiperkaliemia może prowadzić do zgonu.

Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Główne czynniki ryzyka hiperkaliemii, które należy wziąć pod uwagę, to:

- Cukrzyca, niewydolność nerek, wiek (> 70 lat)
- Jednoczesne stosowanie jednego lub kilku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Produkty lecznicze lub grupy produktów leczniczych, które mogą wywołać hiperkaliemię to substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprim.
- Współistniejące zaburzenia, w szczególności odwodnienie, ostra dekompenacja serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie stanu nerek (np. spowodowane zakażeniem), liza komórek (np. ostre niedokrwienie kończyn, rhabdmioliza, rozległy uraz).

Należy dokładnie monitorować stężenie potasu w surowicy krwi u tych pacjentów (patrz punkt 4.5).

Sorbitol

Produkt leczniczy zawiera 337,28 mg sorbitolu w każdej tablecie.

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Produkt leczniczy Twynsta nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI, ang. *hereditary fructose intolerance*).

Inne

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą naczyniowo – mózgową może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano interakcji pomiędzy dwoma składnikami tego preparatu złożonego.

Interakcje wspólne dla obu składników

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego.

Należy wziąć pod uwagę w przypadku jednoczesnego stosowania

Pozostałe leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie hipotensyjne telmisartanu/amłodypiny może być nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Produkty lecznicze o potencjalnym działaniu hipotensyjnym

Na podstawie właściwości farmakologicznych można oczekiwać, że następujące produkty lecznicze mogą nasilać działanie hipotensyjne wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym tego produktu leczniczego, np. baklofen, amifostyna, leki neuroleptyczne oraz przeciwdepresyjne. Ponadto niedociśnienie ortostatyczne może być nasilone przez alkohol.

Kortykosteroidy (podawanie ogólnoustrojowe)

Osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Interakcje związane z telmisartanem

Jednoczesne podawanie następujących preparatów nie jest zalecane

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu

Antagoniści receptora angiotensyny II, np. telmisartan, zmniejszają utratę potasu wywołaną przez leki moczopędne. Leki moczopędne oszczędzające potas, np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas, mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne stosowanie tych preparatów jest wskazane z powodu udokumentowanej hipokaliemii, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu oraz inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz antagonistów receptora angiotensyny II, w tym telmisartanu, obserwowano odwracalne zwiększenie stężeń litu w surowicy krwi oraz zwiększenie jego toksyczności. Jeśli takie skojarzenie leków jest konieczne, zaleca się dokładne monitorowanie stężenia litu w surowicy krwi.

Inne środki przeciwnadciśnieniowe mające wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system RAAS)

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwzapalnych, inhibitory COX-2 oraz niewybiórcze NLPZ) mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne podawanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz produktów leczniczych hamujących cyklooksyzgenazę może doprowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym nawet do ostrej niewydolności nerek, która jednak ma na ogół charakter odwracalny. Dlatego takie leczenie skojarzone należy prowadzić ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy pamiętać o kontrolowaniu czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a później okresowo.

Ramipryl

W jednym badaniu skojarzone stosowanie telmisartanu i ramiprylu prowadziło do 2,5-krotnego zwiększenia AUC_{0-24} oraz C_{max} ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

Jednoczesne stosowanie, które należy wziąć pod uwagę

Digoksyna

Obserwowano wzrost mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%) gdy podawano telmisartan jednocześnie z digoksyną. Podczas rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny w celu utrzymania w zakresie terapeutycznym.

Interakcje związane z amlodypiną

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Inhibitory CYP3A4

W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4, erytromycyny i diltiazemu u młodych pacjentów oraz pacjentów w podeszłym wieku, stężenie amlodypiny w osoczu krwi zwiększyło się odpowiednio o 22% i 50%. Jednakże znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Niewykluczone, że silne inhibitory CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir) mogą zwiększać stężenie amlodypiny w osoczu w jeszcze większym stopniu niż diltiazem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny z inhibitorami CYP3A4. Jednakże nie opisywano żadnych działań niepożądanych, które byłyby przypisywane tej interakcji.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas jak i po zakończeniu jednoczesnego stosowania amlodypiny z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny), należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Grejpfrut i sok grejpfrutowy

Jednoczesne podawanie 240 ml soku grejpfrutowego z pojedynczą doustną dawką 10 mg amlodypiny u 20 zdrowych ochotników nie wykazało znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne amlodypiny. Jednoczesne podawanie amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym nie jest jednak zalecane, ponieważ u niektórych pacjentów biodostępność amlodypiny może się zwiększać i powodować nasilenie działania hipotensyjnego.

Jednoczesne stosowanie, które należy wziąć pod uwagę

Takrolimus

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną, ale farmakokinetyczny mechanizm tej interakcji nie jest w pełni poznany. Aby uniknąć toksyczności takrolimusu, podawanie amlodypiny u pacjentów leczonych takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie potrzeby dostosowanie jego dawki.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji cyklosporyny i amlodypiny u zdrowych ochotników ani w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepie nerki, u których obserwowano zmienne wzrosty minimalnego stężenia cyklosporyny (średnia 0% - 40%). Należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepie nerki przyjmujących amlodypinę, oraz zmniejszenie dawki cyklosporyny w razie potrzeby.

Symwastatyna

Jednoczesne podawanie amlodypiny w różnych dawkach z symwastatyną w dawce 80 mg skutkowało wzrostem ekspozycji na symwastatynę o maksymalnie 77% w porównaniu z symwastatyną w monoterapii. Z tego względu dawkę symwastatyny u pacjentów przyjmujących amlodypinę należy ograniczyć do 20 mg na dobę.

Inne

Amlodypina była bezpiecznie stosowana z digoksyną, warfaryną, atorwastatyną, sildenafilem, lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy (koloidalny wodorotlenek glinu, wodorotlenek magnezu, symetykon), cymetydyną, antybiotykami oraz doustnymi lekami hipoglikemizującymi. Po jednoczesnym podaniu amlodypiny i sildenafilu każdy z tych leków niezależnie wywierał właściwe sobie działanie obniżające ciśnienie krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania telmisartanu/amlodypiny u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej telmisartanu/amlodypiny u zwierząt.

Telmisartan

Nie zaleca się przyjmowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Przyjmowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Badania telmisartanu na zwierzętach wykazały toksyczność dotyczącą rozmnażania (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo braku danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić lek na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II jest konieczna. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku.

Stwierdzono, że narażenie na antagonistę receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na antagonistów receptora angiotensyny II od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultradźwiękowe badanie czynności nerek i budowy czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Amlodypina

Dane uzyskane na podstawie ograniczonej liczby przypadków narażenia podczas ciąży nie wskazują, aby amlodypina lub inne leki z grupy antagonistów wapnia wywierały szkodliwy wpływ na płód. Jednakże istnieje ryzyko wydłużenia porodu.

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, zawiera się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan. Nie zaleca się stosowania telmisartanu/amlodypiny ze względu na brak danych dotyczących przyjmowania telmisartanu podczas karmienia piersią. Należy stosować alternatywne produkty lecznicze o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Płodność

Brak dostępnych danych z kontrolowanych badań klinicznych preparatu złożonego lub poszczególnych składników produktu.

Nie przeprowadzono oddzielnych badań toksycznego wpływu na reprodukcję skojarzonego stosowania telmisartanu i amlodypiny.

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano żadnego wpływu telmisartanu na płodność samców i samic.

Nie opisywano również żadnego wpływu amlodypiny na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

W badaniach przedklinicznych oraz *in vitro* stwierdzono odwracalne zmiany biochemiczne w główce plemników, co może utrudniać zapłodnienie. Nie stwierdzono znaczenia klinicznego powyższych obserwacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia podczas leczenia działań niepożądanych, takich jak omdlenia, senność, zawroty głowy lub zaburzenia równowagi (patrz punkt 4.8). W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych nie należy wykonywać potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane to zawroty głowy i obrzęk obwodowy. Ciężkie omdlenia mogą wystąpić rzadko (u mniej niż 1 na 1000 pacjentów).

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem pojedynczych składników (telmisartanu lub amlodypiny) są możliwymi działaniami niepożądanymi również dla produktu leczniczego Twynsta, nawet jeśli nie występowały w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo i tolerancję produktu leczniczego Twynsta oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem ponad 3500 pacjentów, z których ponad 2500 otrzymywało telmisartan w skojarzeniu z amlodypiną.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

W każdej podgrupie działania niepożądane uporządkowano zgodnie z malejącym nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Twynsta	Telmisartan	Amlodypina
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Niezbyt często		infekcje górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok, infekcje dróg moczowych, w tym zapalenie pęcherza	
Rzadko	zapalenie pęcherza	posocznica, w tym zakończona zgonem ¹	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niezbyt często		niedokrwistość	
Rzadko		małopłytkowość, eozynofilia	
Bardzo rzadko			leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			
Rzadko		nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne	
Bardzo rzadko			nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Niezbyt często		hiperkaliemia	
Rzadko		hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)	
Bardzo rzadko			hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne			
Niezbyt często			zmiany nastroju
Rzadko	depresja, niepokój,		stan splątania

	bezsenność		
Zaburzenia układu nerwowego			
Często	zawroty głowy		
Niezbyt często	senność, migrena, ból głowy, parestezja		
Rzadko	omdlenia, neuropatia obwodowa, niedoczulica, zaburzenia odczuwania smaku, drżenie		
Bardzo rzadko			zespół pozapiramidowy
Zaburzenia oka			
Niezbyt często			upośledzenie widzenia
Rzadko		zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika			
Niezbyt często	zawroty głowy		szumy uszne
Zaburzenia serca			
Niezbyt często	bradykardia, kołatanie serca		
Rzadko		tachykardia	
Bardzo rzadko			zawał mięśnia sercowego, arytmia, częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe			
Niezbyt często	niedociśnienie, ortostatyczne niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie		
Bardzo rzadko			zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Niezbyt często	Kaszel	Duszność	duszność, zapalenie śluzówki nosa
Bardzo rzadko	śródmiażdżowa choroba płuc ³		
Zaburzenia żołądka i jelit			
Niezbyt często	ból brzucha,	wzdęcia	zmiana rytmu

	biegunka, nudności		wypróżnień
Rzadko	wymioty, przerost dziąseł, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej	dyskomfort w jamie brzuszej	
Bardzo rzadko			zapalenie trzustki, zapalenie żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Rzadko		nieprawidłowa czynność wątroby, zaburzenie czynności wątroby ²	
Bardzo rzadko			zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (zwykle związane z zastojem żółci)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Niezbyt często	Świąd	nadmierne pocenie się	łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się
Rzadko	wyprysk, rumień, wysypka	obrzęk naczynioruchowy (zakończony zgonem), wysypka polekowa, toksyczna wysypka, pokrzywka	
Bardzo rzadko			obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa- Johnsona, nadwrażliwość na światło
Częstość nieznana			Zespół toksycznej nekrolizy naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Niezbyt często	bóle stawów, kurcze mięśni, (kurcze mięśni nóg),		

	bóle mięśni		
Rzadko	ból pleców, bóle kończyn (ból nóg)	ból ścięgien (objawy podobne do zapalenia ścięgna)	

Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Niezbyt często		zaburzenia czynności nerek w tym ostra niewydolność nerek	zaburzenia w oddawaniu moczu, częstomocz
Rzadko	oddawanie moczu w nocy		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Niezbyt często	zaburzenia erekcji		ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Często	obrzęk obwodowy		
Niezbyt często	osłabienie, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, obrzęk		Ból
Rzadko	złe samopoczucie	objawy grypopodobne	
Badania diagnostyczne			
Niezbyt często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
Rzadko	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zmniejszenie stężenia hemoglobiny	

¹: działanie mogło być przypadkowe lub o obecnie nieznanym mechanizmie

²: większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby / zaburzeń czynności wątroby po wprowadzeniu produktu do obrotu związanych z telmisartanem występowała u Japończyków. Prawdopodobieństwo występowania tych działań niepożądanych jest większe u Japończyków.

³: po wprowadzeniu telmisartanu do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (głównie śródmiąższowego zapalenia płuc oraz eozynofilowego zapalenia płuc)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedmiotowe i podmiotowe będą prawdopodobnie zgodne z nasilonym działaniem farmakologicznym. Oczekuje się, że najbardziej widocznymi objawami przedawkowania telmisartanu będą niedociśnienie tętnicze oraz tachykardia; zgłaszano również występowanie bradykardii, zawrotów głowy, zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz ostrej niewydolności nerek. Przedawkowanie amlodypiny może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i prawdopodobnie częstoskurcz odruchowy. Opisywano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie układowe łącznie ze wstrząsem zakończonym zgonem.

Leczenie

Pacjentów należy dokładnie monitorować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Leczenie zależy od czasu, jaki upłynął od przedawkowania oraz od nasilenia objawów. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i/lub płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania zarówno telmisartanu i amlodypiny może być użyteczny węgiel aktywowany.

Należy często monitorować poziom elektrolitów oraz kreatyniny w surowicy krwi. W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy niezwłocznie umieścić pacjenta w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami oraz natychmiast podać elektrolity i uzupełnić płyny. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące. Dożylnie podanie glukonianu sodu może być korzystne w celu zniesienia skutków blokady kanałów wapniowych. Telmisartan i amlodypina nie są usuwane przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II oraz antagonistów wapnia; Kod ATC: C09DB04.

Produkt leczniczy Twynsta łączy dwie substancje czynne o działaniu przeciwnadciśnieniowym i komplementarnych mechanizmach działania w celu kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem samoistnym: antagonistę receptora angiotensyny II, telmisartan oraz pochodną dipirydynową z grupy leków blokujących kanały wapniowe, amlodypinę.

Połączenie obu substancji czynnych powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, prowadzące do obniżenia ciśnienia tętniczego w większym stopniu niż każdy z tych składników oddzielnie.

Stosowanie produktu leczniczego Twynsta raz na dobę powoduje skuteczne i konsekwentne obniżenie ciśnienia tętniczego w całym 24-godzinnym okresie stosowania leku.

Telmisartan

Telmisartan jest aktywnym po podaniu doustnym swoistym antagonistą receptora (AT₁) angiotensyny II. Dzięki wysokiemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT₁ receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT₁. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT₁. To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT₂ oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nieznane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godziny i można je stwierdzić w dalszym ciągu po 48 godzinach.

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne występuje stopniowo w ciągu 3 godzin. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego wykazały, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia preparatu, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następnego preparatu. Potwierdzają to wyniki badań kontrolowanych placebo, w których stosunek wartości minimalnego do maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego w ciągu doby stale wynosił powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg. W przypadku ciśnienia skurczowego istnieje wyraźna zależność czasu powrotu do wartości prawidłowych od dawki leku. W przypadku ciśnienia rozkurczowego dane są sprzeczne.

Telmisartan podany chorym z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe krwi, nie wpływając na częstość akcji serca. Udział działania moczopędnego i zwiększającego wydalanie sodu z moczem w działaniu hipotensyjnym nie został dotychczas określony. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna z produktami leczniczymi z innych klas leków przeciwnadciśnieniowych (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazdem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem, ciśnienie tętnicze powraca stopniowo, w ciągu kilku dni, do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, bez zjawiska odbicia.

W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, częstość występowania suchego kaszlu u pacjentów leczonych telmisartanem była znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Amlodypina

Amlodypina jest pochodną dihydropirydyny, inhibitorem napływu jonów wapnia do komórek (hamuje napływ jonów przez wolny kanał wapniowy, antagonistą jonów wapnia), hamuje przezłonowy napływ jonów wapniowych do wnętrza komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny polega na bezpośrednim działaniu rozkurczowym na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, prowadząc do zmniejszenia oporu naczyń obwodowych oraz zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Dane eksperymentalne wskazują, że amlodypina wiąże się zarówno z miejscami wiązania dla dihydropirydyny oraz innych niż dihydropirydyna. Amlodypina jest selektywna względem naczyń; silniej oddziałuje na komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych niż komórki mięśnia sercowego.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej), utrzymujące się przez 24 godziny. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z nadciśnieniem i prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny powodowały obniżenie oporności naczyń krwionośnych w nerkach i zwiększenie współczynnika filtracji kłębuszkowej oraz skuteczny przepływ osocza przez nerki, bez zmian frakcji filtracyjnej lub białkomoczu.

Nie stwierdzono, by amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne efekty metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypina nadaje się do stosowania u chorych z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne i kontrolowane próby kliniczne wykonywane w oparciu o tolerancję wysiłku u pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV według NYHA) wykazały, że amlodypina nie powodowała pogorszenia stanu pacjentów mierzonego za pomocą tolerancji wysiłku, frakcji wyrzutowej lewej komory i objawów klinicznych.

Badanie kontrolowane placebo (PRAISE), zaprojektowane w celu oceny pacjentów z niewydolnością serca (klasa III-IV według NYHA) otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory konwertazy angiotensyny, wykazało, że amlodypina nie powodowała zwiększenia ryzyka zgonu ani połączonego ryzyka zgonu i powikłań związanych z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2), stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca (NYHA III i IV) bez objawów klinicznych lub cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów ACE, glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych ani na śmiertelność ogólną. W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc pomimo braku znaczących różnic w przebiegu niewydolności serca w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Telmisartan/Amlodypina

W 8-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu czynnikowym kontrolowanym placebo, w grupach równoległych u 1461 pacjentów z nadciśnieniem od łagodnego

do ciężkiego (średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 95 i ≤ 119 mmHg), leczenie każdą kombinacją dawki produktu leczniczego Twynsta powodowało znacząco większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego oraz wyższy odsetek kontroli ciśnienia w porównaniu do monoterapii każdym z leków.

Produkt leczniczy Twynsta wykazywał zależne od dawki obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego w zakresie dawek terapeutycznych, wynoszące -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) oraz -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego < 90 mmHg osiągnięto odpowiednio u 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% pacjentów. Wartości skorygowano o wartość początkową oraz kraj.

Większość działania przeciwnadciśnieniowego osiągnano w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia. W podgrupie 1050 pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (DBP ≥ 100 mmHg), zadowalającą odpowiedź na monoterapię telmisartanem lub amlodypiną osiągnięto u 32,7 – 51,8% pacjentów. Obserwowane średnie zmiany skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego zawierającego amlodypinę 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg przy dawce 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg przy dawce 80 mg/5 mg) były porównywalne lub większe niż po dawce amlodypiny 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) i związane z niższym odsetkiem obręzków (1,4% przy dawce 40 mg/5 mg; 0,5% przy dawce 80 mg/5 mg; 17,6% przy dawce amlodypiny 10 mg).

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego (ABPM) przeprowadzone w podgrupie 562 pacjentów potwierdziły wyniki obserwowane w przypadku zmniejszenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w ciągu całego 24-godzinnego okresu dawkowania.

W kolejnym wieloośrodkowym, randomizowanym podwójnie ślepych badaniu z aktywną kontrolą w grupach równoległych, łącznie 1097 pacjentów z nadciśnieniem od łagodnego do ciężkiego, u których kontrola ciśnienia nie była wystarczająca po podaniu amlodypiny 5 mg otrzymało produkt leczniczy Twynsta (40 mg/5 mg lub 80 mg/5 mg) lub tylko amlodypinę (5 mg lub 10 mg). Po 8 tygodniach leczenia, każda z kombinacji była statystycznie znacząco lepsza zarówno od monoterapii amlodypiną w obniżaniu skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg przy dawce 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg w porównaniu do -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg przy dawce amlodypiny 5 mg lub 10 mg) oraz uzyskano wyższy odsetek kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu do monoterapii (56,7%, 63,8% przy dawce 40 mg/5 mg oraz 80 mg/5 mg w porównaniu do 42%, 56,7% przy dawce amlodypiny 5 mg i 10 mg). Odsetek obręzków był znacząco niższy po dawce 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg w porównaniu do amlodypiny 10 mg (odpowiednio 4,4% w porównaniu do 24,9%).

W innym wieloośrodkowym, randomizowanym podwójnie ślepych badaniu z aktywną kontrolą w grupach równoległych, łącznie 947 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do ciężkiego, u których kontrola ciśnienia nie była wystarczająca po podaniu amlodypiny 10 mg otrzymało produkt leczniczy Twynsta (40 mg/10 mg lub 80 mg/10 mg) lub tylko amlodypinę 10 mg. Po 8 tygodniach leczenia, każda z kombinacji była statystycznie znacząco lepsza od monoterapii amlodypiną w obniżaniu skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg przy dawce 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg w porównaniu do -7,4/-6,5 mmHg przy dawce amlodypiny 10 mg) oraz uzyskano wyższy odsetek normalizacji rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu do monoterapii (63,7%, 66,5% przy dawce 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg w porównaniu do 51,1% przy dawce amlodypiny 10 mg).

W dwóch analogicznych otwartych powtórnych badaniach długoterminowych, przeprowadzonych w ciągu kolejnych 6 miesięcy, działanie produktu leczniczego Twynsta utrzymywało się w okresie badania. Ponadto wykazano, że u niektórych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą produktu leczniczego Twynsta 40 mg/10 mg, osiągnięto dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego poprzez zwiększenie dawki Twynsta do 80 mg/10 mg.

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego Twynsta w programie badań klinicznych była niska; działania niepożądane obserwowano zaledwie u 12,7% leczonych pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były obrzęk i zawroty głowy, patrz

także punkt 4.8. Działania niepożądane były zgodne z oczekiwanymi na podstawie profili bezpieczeństwa poszczególnych składników, tj. telmisartanu i amlodypiny. Nie obserwowano żadnych nowych lub ciężkich działań niepożądanych. Epizody związane z obrzękiem (obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony oraz obrzęk) występowały rzadziej u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Twynsta w porównaniu do pacjentów otrzymujących amlodypinę 10 mg. W badaniu czynnikowym odsetek obrzęków wynosił 1,3% dla dawki Twynsta 40 mg/5 mg oraz 80 mg/5 mg, 8,8% dla dawki Twynsta 40 mg/10 mg oraz 80 mg/10 mg oraz 18,4% dla amlodypiny 10 mg. U pacjentów, u których nie uzyskano kontroli po amlodypinie 5 mg, odsetek obrzęków wynosił 4,4% dla dawki 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg oraz 24,9% dla amlodypiny 10 mg.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Twynsta było podobne bez względu na wiek i płeć oraz było podobne u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy.

Produkt leczniczy Twynsta nie był badany u pacjentów bez nadciśnienia. Telmisartan był badany w dużym badaniu z udziałem 25620 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (ONTARGET). Amlodypina była badana u pacjentów z przewlekłą, stabilną dusznicą, dusznicą naczynioskurczową oraz chorobą wieńcową udokumentowaną badaniem angiograficznym.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Twynsta we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne preparatu złożonego

Szybkość i stopień wchłaniania produktu leczniczego Twynsta są równoważne dla biodostępności telmisartanu i amlodypiny podawanych w oddzielnych tabletkach.

Wchłanianie

Telmisartan jest szybko, lecz w różnym stopniu wchłaniany z przewodu pokarmowego. Średnia wartość biodostępności bezwzględnej telmisartanu wynosi około 50%. Jeżeli telmisartan jest przyjmowany z pokarmem to zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu ($AUC_{(0-\infty)}$) wynosi w przybliżeniu od 6% (dla dawki 40 mg) do 19% (dla dawki 160 mg). Przez pierwsze 3 godziny od przyjęcia preparatu stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo, czy z pokarmem.

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna jest szacowana na 64-80%. Jedzenie nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja

Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 99,5%), szczególnie z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteiną. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) wynosi około 500 l.

Objętość dystrybucji amlodypiny wynosi około 21 l/kg. Badania in vitro wykazały, że około 97,5% krążącej amlodypiny u pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany w procesie sprzęgania do pochodnych glukuronidowych związków macierzystych. Nie wykazano aktywności farmakologicznej tych związków.

Amlodypina jest intensywnie (w około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów.

Eliminacja

Farmakokinetykę eliminacji telmisartanu opisuje krzywa wykładnicza, z okresem półtrwania w fazie eliminacji > 20 godzin. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz w mniejszym stopniu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się nieproporcjonalnie do dawki. Nie wykazano, aby telmisartan stosowany w zalecanych dawkach ulegał kumulacji mającej znaczenie kliniczne. Stężenia w osoczu były większe u kobiet niż u mężczyzn, zjawisko to nie miało istotnego wpływu na skuteczność.

Po podaniu doustnym (i dożylnym) telmisartan jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmięnionej z kałem. Całkowite wydalanie z moczem wynosi <1% podanej dawki. Całkowity klirens osoczowy (Cl_{tot}) jest duży (około 1000 ml/min) w porównaniu z przepływem wątrobowym krwi (około 1500 ml/min).

Eliminacja amlodypiny z osocza jest dwufazowa; okres półtrwania w fazie końcowej wynosi w przybliżeniu 30 do 50 godzin w przypadku dawkowania raz na dobę. Stan stacjonarny stężenia w osoczu uzyskuje się po 7-8 dniach ciągłego dawkowania. Z moczem wydalane jest 10% amlodypiny oraz 60% metabolitów amlodypiny.

Liniowość lub nieliniowość

Niewielkie zmniejszenie wartości AUC dla telmisartanu nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Brak jest liniowej zależności między dawkami, a stężeniem w osoczu krwi. C_{max} i w mniejszym stopniu AUC zwiększają się nieproporcjonalnie po dawkach większych niż 40 mg.

Właściwości farmakokinetyczne amlodypiny mają charakter liniowy.

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Brak danych farmakokinetycznych dla populacji pacjentów pediatrycznych.

Płeć

Obserwowano różnice w stężeniu telmisartanu w osoczu, przy czym u kobiet stężenie maksymalne (C_{max}) oraz pole pod krzywą stężenia w czasie (AUC) były, odpowiednio, około 3- i 2-krotnie większe niż u mężczyzn.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się u pacjentów młodych oraz w podeszłym wieku. Szczytowe stężenie amlodypiny w osoczu jest osiągnięte równie szybko niezależnie od wieku pacjenta. U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano tendencję do obniżania się klirensu amlodypiny, co powodowało zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej oraz z ciężką niewydolnością nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia telmisartanu w osoczu. Natomiast u chorych z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie obserwowano zmniejszone stężenia w osoczu. U pacjentów z niewydolnością nerek telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty poprzez dializę. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się u chorych z zaburzoną czynnością nerek. Niewydolność nerek nie wpływa w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby wykazały zwiększenie biodostępności bezwzględnej prawie do 100%. Okres półtrwania telmisartanu w fazie eliminacji nie zmienia się u chorych z zaburzoną czynnością wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby obserwuje się niższy klirens amlodypiny, co skutkuje wzrostem AUC o około 40-60%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ponieważ profile toksyczności telmisartanu i amlodypiny w badaniach przedklinicznych nie nakładały się na siebie, nasilenie toksyczności dla kombinacji obu leków jest mało prawdopodobne. Zostało to potwierdzone w badaniu toksyczności podprzewlekłej (13 tygodni) na szczurach, w którym badano dawki telmisartanu i amlodypiny na poziomie 3,2/0,8, 10/2,5 oraz 40/10 mg/kg.

Dane przedkliniczne, dostępne dla składników tego preparatu złożonego przedstawiono poniżej.

Telmisartan

W badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ekspozycja odpowiadająca dawkom terapeutycznym powodowała zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu) i zmiany w hemodynamicznej czynności nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), jak również zwiększenie stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U psów stwierdzono poszerzenie z zanikiem kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia, zmiany zapalne). Tym, wynikającym z działania farmakologicznego działaniem niepożądanym, znanym z przedklinicznych badań zarówno inhibitorów konwertazy angiotensyny jak i antagonistów receptora angiotensyny II, zapobiegano przez doustne uzupełnienie soli. U obu gatunków zwierząt obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i przerost/rozrost aparatu przykłębuszkowego nerek. Nie wydaje się, aby powyższe zmiany, typowe dla inhibitorów konwertazy angiotensyny i innych antagonistów receptora angiotensyny II, miały znaczenie kliniczne.

Nie obserwowano żadnych wyraźnych dowodów na działanie teratogenne, jednakże po podaniu dawek toksycznych telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodków, w postaci mniejszej masy ciała oraz opóźnionego otwierania oczu.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego oraz znaczącego efektu klastogennego. W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

Amlodypina

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej na szczurach po podaniu wysokich dawek obserwowano opóźniony poród, trudny poród oraz obniżoną przeżywalność płodów i potomstwa. Nie obserwowano wpływu maleinianu amlodypiny podawanej doustnie na płodność szczurów (samce przez 64 dni, samice przez 14 dni przed parzeniem) w dawkach do 10 mg/kg/dobę amlodypiny (około 10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (maximum recommended human dose) wynoszącej 10 mg/dobę w przeliczeniu na mg/m²).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna
Błękit brylantowy FCF (E133)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana
Meglumina
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K25

Skrobia żelowana (otrzymywana ze skrobi kukurydzianej)
Sodu wodorotlenek
Sorbitol (E420)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Niniejszy produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków temperatury podczas przechowywania.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed przyjęciem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al) w tekturowym pudełku zawierającym 14, 28, 56, 98 tabletek, lub blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al) w tekturowym pudełku zawierającym 30 x 1, 90 x 1 tabletek oraz opakowania zbiorcze zawierające 360 tabletek (4 opakowania po 90 x 1).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 października 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 sierpnia 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Twynsta 80 mg/10 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 337,28 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Niebiesko-biała, owalna, dwuwarstwowa tabletki, z wytłoczonym kodem produktu A1 i logo firmy na białej warstwie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych:

Leczenie uzupełniające

Produkt leczniczy Twynsta 80 mg/10 mg jest wskazany w leczeniu dorosłych, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania produktu leczniczego Twynsta 40 mg/10 mg lub produktu leczniczego Twynsta 80 mg/5 mg.

Leczenie zastępcze

Dorośli pacjenci przyjmujący telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach mogą zastąpić te preparaty produktem leczniczym Twynsta zawierającym takie same dawki obu składników.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka tego produktu leczniczego wynosi jedną tabletkę na dobę.

Maksymalna zalecana dawka wynosi jedną tabletkę 80 mg telmisartanu /10 mg amlodypiny. Ten produkt leczniczy jest wskazany do leczenia długoterminowego.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania amlodypiny i spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego, ponieważ u niektórych pacjentów biodostępność amlodypiny może się zwiększać i powodować nasilenie działania hipotensyjnego (patrz punkt 4.5).

Leczenie uzupełniające

Produkt leczniczy Twynsta 80 mg/10 mg może być stosowany u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane produktem leczniczym Twynsta 40 mg/10 mg lub produktem leczniczym Twynsta 80 mg/5 mg.

Przed użyciem preparatu złożonego zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. amlodypiny i telmisartanu). Jeśli jest to klinicznie uzasadnione można rozważyć

bezpośrednią zamianę monoterapii na podawanie preparatu złożonego. U pacjentów otrzymujących amlodypinę w dawce 10 mg, u których wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane ograniczające dawkę, takie jak obrzęk, można zastosować produkt leczniczy Twynsta o mocy 40 mg/5 mg raz na dobę, zmniejszając dawkę amlodypiny bez zmniejszania całkowitego oczekiwanego działania przeciwnadciśnieniowego.

Leczenie zastępcze

Pacjenci otrzymujący telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach mogą przyjmować produkt leczniczy Twynsta, zawierający te same dawki składników - jedną tabletkę raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Jest dostępnych mało danych o pacjentach w bardzo podeszłym wieku.

Zaburzeniaczynności nerek

Istnieje ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów hemodializowanych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania telmisartanu/amlodypiny w tej grupie pacjentów ponieważ amlodypina i telmisartan nie są usuwane podczas dializy (patrz także punkt 4.4).

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Twynsta jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność podczas podawania telmisartanu/amlodypiny pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Dawka telmisartanu nie może być większa niż 40 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności telmisartanu/amlodypiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt leczniczy Twynsta może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Twynsta popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Niedrożność przewodów żółciowych i ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny)
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. znacznego stopnia zwężenie aorty)
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego

Jednoczesne stosowanie telmisartanu/amlodypiny z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić lek na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia antagonistą

receptora angiotensyny II jest konieczna. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenie czynności wątroby

Telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U pacjentów z niedrożnością przewodów żółciowych lub niewydolnością wątroby może występować zmniejszony klirens. Ponadto, podobnie jak w przypadku wszystkich antagonistów wapnia, okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zalecenia dotyczące dawkowania nie zostały ustalone.

Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania telmisartanu/amlodypiny u tych pacjentów.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS).

Zaburzenie czynności nerek i przeszczep nerki

W przypadku stosowania telmisartanu/amlodypiny u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania telmisartanu/amlodypiny u pacjentów, którym w ostatnim czasie przeszczepiono nerkę.

Telmisartan i amlodypina nie są usuwane podczas dializy.

Hipowolemia wewnątrznaczyniowa

Objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i(lub) niedoborem sodu spowodowanymi np. intensywnym leczeniem moczopędnym, ograniczeniem podaży soli w diecie, biegunką lub wymiotami. Przed zastosowaniem telmisartanu należy wyrównać te zaburzenia. W przypadku wystąpienia niedociśnienia podczas stosowania telmisartanu/amlodypiny, pacjenta należy położyć. W razie potrzeby należy podać sól fizjologiczną we wlewie dożylnym. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia tętniczego.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z podstawową chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie preparatami wpływającymi na ten układ było związane z występowaniem ostrego niedociśnienia, hiperazotemii, skąpomoczju lub, rzadziej, ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.8).

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania telmisartanu u tych pacjentów.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Niestabilna dusznica bolesna, ostry zawał mięśnia sercowego

Brak danych uzasadniających stosowanie telmisartanu/amłodypiny u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną oraz podczas lub w ciągu miesiąca po zawale mięśnia sercowego.

Niewydolność serca

W długoterminowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2) z udziałem pacjentów przyjmujących amłodypinę, z niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA o etiologii innej niż niedokrwienność, stosowanie amłodypiny było związane ze zwiększoną częstością obrzęku płuc, pomimo braku znaczących różnic pod względem częstości występowania pogorszenia niewydolności serca w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z cukrzycą przyjmujący insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe

U tych pacjentów po zastosowaniu telmisartanu może wystąpić hipoglikemia, dlatego należy monitorować stężenie glukozy we krwi; może wystąpić konieczność modyfikacji dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Hiperkaliemia

Stosowanie produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię. U osób w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, cukrzycą oraz pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu i (lub) pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami, hiperkaliemia może prowadzić do zgonu.

Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Główne czynniki ryzyka hiperkaliemii, które należy wziąć pod uwagę, to:

- Cukrzyca, niewydolność nerek, wiek (> 70 lat)
- Jednoczesne stosowanie jednego lub kilku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Produkty lecznicze lub grupy produktów leczniczych, które mogą wywołać hiperkaliemię to substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprim.
- Współistniejące zaburzenia, w szczególności odwodnienie, ostra dekompenacja serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie stanu nerek (np. spowodowane zakażeniem), liza komórek (np. ostre niedokrwienie kończyn, rhabdomyoliza, rozległy uraz).

Należy dokładnie monitorować stężenie potasu w surowicy krwi u tych pacjentów (patrz punkt 4.5).

Sorbitol

Produkt leczniczy zawiera 337,28 mg sorbitolu w każdej tabletkie.

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Produkt leczniczy Twynsta nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI, ang. *hereditary fructose intolerance*).

Inne

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą naczyniowo – mózgową może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano interakcji pomiędzy dwoma składnikami tego preparatu złożonego.

Interakcje wspólne dla obu składników

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego.

Należy wziąć pod uwagę w przypadku jednoczesnego stosowania

Pozostałe leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie hipotensyjne telmisartanu/amłodypiny może być nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Produkty lecznicze o potencjalnym działaniu hipotensyjnym

Na podstawie właściwości farmakologicznych można oczekiwać, że następujące produkty lecznicze mogą nasilać działanie hipotensyjne wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym tego produktu leczniczego, np. baklofen, amifostyna, leki neuroleptyczne oraz przeciwdepresyjne. Ponadto niedociśnienie ortostatyczne może być nasilone przez alkohol.

Kortykosteroidy (podawanie ogólnoustrojowe)

Osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Interakcje związane z telmisartanem

Jednoczesne podawanie następujących preparatów nie jest zalecane

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu

Antagoniści receptora angiotensyny II, np. telmisartan, zmniejszają utratę potasu wywołaną przez leki moczopędne. Leki moczopędne oszczędzające potas, np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas, mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne stosowanie tych preparatów jest wskazane z powodu udokumentowanej hipokaliemii, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu oraz inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz antagonistów receptora angiotensyny II, w tym telmisartanu, obserwowano odwracalne zwiększenie stężeń litu w surowicy krwi oraz zwiększenie jego toksyczności. Jeśli takie skojarzenie leków jest konieczne, zaleca się dokładne monitorowanie stężenia litu w surowicy krwi.

Inne środki przeciwnadciśnieniowe mające wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system RAAS)

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwzapalnych, inhibitory COX-2 oraz niewybiórcze NLPZ) mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne podawanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz produktów leczniczych hamujących cyklooksygenazę może doprowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym nawet do ostrej niewydolności nerek, która jednak ma na ogół charakter odwracalny. Dlatego takie leczenie skojarzone należy prowadzić ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy pamiętać o kontrolowaniu czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a później okresowo.

Ramipryl

W jednym badaniu skojarzone stosowanie telmisartanu i ramiprylu prowadziło do 2,5-krotnego zwiększenia AUC_{0-24} oraz C_{max} ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

Jednoczesne stosowanie, które należy wziąć pod uwagę

Digoksyna

Obserwowano wzrost mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%) gdy podawano telmisartan jednocześnie z digoksyną. Podczas rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny w celu utrzymania w zakresie terapeutycznym.

Interakcje związane z amlodypiną

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Inhibitory CYP3A4

W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4, erytromycyny i diltiazemu u młodych pacjentów oraz pacjentów w podeszłym wieku, stężenie amlodypiny w osoczu krwi zwiększyło się odpowiednio o 22% i 50%. Jednakże znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Niewykluczone, że silne inhibitory CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir) mogą zwiększać stężenie amlodypiny w osoczu w jeszcze większym stopniu niż diltiazem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny z inhibitorami CYP3A4. Jednakże nie opisywano żadnych działań niepożądanych, które byłyby przypisywane tej interakcji.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas jak i po zakończeniu jednoczesnego stosowania amlodypiny z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny), należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Grejpfrut i sok grejpfrutowy

Jednoczesne podawanie 240 ml soku grejpfrutowego z pojedynczą doustną dawką 10 mg amlodypiny u 20 zdrowych ochotników nie wykazało znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne amlodypiny. Jednoczesne podawanie amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym nie jest jednak zalecane, ponieważ u niektórych pacjentów biodostępność amlodypiny może się zwiększać i powodować nasilenie działania hipotensyjnego.

Jednoczesne stosowanie, które należy wziąć pod uwagę

Takrolimus

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną, ale farmakokinetyczny mechanizm tej interakcji nie jest w pełni poznany. Aby uniknąć toksyczności takrolimusu, podawanie amlodypiny u pacjentów leczonych takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie potrzeby dostosowanie jego dawki.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji cyklosporyny i amlodypiny u zdrowych ochotników ani w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepie nerki, u których obserwowano zmienne wzrosty minimalnego stężenia cyklosporyny (średnia 0% - 40%). Należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepie nerki przyjmujących amlodypinę, oraz zmniejszenie dawki cyklosporyny w razie potrzeby.

Symwastatyna

Jednoczesne podawanie amlodypiny w różnych dawkach z symwastatyną w dawce 80 mg skutkowało wzrostem ekspozycji na symwastatynę o maksymalnie 77% w porównaniu z symwastatyną w monoterapii. Z tego względu dawkę symwastatyny u pacjentów przyjmujących amlodypinę należy ograniczyć do 20 mg na dobę.

Inne

Amlodypina była bezpiecznie stosowana z digoksyną, warfaryną, atorwastatyną, sildenafilem, lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy (koloidalny wodorotlenek glinu, wodorotlenek magnezu, symetykon), cymetydyną, antybiotykami oraz doustnymi lekami hipoglikemizującymi. Po jednoczesnym podaniu amlodypiny i sildenafilu każdy z tych leków niezależnie wywierał właściwe sobie działanie obniżające ciśnienie krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania telmisartanu/amlodypiny u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej telmisartanu/amlodypiny u zwierząt.

Telmisartan

Nie zaleca się przyjmowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Przyjmowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Badania telmisartanu na zwierzętach wykazały toksyczność dotyczącą rozmnażania (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo braku danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. U pacjentek planujących w ciążę należy zmienić lek na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II jest konieczna. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku.

Stwierdzono, że narażenie na antagonistę receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na antagonistów receptora angiotensyny II od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultradźwiękowe badanie czynności nerek i budowy czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Amlodypina

Dane uzyskane na podstawie ograniczonej liczby przypadków narażenia podczas ciąży nie wskazują, aby amlodypina lub inne leki z grupy antagonistów wapnia wywierały szkodliwy wpływ na płód. Jednakże istnieje ryzyko wydłużenia porodu.

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, zawiera się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan. Nie zaleca się stosowania telmisartanu/amlodypiny ze względu na brak danych dotyczących przyjmowania telmisartanu podczas karmienia piersią. Należy stosować alternatywne produkty lecznicze o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Płodność

Brak dostępnych danych z kontrolowanych badań klinicznych preparatu złożonego lub poszczególnych składników produktu.

Nie przeprowadzono oddzielnych badań toksycznego wpływu na reprodukcję skojarzonego stosowania telmisartanu i amlodypiny.

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano żadnego wpływu telmisartanu na płodność samców i samic.

Nie opisywano również żadnego wpływu amlodypiny na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

W badaniach przedklinicznych oraz *in vitro* dotyczących stosowania antagonistów wapnia stwierdzono odwracalne zmiany biochemiczne w główce plemników, co może utrudniać zapłodnienie. Nie stwierdzono znaczenia klinicznego powyższych obserwacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia podczas leczenia działań niepożądanych, takich jak omdlenia, senność, zawroty głowy lub zaburzenia równowagi (patrz punkt 4.8). W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych nie należy wykonywać potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane to zawroty głowy i obrzęk obwodowy. Ciężkie omdlenia mogą wystąpić rzadko (u mniej niż 1 na 1000 pacjentów).

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem pojedynczych składników (telmisartanu lub amlodypiny) są możliwymi działaniami niepożądanymi również dla produktu leczniczego Twynsta, nawet jeśli nie występowały w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo i tolerancję produktu leczniczego Twynsta oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem ponad 3500 pacjentów, z których ponad 2500 otrzymywało telmisartan w skojarzeniu z amlodypiną.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

W każdej podgrupie działania niepożądane uporządkowano zgodnie z malejącym nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Twynsta	Telmisartan	Amlodypina
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Niezbyt często		infekcje górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok, infekcje dróg moczowych, w tym zapalenie pęcherza	
Rzadko	zapalenie pęcherza	posocznica, w tym zakończona zgonem ¹	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niezbyt często		niedokrwistość	
Rzadko		małopłytkowość, eozynofilia	
Bardzo rzadko			leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			
Rzadko		nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne	
Bardzo rzadko			nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Niezbyt często		hiperkaliemia	
Rzadko		hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)	
Bardzo rzadko			hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne			
Niezbyt często			zmiany nastroju
Rzadko	depresja, niepokój,		stan splątania

	bezsenność		
--	------------	--	--

Zaburzenia układu nerwowego			
Często	zawroty głowy		
Niezbyt często	senność, migrena, ból głowy, parestezja		
Rzadko	omdlenia, neuropatia obwodowa, niedoczulica, zaburzenia odczuwania smaku, drżenie		
Bardzo rzadko			zespół pozapiramidowy
Zaburzenia oka			
Niezbyt często			upośledzenie widzenia
Rzadko		zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika			
Niezbyt często	zawroty głowy		szumy uszne
Zaburzenia serca			
Niezbyt często	bradykardia, kołatanie serca		
Rzadko		tachykardia	
Bardzo rzadko			zawał mięśnia sercowego, arytmia, częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe			
Niezbyt często	niedociśnienie, ortostatyczne niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie		
Bardzo rzadko			zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Niezbyt często	kaszel	duszność	duszność, zapalenie śluzówki nosa
Bardzo rzadko	śródmiąższowa choroba płuc ³		
Zaburzenia żołądka i jelit			
Niezbyt często	ból brzucha,	wzdęcia	zmiana rytmu

	biegunka, nudności		wypróżnień
Rzadko	wymioty, przerost dziąseł, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej	dyskomfort w jamie brzuszej	
Bardzo rzadko			zapalenie trzustki, zapalenie żołądka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			
Rzadko		nieprawidłowa czynność wątroby, zaburzenie czynności wątroby ²	
Bardzo rzadko			zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (zwykle związane z zastojem żółci)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			
Niezbyt często	świąd	nadmierne pocenie się	łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się
Rzadko	wyprysk, rumień, wysypka	obrzęk naczynioruchowy (zakończony zgonem), wysypka polekowa, toksyczna wysypka, pokrzywka	
Bardzo rzadko			obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa- Johnsona, nadwrażliwość na światło
Częstość nieznana			Zespół toksycznej nerkrolizy naskórka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			
Niezbyt często	bóle stawów, kurcze mięśni, (kurcze mięśni nóg), bóle mięśni		

Rzadko	ból pleców, bóle kończyn (ból nóg)	ból ścięgien (objawy podobne do zapalenia ścięgna)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Niezbyt często		zaburzenia czynności nerek w tym ostra niewydolność nerek	zaburzenia w oddawaniu moczu, częstomocz
Rzadko	oddawanie moczu w nocy		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Niezbyt często	zaburzenia erekcji		ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Często	obrzęk obwodowy		
Niezbyt często	osłabienie, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, obrzęk		ból
Rzadko	złe samopoczucie	objawy grypopodobne	
Badania diagnostyczne			
Niezbyt często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
Rzadko	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zmniejszenie stężenia hemoglobiny	

¹: działanie mogło być przypadkowe lub o obecnie nieznanym mechanizmie pochodzenia

²: większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby / zaburzeń czynności wątroby po wprowadzeniu produktu do obrotu związanych z telmisartanem występowała u Japończyków. Prawdopodobieństwo występowania tych działań niepożądanych jest większe u Japończyków.

³: po wprowadzeniu telmisartanu do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (głównie śródmiąższowego zapalenia płuc oraz eozynofilowego zapalenia płuc)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedmiotowe i podmiotowe będą prawdopodobnie zgodne z nasilonym działaniem farmakologicznym. Oczekuje się, że najbardziej widocznymi objawami przedawkowania telmisartanu będą niedociśnienie tętnicze oraz tachykardia; zgłaszano również występowanie bradykardii, zawrotów głowy, zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz ostrej niewydolności nerek. Przedawkowanie amlodypiny może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i prawdopodobnie częstoskurcz odruchowy. Opisywano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie układowe łącznie ze wstrząsem zakończonym zgonem.

Leczenie

Pacjentów należy dokładnie monitorować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Leczenie zależy od czasu, jaki upłynął od przedawkowania oraz od nasilenia objawów. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i/lub płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania zarówno telmisartanu i amlodypiny może być użyteczny węgiel aktywowany.

Należy często monitorować poziom elektrolitów oraz kreatyniny w surowicy krwi. W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy niezwłocznie umieścić pacjenta w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami oraz natychmiast podać elektrolity i uzupełnić płyny. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące. Dożylnie podanie glukonianu sodu może być korzystne w celu zniesienia skutków blokady kanałów wapniowych. Telmisartan i amlodypina nie są usuwane przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II oraz antagonistów wapnia; Kod ATC: C09DB04.

Produkt leczniczy Twynsta łączy dwie substancje czynne o działaniu przeciwnadciśnieniowym i komplementarnych mechanizmach działania w celu kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem samoistnym: antagonistę receptora angiotensyny II, telmisartan oraz pochodną dipirydynową z grupy leków blokujących kanały wapniowe, amlodypinę.

Połączenie obu substancji czynnych powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, prowadzące do obniżenia ciśnienia tętniczego w większym stopniu niż każdy z tych składników oddzielnie.

Stosowanie produktu leczniczego Twynsta raz na dobę powoduje skuteczne i konsekwentne obniżenie ciśnienia tętniczego w całym 24-godzinny okresie stosowania leku.

Telmisartan

Telmisartan jest aktywnym po podaniu doustnym swoistym antagonistą receptora (AT_1) angiotensyny II. Dzięki wysokiemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT_1 receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT_1 . Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT_1 . To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT_2 oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nieznane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godziny i można je stwierdzić w dalszym ciągu po 48 godzinach.

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne występuje stopniowo w ciągu 3 godzin. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego wykazały, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia preparatu, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następczej dawki preparatu. Potwierdzają to wyniki badań kontrolowanych placebo, w których stosunek wartości minimalnego do maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego w ciągu doby stale wynosił powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg. W przypadku ciśnienia skurczowego istnieje wyraźna zależność czasu powrotu do wartości prawidłowych od dawki leku. W przypadku ciśnienia rozkurczowego dane są sprzeczne.

Telmisartan podany chorym z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe krwi, nie wpływając na częstość akcji serca. Udział działania moczopędnego i zwiększającego wydalanie sodu z moczem w działaniu hipotensyjnym nie został dotychczas określony. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna z produktami leczniczymi z innych klas leków przeciwnadciśnieniowych (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazdem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem, ciśnienie tętnicze powraca stopniowo, w ciągu kilku dni, do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, bez zjawiska odbicia.

W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, częstość występowania suchego kaszlu u pacjentów leczonych telmisartanem była znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Amlodypina

Amlodypina jest pochodną dihydropirydyny, inhibitorem napływu jonów wapnia do komórek (hamuje napływ jonów przez wolny kanał wapniowy, antagonistą jonów wapnia), hamuje przezłonowy napływ jonów wapniowych do wnętrza komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny polega na bezpośrednim działaniu rozkurczowym na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, prowadząc do zmniejszenia oporu naczyń obwodowych oraz zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Dane eksperymentalne wskazują, że amlodypina wiąże się zarówno z miejscami wiązania dla dihydropirydyny oraz innych niż dihydropirydyna. Amlodypina jest selektywna względem naczyń; silniej oddziałuje na komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych niż komórki mięśnia sercowego.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej), utrzymujące się przez 24 godziny. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z nadciśnieniem i prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny powodowały obniżenie oporności naczyń krwionośnych w nerkach i zwiększenie współczynnika filtracji kłębuszkowej oraz skuteczny przepływ osocza przez nerki, bez zmian frakcji filtracyjnej lub białkomoczu.

Nie stwierdzono, by amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne efekty metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypina nadaje się do stosowania u chorych z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne i kontrolowane próby kliniczne wykonywane w oparciu o tolerancję wysiłku u pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV według NYHA) wykazały, że amlodypina nie powodowała pogorszenia stanu pacjentów mierzonego za pomocą tolerancji wysiłku, frakcji wyrzutowej lewej komory i objawów klinicznych.

Badanie kontrolowane placebo (PRAISE), zaprojektowane w celu oceny pacjentów z niewydolnością serca (klasa III-IV według NYHA) otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory konwertazy angiotensyny, wykazało, że amlodypina nie powodowała zwiększenia ryzyka zgonu ani połączonego ryzyka zgonu i powikłań związanych z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2), stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca (NYHA III i IV) bez objawów klinicznych lub cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów ACE, glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych ani na śmiertelność ogólną. W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc pomimo braku znaczących różnic w przebiegu niewydolności serca w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Telmisartan/Amlodypina

W 8-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu czynnikowym kontrolowanym placebo, w grupach równoległych u 1461 pacjentów z nadciśnieniem od łagodnego

do ciężkiego (średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 95 i ≤ 119 mmHg), leczenie każdą kombinacją dawki produktu leczniczego Twynsta powodowało znacząco większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego oraz wyższy odsetek kontroli ciśnienia w porównaniu do monoterapii każdym z leków.

Produkt leczniczy Twynsta wykazywał zależne od dawki obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego w zakresie dawek terapeutycznych, wynoszące -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) oraz -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego < 90 mmHg osiągnięto odpowiednio u 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% pacjentów. Wartości skorygowano o wartość początkową oraz kraj.

Większość działania przeciwnadciśnieniowego osiągnano w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia. W podgrupie 1050 pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (DBP ≥ 100 mmHg), zadowalającą odpowiedź na monoterapię telmisartanem lub amlodypiną osiągnięto u 32,7 – 51,8% pacjentów. Obserwowane średnie zmiany skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego zawierającego amlodypinę 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg przy dawce 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg przy dawce 80 mg/5 mg) były porównywalne lub większe niż po dawce amlodypiny 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) i związane z niższym odsetkiem obręzków (1,4% przy dawce 40 mg/5 mg; 0,5% przy dawce 80 mg/5 mg; 17,6% przy dawce amlodypiny 10 mg).

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego (ABPM) przeprowadzone w podgrupie 562 pacjentów potwierdziły wyniki obserwowane w przypadku zmniejszenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w ciągu całego 24-godzinnego okresu dawkowania.

W kolejnym wielośrodkowym, randomizowanym podwójnie ślepych badaniu z aktywną kontrolą w grupach równoległych, łącznie 1097 pacjentów z nadciśnieniem od łagodnego do ciężkiego, u których kontrola ciśnienia nie była wystarczająca po podaniu amlodypiny 5 mg otrzymało produkt leczniczy Twynsta (40 mg/5 mg lub 80 mg/5 mg) lub tylko amlodypinę (5 mg lub 10 mg). Po 8 tygodniach leczenia, każda z kombinacji była statystycznie znacząco lepsza zarówno od monoterapii amlodypiną w obniżaniu skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg przy dawce 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg w porównaniu do -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg przy dawce amlodypiny 5 mg lub 10 mg) oraz uzyskano wyższy odsetek kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu do monoterapii (56,7%, 63,8% przy dawce 40 mg/5 mg oraz 80 mg/5 mg w porównaniu do 42%, 56,7% przy dawce amlodypiny 5 mg i 10 mg). Odsetek obręzków był znacząco niższy po dawce 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg w porównaniu do amlodypiny 10 mg (odpowiednio 4,4% w porównaniu do 24,9%).

W innym wielośrodkowym, randomizowanym podwójnie ślepych badaniu z aktywną kontrolą w grupach równoległych, łącznie 947 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do ciężkiego, u których kontrola ciśnienia nie była wystarczająca po podaniu amlodypiny 10 mg otrzymało produkt leczniczy Twynsta (40 mg/10 mg lub 80 mg/10 mg) lub tylko amlodypinę 10 mg. Po 8 tygodniach leczenia, każda z kombinacji była statystycznie znacząco lepsza od monoterapii amlodypiną w obniżaniu skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg przy dawce 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg w porównaniu do -7,4/-6,5 mmHg przy dawce amlodypiny 10 mg) oraz uzyskano wyższy odsetek normalizacji rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu do monoterapii (63,7%, 66,5% przy dawce 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg w porównaniu do 51,1% przy dawce amlodypiny 10 mg).

W dwóch analogicznych otwartych powtórnych badaniach długoterminowych, przeprowadzonych w ciągu kolejnych 6 miesięcy, działanie produktu leczniczego Twynsta utrzymywało się w okresie badania. Ponadto wykazano, że u niektórych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą produktu leczniczego Twynsta 40 mg/10 mg, osiągnięto dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego poprzez zwiększenie dawki Twynsta do 80 mg/10 mg.

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego Twynsta w programie badań klinicznych była niska; działania niepożądane obserwowano zaledwie u 12,7% leczonych pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były obrzęk i zawroty głowy, patrz

także punkt 4.8. Działania niepożądane były zgodne z oczekiwanymi na podstawie profili bezpieczeństwa poszczególnych składników, tj. telmisartanu i amlodypiny. Nie obserwowano żadnych nowych lub ciężkich działań niepożądanych. Epizody związane z obrzękiem (obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony oraz obrzęk) występowały rzadziej u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Twynsta w porównaniu do pacjentów otrzymujących amlodypinę 10 mg. W badaniu czynnikowym odsetek obrzęków wynosił 1,3% dla dawki Twynsta 40 mg/5 mg oraz 80 mg/5 mg, 8,8% dla dawki Twynsta 40 mg/10 mg oraz 80 mg/10 mg oraz 18,4% dla amlodypiny 10 mg. U pacjentów, u których nie uzyskano kontroli po amlodypinie 5 mg, odsetek obrzęków wynosił 4,4% dla dawki 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg oraz 24,9% dla amlodypiny 10 mg.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Twynsta było podobne bez względu na wiek i płeć oraz było podobne u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy.

Produkt leczniczy Twynsta nie był badany u pacjentów bez nadciśnienia. Telmisartan był badany w dużym badaniu z udziałem 25620 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (ONTARGET). Amlodypina była badana u pacjentów z przewlekłą, stabilną dusznicą, dusznicą naczynioskurczową oraz chorobą wieńcową udokumentowaną badaniem angiograficznym.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Twynsta we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne preparatu złożonego

Szybkość i stopień wchłaniania produktu leczniczego Twynsta są równoważne dla biodostępności telmisartanu i amlodypiny podawanych w oddzielnych tabletkach.

Wchłanianie

Telmisartan jest szybko, lecz w różnym stopniu wchłaniany z przewodu pokarmowego. Średnia wartość biodostępności bezwzględnej telmisartanu wynosi około 50%. Jeżeli telmisartan jest przyjmowany z pokarmem to zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu ($AUC_{0-\infty}$) wynosi w przybliżeniu od 6% (dla dawki 40 mg) do 19% (dla dawki 160 mg). Przez pierwsze 3 godziny od przyjęcia preparatu stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo, czy z pokarmem.

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna jest szacowana na 64-80%. Jedzenie nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja

Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 99,5%), szczególnie z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteiną. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) wynosi około 500 l.

Objętość dystrybucji amlodypiny wynosi około 21 l/kg. Badania in vitro wykazały, że około 97,5% krążącej amlodypiny u pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany w procesie sprzęgania do pochodnych glukuronidowych związków macierzystych. Nie wykazano aktywności farmakologicznej tych związków.

Amlodypina jest intensywnie (w około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów.

Eliminacja

Farmakokinetykę eliminacji telmisartanu opisuje krzywa wykładnicza, z okresem półtrwania w fazie eliminacji > 20 godzin. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz w mniejszym stopniu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się nieproporcjonalnie do dawki. Nie wykazano, aby telmisartan stosowany w zalecanych dawkach ulegał kumulacji mającej znaczenie kliniczne. Stężenia w osoczu były większe u kobiet niż u mężczyzn, zjawisko to nie miało istotnego wpływu na skuteczność.

Po podaniu doustnym (i dożylnym) telmisartan jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmięnionej z kałem. Całkowite wydalanie z moczem wynosi <1% podanej dawki. Całkowity klirens osoczowy (Cl_{tot}) jest duży (około 1000 ml/min) w porównaniu z przepływem wątrobowym krwi (około 1500 ml/min).

Eliminacja amlodypiny z osocza jest dwufazowa; okres półtrwania w fazie końcowej wynosi w przybliżeniu 30 do 50 godzin w przypadku dawkowania raz na dobę. Stan stacjonarny stężenia w osoczu uzyskuje się po 7-8 dniach ciągłego dawkowania. Z moczem wydalone jest 10% amlodypiny oraz 60% metabolitów amlodypiny.

Liniowość lub nieliniowość

Niewielkie zmniejszenie wartości AUC dla telmisartanu nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Brak jest liniowej zależności między dawkami, a stężeniem w osoczu krwi. C_{max} i w mniejszym stopniu AUC zwiększają się nieproporcjonalnie po dawkach większych niż 40 mg.

Właściwości farmakokinetyczne amlodypiny mają charakter liniowy.

Dzieci i młodzież (<= 18 lat)

Brak danych farmakokinetycznych dla populacji pacjentów pediatrycznych.

Płeć

Obserwowano różnice w stężeniu telmisartanu w osoczu, przy czym u kobiet stężenie maksymalne (C_{max}) oraz pole pod krzywą stężenia w czasie (AUC) były, odpowiednio, około 3- i 2-krotnie większe niż u mężczyzn.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się u pacjentów młodych oraz w podeszłym wieku. Szczytowe stężenie amlodypiny w osoczu jest osiągnięte równie szybko niezależnie od wieku pacjenta. U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano tendencję do obniżania się klirensu amlodypiny, co powodowało zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania.

Zaburzeniaczynności nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej oraz z ciężką niewydolnością nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia telmisartanu w osoczu. Natomiast u chorych z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie obserwowano zmniejszone stężenia w osoczu. U pacjentów z niewydolnością nerek telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty poprzez dializę. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się u chorych z zaburzoną czynnością nerek. Niewydolność nerek nie wpływa w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby wykazały zwiększenie biodostępności bezwzględnej prawie do 100%. Okres półtrwania telmisartanu w fazie eliminacji nie zmienia się u chorych z zaburzoną czynnością wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby obserwuje się niższy klirens amlodypiny, co skutkuje wzrostem AUC o około 40-60%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ponieważ profile toksyczności telmisartanu i amlodypiny w badaniach przedklinicznych nie nakładały się na siebie, nasilenie toksyczności dla kombinacji obu leków jest mało prawdopodobne. Zostało to potwierdzone w badaniu toksyczności podprzewlekłej (13 tygodni) na szczurach, w którym badano dawki telmisartanu i amlodypiny na poziomie 3,2/0,8, 10/2,5 oraz 40/10 mg/kg.

Dane przedkliniczne, dostępne dla składników tego preparatu złożonego przedstawiono poniżej.

Telmisartan

W badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ekspozycja odpowiadająca dawkom terapeutycznym powodowała zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu) i zmiany w hemodynamicznej czynności nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), jak również zwiększenie stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U psów stwierdzono poszerzenie z zanikiem kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia, zmiany zapalne). Tym, wynikającym z działania farmakologicznego działaniem niepożądanym, znanym z przedklinicznych badań zarówno inhibitorów konwertazy angiotensyny jak i antagonistów receptora angiotensyny II, zapobiegano przez doustne uzupełnienie soli.

U obu gatunków zwierząt obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i przerost/rozrost aparatu przykłębuszkowego nerek. Nie wydaje się, aby powyższe zmiany, typowe dla inhibitorów konwertazy angiotensyny i innych antagonistów receptora angiotensyny II, miały znaczenie kliniczne.

Nie obserwowano żadnych wyraźnych dowodów na działanie teratogenne, jednakże po podaniu dawek toksycznych telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodków, w postaci mniejszej masy ciała oraz opóźnionego otwierania oczu.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego oraz znaczącego efektu klastogennego. W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

Amlodypina

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej na szczurach po podaniu wysokich dawek obserwowano opóźniony poród, trudny poród oraz obniżoną przeżywalność płodów i potomstwa. Nie obserwowano wpływu maleinianu amlodypiny podawanej doustnie na płodność szczurów (samce przez 64 dni, samice przez 14 dni przed parzeniem) w dawkach do 10 mg/kg/dobę amlodypiny (około 10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (maximum recommended human dose) wynoszącej 10 mg/dobę w przeliczeniu na mg/m²).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna
Błękit brylantowy FCF (E133)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana
Meglumina
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K25

Skrobia żelowana (otrzymywana ze skrobi kukurydzianej)
Sodu wodorotlenek
Sorbitol (E420)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Niniejszy produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków temperatury podczas przechowywania.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed przyjęciem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al) w tekturowym pudełku zawierającym 14, 28, 56, 98 tabletek, lub blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al) w tekturowym pudełku zawierającym 30 x 1, 90 x 1 tabletek oraz opakowania zbiorcze zawierające 360 tabletek (4 opakowania po 90 x 1).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 października 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 sierpnia 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-59320 Ennigerloh
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBORTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO - 40 mg/5 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 40 mg telmisartanu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sorbitol (E420).
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
30 x 1 tabletkę
56 tabletek
90 x 1 tabletkę
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do użytku doustnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Twynsta 40 mg/5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]
SN: {numer} [numer seryjny]
NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE POŚREDNIE W OPAKOWNIACH MULTIPACK ZAWIERAJĄCYCH 360
(4 OPAKOWANIA PO 90 x 1 TABLETKA) - BEZ BLUE BOX - 40 mg/5 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 40 mg telmisartanu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sorbitol (E420).
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 tabletek
Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do użytku doustnego

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/648/007 (360 (4 x 90 x 1) tabletek)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Twynsta 40 mg/5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]

SN: {numer} [numer seryjny]

NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE MULTIPACK ZAWIERAJĄCE 360 (4 OPAKOWANIA PO 90 x 1 TABLETKA) – OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE BLUE BOX - 40 mg/5 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Twynsta 40 mg/5 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sorbitol (E420).
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowane zbiorcze, zawierające 4 opakowania, każde zawiera 90 x 1 tabletki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do użytku doustnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/648/007 (360 (4 x 90 x 1) tabletki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Twynsta 40 mg/5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]

SN: {numer} [numer seryjny]

NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister zawierający 7 tabletek - 40 mg/5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Twynsta 40 mg/5 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister podzielny na dawki pojedyncze zawierający 10 tabletek - 40 mg/5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Twynsta 40 mg/5 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO - 40 mg/10 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 40 mg telmisartanu i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sorbitol (E420).
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
30 x 1 tabletkę
56 tabletek
90 x 1 tabletkę
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do użytku doustnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Twynsta 40 mg/10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]
SN: {numer} [numer seryjny]
NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**OPAKOWANIE POŚREDNIE W OPAKOWANIACH MULTIPACK ZAWIERAJĄCYCH 360
(4 OPAKOWANIA PO 90 x 1 TABLETKA) - BEZ BLUE BOX - 40 mg/10 mg**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Twynsta 40 mg/10 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 40 mg telmisartanu i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sorbitol (E420).
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 tabletek
Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do użytku doustnego

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/648/014 (360 (4 x 90 x 1) tabletki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Twynsta 40 mg/10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]

SN: {numer} [numer seryjny]

NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE MULTIPACK ZAWIERAJĄCE 360 (4 OPAKOWANIA PO 90 x 1 TABLETKA) – OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE BLUE BOX - 40 mg/10 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Twynsta 40 mg/10 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 40 mg telmisartanu i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sorbitol (E420).
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze, zawierające 4 opakowania, każde zawiera 90 x 1 tabletką

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do użytku doustnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/648/014 (360 (4 x 90 x 1) tabletki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Twynsta 40 mg/10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]

SN: {numer} [numer seryjny]

NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister zawierający 7 tabletek - 40 mg/10 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Twynsta 40 mg/10 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister podzielny na dawki pojedyncze zawierający 10 tabletek - 40 mg/10 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Twynsta 40 mg/10 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO- 80 mg/5 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 80 mg telmisartanu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sorbitol (E420).
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
30 x 1 tabletką
56 tabletek
90 x 1 tabletką
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania doustnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Twynsta 80 mg/5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]
SN: {numer} [numer seryjny]
NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE POŚREDNIE MULTIPACK W OPAKOWANIACH ZAWIERAJĄCYCH 360
(4 OPAKOWANIA PO 90 x 1 TABLETKA) - BEZ BLUE BOX - 80 mg/5 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 80 mg telmisartanu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sorbitol (E420).
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 tabletek
Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedwany osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do użytku doustnego

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/648/021 (360 (4 x 90 x 1) tabletki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Twynsta 80 mg/5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]
SN: {numer} [numer seryjny]
NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE MULTIPACK ZAWIERAJĄCE 360 (4 OPAKOWANIA PO 90 x 1 TABLETKA) –ZAWIERAJĄCE BLUE BOX - 80 mg/5 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Twynsta 80 mg/5 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 80 mg telmisartanu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sorbitol (E420).
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowane zbiorcze, zawierające 4 opakowania, każde zawiera 90 x 1 tabletką

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do użytku doustnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/648/021 (360 (4 x 90 x 1) tabletki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Twynsta 80 mg/5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]

SN: {numer} [numer seryjny]

NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister zawierający 7 tabletek - 80 mg/5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Twynsta 80 mg/5 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister podzielny na dawki pojedyncze zawierający 10 tabletek - 80 mg/5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Twynsta 80 mg/5 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO - 80 mg/10 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 80 mg telmisartanu i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sorbitol (E420).
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
30 x 1 tabletkę
56 tabletek
90 x 1 tabletkę
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania doustnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Twynsta 80 mg/10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]
SN: {numer} [numer seryjny]
NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**OPAKOWANIE POŚREDNIE W OPAKOWANIACH MULTIPACK ZAWIERAJĄCYCH 360
(4 OPAKOWANIA PO 90 x 1 TABLETKA) - BEZ BLUE BOX - 80 mg/10 mg**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Twynsta 80 mg/10 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 80 mg telmisartanu i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sorbitol (E420).
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 tabletek
Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do użytku doustnego

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/648/028 (360 (4 x 90 x 1) tabletki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Twynsta 80 mg/10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]

SN: {numer} [numer seryjny]

NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE MULTIPACK ZAWIERAJĄCE 360 (4 OPAKOWANIA PO 90 x 1 TABLETKA) – ZAWIERAJĄCE BLUE BOX - 80 mg/10 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Twynsta 80 mg/10 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 80 mg telmisartanu i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sorbitol (E420).
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowane zbiorcze, zawierające 4 opakowania, każde zawiera 90 x 1 tabletką

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do użytku doustnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/648/028 (360 (4 x 90 x 1) tabletek)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Twynsta 80 mg/10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]

SN: {numer} [numer seryjny]

NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister zawierający 7 tabletek - 80 mg/10 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Twynsta 80 mg/10 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister podzielny na dawki pojedyncze zawierający 10 tabletek - 80 mg/10 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Twynsta 80 mg/10 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika
Twynsta 40 mg/5 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Twynsta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Twynsta
3. Jak przyjmować lek Twynsta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Twynsta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Twynsta i w jakim celu się go stosuje

Lek Twynsta zawiera dwie substancje czynne – telmisartan i amlodypinę. Obydwie substancje działają poprzez obniżanie ciśnienia tętniczego.

- Telmisartan należy do grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Angiotensyna II to wytwarzana w organizmie substancja, która powoduje obkurczanie się naczyń krwionośnych, a przez to zwiększenie ciśnienia tętniczego. Działanie telmisartanu polega na hamowaniu działania angiotensyny II.

- Amlodypina należy do grupy antagonistów wapnia. Amlodypina zapobiega przenikaniu wapnia do ścian naczyń krwionośnych, co zapobiega zwężaniu się naczyń krwionośnych.

Oznacza to, że obie te substancje czynne zapobiegają zwężaniu się naczyń krwionośnych. Tym samym lek ten powoduje rozkurcz naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego.

Lek Twynsta jest stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego

- u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą samej amlodypiny.

- u dorosłych pacjentów przyjmujących telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach oraz którzy dla wygody chcą przyjmować te same dawki w jednej tabletkie.

Nieleczone nadciśnienie tętnicze może prowadzić do uszkodzenia naczyń krwionośnych w kilku narządach, co powoduje ryzyko ciężkich zaburzeń, takich jak zawał serca, niewydolność serca lub nerek, udar lub ślepota. Na ogół nie ma żadnych objawów nadciśnienia tętniczego przed wystąpieniem uszkodzenia narządów. Z tego względu istotne są regularne pomiary ciśnienia tętniczego, które potwierdzą, czy jego wartości są prawidłowe.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Twynsta

Kiedy nie przyjmować leku Twynsta

- jeśli pacjent ma uczulenie na telmisartan lub amlodypinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta stwierdzono alergię na inne leki z grupy pochodnych dihydropirydyny (typ antagonistów wapnia);

- po 3 miesiącu ciąży. (Należy również unikać stosowania leku Twynsta we wcześniejszym okresie ciąży, patrz punkt Cięża); jeśli u pacjenta występują ciężkie choroby wątroby lub niedrożność przewodów żółciowych (zaburzenia odpływu żółci z wątroby lub pęcherzyka żółciowego);
- jeśli u pacjenta występuje mała pojemność minutowa serca z powodu ciężkiej choroby serca;
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

Jeżeli u pacjenta występuje którakolwiek z powyższych sytuacji, należy porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem leku Twynsta.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Twynsta należy skonsultować się z lekarzem jeśli u pacjenta występuje lub występowało którekolwiek z poniższych zaburzeń lub chorób:

- choroba nerek lub stan po przeszczepieniu nerki;
- zwężenie naczyń krwionośnych jednej lub obydwu nerek (zwężenie tętnic nerkowych);
- choroba wątroby;
- choroba serca;
- zwiększone stężenie aldosteronu (które prowadzi do zatrzymywania wody i soli w organizmie, łącznie z zaburzeniami stężenia różnych elektrolitów we krwi);
- niskie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie), które występuje zwłaszcza u osób odwodnionych (z nadmierną utratą wody z organizmu) lub z niedoborem soli w wyniku przyjmowania leków moczopędnych, diety z ograniczeniem soli, biegunki lub wymiotów;
- zwiększenie stężenia potasu we krwi;
- cukrzyca;
- zwężenie aorty;
- ból w klatce piersiowej związany z sercem, również w spoczynku lub po minimalnym wysiłku (niestabilna dusznica bolesna);
- zawał mięśnia serca w ciągu ostatnich czterech tygodni.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Twynsta należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.
 Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu. Patrz także „Kiedy nie przyjmować leku Twynsta”.
- jeśli pacjent przyjmuje digoksynę, lek stosowany w leczeniu niewydolności serca.

W przypadku planowanej operacji lub znieczulenia należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Twynsta.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Twynsta u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Twynsta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lekarz może zmienić dawkowanie tych leków lub przedsięwziąć inne środki ostrożności. W niektórych przypadkach może być konieczne odstawienie któregoś z tych leków. Dotyczy to w szczególności leków wymienionych poniżej, gdy są przyjmowane jednocześnie z lekiem Twynsta:

- leki zawierające lit, stosowane w leczeniu niektórych postaci depresji;
- leki, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi, takie jak substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas;
- antagoniści receptora angiotensyny II;
- inhibitory ACE lub aliskiren (patrz także pod nagłówkiem „Kiedy nie przyjmować leku Twynsta” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. kwas acetylosalicylowy lub ibuprofen), heparyna, leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna lub takrolimus) oraz antybiotyki trimetoprim;
- ryfampicyna, erytromycyna, klarytromycyna (antybiotyki);
- leki zawierające wyciąg z dziurawca;
- leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV/AIDS (np. rytonawir) lub w leczeniu zakażeń grzybiczych (np. ketokonazol);
- diltiazem (lek nasercowy);
- symwastatyna stosowana w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu;
- digoksyna.

Tak jak w wypadku innych leków obniżających ciśnienie tętnicze, działanie leku Twynsta może zostać zmniejszone podczas jednoczesnego przyjmowania NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych, np. kwasu acetylosalicylowego lub ibuprofenu) lub kortykosteroidów.

Lek Twynsta może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze innych leków przeciwnadciśnieniowych lub leków o potencjale obniżania ciśnienia tętniczego (np. baklofen, amifostyna, neuroleptyki oraz leki przeciwdepresyjne).

Stosowanie leku Twynsta z jedzeniem i piciem

Działanie hipotensyjne może być nasilone przez alkohol. Może to być odczuwalne jako zawroty głowy podczas wstawania.

Podczas przyjmowania leku Twynsta nie należy pić soku grejpfrutowego ani jeść grejpfrutów, ponieważ grejpfrut i sok grejpfrutowy mogą prowadzić u niektórych pacjentów do zwiększenia stężenia substancji czynnej amlodypiny we krwi i nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze leku Twynsta.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Należy poinformować lekarza jeśli pacjentka przypuszcza że jest w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko. Lekarz zazwyczaj zaleci przerwanie stosowania leku Twynsta przed planowaną ciążą lub natychmiast po potwierdzeniu ciąży oraz zaleci przyjmowanie innego leku zamiast leku Twynsta. Nie zaleca się stosowania leku Twynsta we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku.

Karmienie piersią

Wykazano, że małe ilości amlodypiny przenikają do mleka ludzkiego. Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Nie zaleca się stosowania leku Twynsta podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Lekarz może zalecić stosowanie innego leku.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia mogą występować działania niepożądane, takie jak omdlenia, senność, zawroty głowy lub uczucie wirowania. Jeśli wystąpią takie działania niepożądane nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Twynsta zawiera sorbitol

Lek zawiera 168,64 mg sorbitolu w każdej tabletkie.

3. Jak przyjmować lek Twynsta

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkę na dobę. Należy starać się przyjmować tabletkę codziennie o tej samej porze.

Tabletkę leku Twynsta należy wyjąć z blistra wyłącznie bezpośrednio przed zażyciem.

Lek Twynsta można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. Tabletki należy połykać popijając niewielką ilością wody lub innego napoju bezalkoholowego.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby, zazwyczaj stosowana dawka nie może być większa niż jedna tabletkę o mocy 40 mg/5 mg lub jedna tabletkę o mocy 40 mg/10 mg na dobę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Twynsta

W przypadku zażycia zbyt dużej liczby tabletek należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub zgłosić się do oddziału pomocy doraźnej najbliższego szpitala. Może wystąpić niskie ciśnienie tętnicze oraz szybka czynność serca. Zgłaszano również wolną czynność serca, zawroty głowy, pogorszenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek, znaczne oraz długotrwałe niedociśnienie tętnicze, w tym wstrząs oraz zgon.

Pominięcie przyjęcia leku Twynsta

W przypadku pominięcia dawki leku należy ją jak najszybciej przyjąć i kontynuować przyjmowanie leku zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku pominięcia tabletki jednego dnia, należy przyjąć zwykłą dawkę kolejnego dnia. **Nie należy** stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych dawek.

Przerwanie przyjmowania leku Twynsta

Ważne jest, aby lek Twynsta przyjmować codziennie, dopóki lekarz nie zaleci inaczej. W przypadku wrażenia, że działanie leku Twynsta jest za mocne lub za słabe, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagają natychmiastowej pomocy medycznej:

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Posocznica (często nazywana zatruciem krwi, będąca zakażeniem całego organizmu, z wysoką gorączką i bardzo złym samopoczuciem), nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy).

Powyższe działania niepożądane występują rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów), ale są niezwykle ciężkie, w takim przypadku należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli powyższe objawy nie są leczone, mogą zakończyć się zgonem. Zwiększoną częstość występowania posocznicy obserwowano u osób przyjmujących telmisartan w monoterapii, nie można jej jednak wykluczyć w przypadku terapii lekiem Twynsta.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów):

Zawroty głowy, obrzęk okolicy kostek

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

Senność, migrena, ból głowy, mrowienie lub drętwienie rąk lub stóp, uczucie wirowania, wolna czynność serca, kołatanie serca (świadomość bicia serca), niskie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie), zawroty głowy podczas wstawania (niedociśnienie ortostatyczne), nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), kaszel, ból żołądka (ból brzucha), biegunka, nudności, świąd, bóle stawów, kurcze mięśni, bóle mięśni, zaburzenia erekcji, osłabienie, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, obrzmienie (obrzęk), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów):

Zakażenia pęcherza moczowego, uczucie smutku (depresja), niepokój, bezsenność, omdlenia, uszkodzenie nerwów w rękach lub stopach, zmniejszona wrażliwość zmysłu dotyku, zaburzenia smaku, drżenie, wymioty, powiększenie dziąseł, dolegliwości w obrębie jamy brzusznej, suchość błon śluzowych jamy ustnej, wyprysk (zaburzenie skóry), zaczerwienienie skóry, wysypka, ból pleców, ból nóg, oddawanie moczu w nocy, złe samopoczucie, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów):

Postępujące bliznowacenie tkanki płuc (śródmiąższowa choroba płuc [głównie śródmiąższowe zapalenie płuc i eozynofilowe zapalenie płuc]).

Następujące działania niepożądane obserwowano w przypadku leczenia telmisartanem lub amlodypiną; działania te mogą również wystąpić po zastosowaniu leku Twynsta:

Telmisartan

U pacjentów przyjmujących sam telmisartan zgłaszano występowanie następujących dodatkowych działań niepożądanych:

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

Zakażenia dróg moczowych, zakażenia górnych dróg oddechowych (np. ból gardła, zapalenie zatok, przeziębienie), niedobór krwinek czerwonych (niedokrwistość), duże stężenie potasu we krwi, duszności, wzdęcia, zwiększona potliwość, uszkodzenie nerek, w tym nagłe zahamowanie czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów):

Zwiększenie liczby krwinek białych pewnego typu (eozynofilia), mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), reakcja alergiczna (np. wysypka, świąd, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, obrzęk twarzy lub niskie ciśnienie tętnicze), małe stężenia cukru we krwi (u pacjentów z cukrzycą), zaburzenia widzenia, szybka czynność serca, niżyty żołądka, nieprawidłowa czynność wątroby, pokrzywka, wysypka polekowa, zapalenie ścięgien, choroba grypopodobna (np. ból mięśni, ogólnie złe samopoczucie), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (białka krwi), zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby / zaburzeń czynności wątroby po wprowadzeniu do obrotu telmisartanu występowała u Japończyków. Prawdopodobieństwo występowania tego działania niepożądanego jest większe u Japończyków.

Amlodypina

U pacjentów przyjmujących samą amlodypinę zgłaszano występowanie następujących dodatkowych działań niepożądanych:

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

Zmiany nastroju, zaburzenia widzenia, dzwonienie w uszach, duszność, kichanie/katar, zmiana częstości oddawania stolca, wypadanie włosów, nietypowe siniaki i krwawienia (uszkodzenie płytek krwi), odbarwienie skóry, zwiększone pocenie się, trudności w oddawaniu moczu, zwiększona częstotliwość oddawania moczu zwłaszcza w nocy, powiększenie piersi u mężczyzn, ból, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów):

Stan splątania.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów):

Zmniejszona liczba krwinek białych (leukopenia), mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), reakcja alergiczna (np. wysypka, świąd, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, obrzęk twarzy lub niskie ciśnienie tętnicze), nadmierne stężenie cukru we krwi, niekontrolowane drgania lub kurcze mięśni, zawał serca, zaburzenia rytmu serca, zapalenie naczyń krwionośnych, zapalenie trzustki, zapalenie śluzówki żołądka (zapalenie żołądka), zapalenie wątroby, zażółcenie skóry (żółtaczką), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych z żółtaczką, nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy), ciężkie reakcje skórne, pokrzywka, ciężkie reakcje alergiczne z powstawaniem pęcherzy na skórze i błonach śluzowych (złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona), zwiększona wrażliwość skóry na słońce.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Ciężkie reakcje alergiczne z powstawaniem pęcherzy na skórze i błonach śluzowych (toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka).

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Twynsta

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub blistrze po: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek nie wymaga szczególnych warunków temperatury podczas przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Tabletkę leku Twynsta należy wyjąć z blistra wyłącznie bezpośrednio przed zażyciem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Twynsta

- Substancjami czynnymi leku są telmisartan i amlodypina.
- Każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).
- Pozostałe składniki to: krzemionka koloidalna bezwodna, błękit brylantowy FCF (E133), żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek żółty (E172), magnezu stearynian, skrobia kukurydziana, meglumina, celuloza mikrokrystaliczna, powidon K25, skrobia żelowana (otrzymywana ze skrobi kukurydzianej), sodu wodorotlenek, sorbitol (E420).

Jak wygląda lek Twynsta i co zawiera opakowanie

Tabletki Twynsta 40 mg/5 mg są niebiesko-białe, owalne, dwuwarstwowe, z wytłoczonym kodem produktu A1 i logo firmy na białej warstwie.

Lek Twynsta jest dostępny w składanym pudełku, zawierającym 14, 28, 56, 98 tabletek w blistrach Aluminium/Aluminium lub w opakowaniach zawierających 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletek w perforowanych blistrach typu unit-dose z Aluminium/Aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-59320 Ennigerloh
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika
Twynsta 40 mg/10 mg tabletki
telmisartan/ amlodypina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Twynsta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Twynsta
3. Jak przyjmować lek Twynsta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Twynsta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Twynsta i w jakim celu się go stosuje

Lek Twynsta zawiera dwie substancje czynne – telmisartan i amlodypinę. Obydwie substancje działają poprzez obniżanie ciśnienia tętniczego.

- Telmisartan należy do grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Angiotensyna II to wytwarzana w organizmie substancja, która powoduje obkurczanie się naczyń krwionośnych, a przez to zwiększenie ciśnienia tętniczego. Działanie telmisartanu polega na hamowaniu działania angiotensyny II.

- Amlodypina należy do grupy antagonistów wapnia. Amlodypina zapobiega przenikaniu wapnia do ścian naczyń krwionośnych, co zapobiega zwężaniu się naczyń krwionośnych.

Oznacza to, że obie te substancje czynne zapobiegają zwężaniu się naczyń krwionośnych. Tym samym lek ten powoduje rozkurcz naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego.

Lek Twynsta jest stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego

- u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą samej amlodypiny.

- u dorosłych pacjentów przyjmujących telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach oraz którzy dla wygody chcą przyjmować te same dawki w jednej tabletkie.

Nieleczone nadciśnienie tętnicze może prowadzić do uszkodzenia naczyń krwionośnych w kilku narządach, co powoduje ryzyko ciężkich zaburzeń, takich jak zawał serca, niewydolność serca lub nerek, udar lub ślepota. Na ogół nie ma żadnych objawów nadciśnienia tętniczego przed wystąpieniem uszkodzenia narządów. Z tego względu istotne są regularne pomiary ciśnienia tętniczego, które potwierdzą, czy jego wartości są prawidłowe.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Twynsta

Kiedy nie przyjmować leku Twynsta

- jeśli pacjent ma uczulenie na telmisartan lub amlodypinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta stwierdzono alergię na inne leki z grupy pochodnych dihydropirydyny (typ antagonistów wapnia);

- po 3 miesiącu ciąży. (Należy również unikać stosowania leku Twynsta we wcześniejszym okresie ciąży, patrz punkt Ciąża); jeśli u pacjenta występują ciężkie choroby wątroby lub niedrożność przewodów żółciowych (zaburzenia odpływu żółci z wątroby lub pęcherzyka żółciowego);
- jeśli u pacjenta występuje mała pojemność minutowa serca z powodu ciężkiej choroby serca;
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

Jeżeli u pacjenta występuje którakolwiek z powyższych sytuacji, należy porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem leku Twynsta.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Twynsta należy skonsultować się z lekarzem jeśli u pacjenta występuje lub występowało którekolwiek z poniższych zaburzeń lub chorób:

- choroba nerek lub stan po przeszczepieniu nerki;
- zwężenie naczyń krwionośnych jednej lub obydwu nerek (zwężenie tętnic nerkowych);
- choroba wątroby;
- choroba serca;
- zwiększone stężenie aldosteronu (które prowadzi do zatrzymywania wody i soli w organizmie, łącznie z zaburzeniami stężenia różnych elektrolitów we krwi);
- niskie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie), które występuje zwłaszcza u osób odwodnionych (z nadmierną utratą wody z organizmu) lub z niedoborem soli w wyniku przyjmowania leków moczopędnych, diety z ograniczeniem soli, biegunki lub wymiotów;
- zwiększenie stężenia potasu we krwi;
- cukrzyca;
- zwężenie aorty;
- ból w klatce piersiowej związany z sercem, również w spoczynku lub po minimalnym wysiłku (niestabilna dusznica bolesna);
- zawał mięśnia serca w ciągu ostatnich czterech tygodni.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Twynsta należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.
 Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu. Patrz także „Kiedy nie przyjmować leku Twynsta”.
- jeśli pacjent przyjmuje digoksynę, lek stosowany w leczeniu niewydolności serca.

W przypadku planowanej operacji lub znieczulenia należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Twynsta.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Twynsta u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Twynsta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lekarz może zmienić dawkowanie tych leków lub przedsięwziąć inne środki ostrożności. W niektórych przypadkach może być konieczne odstawienie któregoś z tych leków. Dotyczy to w szczególności leków wymienionych poniżej, gdy są przyjmowane jednocześnie z lekiem Twynsta:

- leki zawierające lit, stosowane w leczeniu niektórych postaci depresji;
- leki, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi, takie jak substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas;
- antagoniści receptora angiotensyny II;
- inhibitory ACE lub aliskiren (patrz także pod nagłówkiem „Kiedy nie przyjmować leku Twynsta” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. kwas acetylosalicylowy lub ibuprofen), heparyna, leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna lub takrolimus) oraz antybiotyki trimetoprim;
- ryfampicyna, erytromycyna, klarytromycyna (antybiotyki);
- leki zawierające wyciąg z dziurawca;
- leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV/AIDS (np. rytonawir) lub w leczeniu zakażeń grzybiczych (np. ketokonazol);
- diltiazem (lek nasercowy);
- symwastatyna stosowana w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu;
- digoksyna.

Tak jak w wypadku innych leków obniżających ciśnienie tętnicze, działanie leku Twynsta może zostać zmniejszone podczas jednoczesnego przyjmowania NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych, np. kwasu acetylosalicylowego lub ibuprofenu) lub kortykosteroidów.

Lek Twynsta może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze innych leków przeciwnadciśnieniowych lub leków o potencjale obniżania ciśnienia tętniczego (np. baklofen, amifostyna, neuroleptyki oraz leki przeciwdepresyjne).

Stosowanie leku Twynsta z jedzeniem i piciem

Działanie hipotensyjne może być nasilone przez alkohol. Może to być odczuwalne jako zawroty głowy podczas wstawania.

Podczas przyjmowania leku Twynsta nie należy pić soku grejpfrutowego ani jeść grejpfrutów, ponieważ grejpfrut i sok grejpfrutowy mogą prowadzić u niektórych pacjentów do zwiększenia stężenia substancji czynnej amlodypiny we krwi i nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze leku Twynsta.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Należy poinformować lekarza jeśli pacjentka przypuszcza że jest w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko. Lekarz zazwyczaj zaleci przerwanie stosowania leku Twynsta przed planowaną ciążą lub natychmiast po potwierdzeniu ciąży oraz zaleci przyjmowanie innego leku zamiast leku Twynsta. Nie zaleca się stosowania leku Twynsta we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku.

Karmienie piersią

Wykazano, że małe ilości amlodypiny przenikają do mleka ludzkiego.

Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Nie zaleca się stosowania leku Twynsta podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Lekarz może zalecić stosowanie innego leku.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

U niektórych pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia mogą występować działania niepożądane, takie jak omdlenia, senność, zawroty głowy lub uczucie wirowania. Jeśli wystąpią takie działania niepożądane nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Twynsta zawiera sorbitol

Lek zawiera 168,64 mg sorbitolu w każdej tabletkce.

3. Jak przyjmować lek Twynsta

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkka na dobę. Należy starać się przyjmować tabletkę codziennie o tej samej porze.

Tabletkę leku Twynsta należy wyjąć z blistra wyłącznie bezpośrednio przed zażyciem.

Lek Twynsta można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. Tabletki należy połykać popijając niewielką ilością wody lub innego napoju bezalkoholowego.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby, zazwyczaj stosowana dawka nie może być większa niż jedna tabletkka o mocy 40 mg/5 mg lub jedna tabletkka o mocy 40 mg/10 mg na dobę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Twynsta

W przypadku zażycia zbyt dużej liczby tabletek należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub zgłosić się do oddziału pomocy doraźnej najbliższego szpitala. Może wystąpić niskie ciśnienie tętnicze oraz szybka czynność serca. Zgłaszano również wolną czynność serca, zawroty głowy, pogorszenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek, znaczne oraz długotrwałe niedociśnienie tętnicze, w tym wstrząs oraz zgon.

Pominięcie przyjęcia leku Twynsta

W przypadku pominięcia dawki leku należy ją jak najszybciej przyjąć i kontynuować przyjmowanie leku zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku pominięcia tabletki jednego dnia, należy przyjąć zwykłą dawkę kolejnego dnia. **Nie należy** stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych dawek.

Przerwanie przyjmowania leku Twynsta

Ważne jest, aby lek Twynsta przyjmować codziennie, dopóki lekarz nie zaleci inaczej. W przypadku wrażenia, że działanie leku Twynsta jest za mocne lub za słabe, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagają natychmiastowej pomocy medycznej:

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Posocznica (często nazywana zatruciem krwi, będąca zakażeniem całego organizmu, z wysoką gorączką i bardzo złym samopoczuciem), nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy).

Powyższe działania niepożądane występują rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów), ale są niezwykle ciężkie, w takim przypadku należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli powyższe objawy nie są leczone, mogą zakończyć się zgonem. Zwiększoną częstość występowania posocznicy obserwowano u osób przyjmujących telmisartan w monoterapii, nie można jej jednak wykluczyć w przypadku terapii lekiem Twynsta.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów):

Zawroty głowy, obrzęk okolicy kostek

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

Senność, migrena, ból głowy, mrowienie lub drętwienie rąk lub stóp, uczucie wirowania, wolna czynność serca, kołatanie serca (świadomość bicia serca), niskie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie), zawroty głowy podczas wstawania (niedociśnienie ortostatyczne), nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), kaszel, ból żołądka (ból brzucha), biegunka, nudności, świąd, bóle stawów, kurcze mięśni, bóle mięśni, zaburzenia erekcji, osłabienie, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, obrzmienie (obrzęk), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów):

Zakażenia pęcherza moczowego, uczucie smutku (depresja), niepokój, bezsenność, omdlenia, uszkodzenie nerwów w rękach lub stopach, zmniejszona wrażliwość zmysłu dotyku, zaburzenia smaku, drżenie, wymioty, powiększenie dziąseł, dolegliwości w obrębie jamy brzusznej, suchość błon śluzowych jamy ustnej, wyprysk (zaburzenie skóry), zaczerwienienie skóry, wysypka, ból pleców, ból nóg, oddawanie moczu w nocy, złe samopoczucie, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów):

Postępujące bliznowacenie tkanki płuc (śródmiąższowa choroba płuc [głównie śródmiąższowe zapalenie płuc i eozynofilowe zapalenie płuc]).

Następujące działania niepożądane obserwowano w przypadku leczenia telmisartanem lub amlodypiną; działania te mogą również wystąpić po zastosowaniu leku Twynsta:

Telmisartan

U pacjentów przyjmujących sam telmisartan zgłaszano występowanie następujących dodatkowych działań niepożądanych:

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

Zakażenia dróg moczowych, zakażenia górnych dróg oddechowych (np. ból gardła, zapalenie zatok, przeziębienie), niedobór krwinek czerwonych (niedokrwistość), duże stężenie potasu we krwi, duszności, wzdęcia, zwiększona potliwość, uszkodzenie nerek, w tym nagłe zahamowanie czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów):

Zwiększenie liczby krwinek białych pewnego typu (eozynofilia), mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), reakcja alergiczna (np. wysypka, świąd, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, obrzęk twarzy lub niskie ciśnienie tętnicze), małe stężenia cukru we krwi (u pacjentów z cukrzycą), zaburzenia widzenia, szybka czynność serca, niżyty żołądka, nieprawidłowa czynność wątroby, pokrzywka, wysypka polekowa, zapalenie ścięgien, choroba grypopodobna (np. ból mięśni, ogólnie złe samopoczucie), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (białka krwi), zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby / zaburzeń czynności wątroby po wprowadzeniu do obrotu telmisartanu występowała u Japończyków. Prawdopodobieństwo występowania tego działania niepożądanego jest większe u Japończyków.

Amlodypina

U pacjentów przyjmujących samą amlodypinę zgłaszano występowanie następujących dodatkowych działań niepożądanych:

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

Zmiany nastroju, zaburzenia widzenia, dzwonienie w uszach, duszność, kichanie/katar, zmiana częstości oddawania stolca, wypadanie włosów, nietypowe siniaki i krwawienia (uszkodzenie płytek krwi), odbarwienie skóry, zwiększone pocenie się, trudności w oddawaniu moczu, zwiększona częstotliwość oddawania moczu zwłaszcza w nocy, powiększenie piersi u mężczyzn, ból, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów):

Stan splątania.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów):

Zmniejszona liczba krwinek białych (leukopenia), mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), reakcja alergiczna (np. wysypka, świąd, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, obrzęk twarzy lub niskie ciśnienie tętnicze), nadmierne stężenie cukru we krwi, niekontrolowane drgania lub kurcze mięśni, zawał serca, zaburzenia rytmu serca, zapalenie naczyń krwionośnych, zapalenie trzustki, zapalenie śluzówki żołądka (zapalenie żołądka), zapalenie wątroby, zażółcenie skóry (żółtaczką), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych z żółtaczką, nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy), ciężkie reakcje skórne, pokrzywka, ciężkie reakcje alergiczne z powstawaniem pęcherzy na skórze i błonach śluzowych (złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona), zwiększona wrażliwość skóry na słońce.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Ciężkie reakcje alergiczne z powstawaniem pęcherzy na skórze i błonach śluzowych (toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka).

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Twynsta

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub blistrze po: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek nie wymaga szczególnych warunków temperatury podczas przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Tabletkę leku Twynsta należy wyjąć z blistra wyłącznie bezpośrednio przed zażyciem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Twynsta

- Substancjami czynnymi leku są telmisartan i amlodypina.
- Każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).
- Pozostałe składniki to: krzemionka koloidalna bezwodna, błękit brylantowy FCF (E133), żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek żółty (E172), magnezu stearynian, skrobia kukurydziana, meglumina, celuloza mikrokrystaliczna, powidon K25, skrobia żelowana (otrzymywana ze skrobi kukurydzianej), sodu wodorotlenek, sorbitol (E420).

Jak wygląda lek Twynsta i co zawiera opakowanie

Tabletki Twynsta 40 mg/10 mg są niebiesko-białe, owalne, dwuwarstwowe, z wytłoczonym kodem produktu A2 i logo firmy na białej warstwie.

Lek Twynsta jest dostępny w składanym pudełku, zawierającym 14, 28, 56, 98 tabletek w blistrach Aluminium/Aluminium lub w opakowaniach zawierających 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletek w perforowanych blistrach typu unit-dose z Aluminium/Aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-59320 Ennigerloh
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika
Twynsta 80 mg/5 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Twynsta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Twynsta
3. Jak przyjmować lek Twynsta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Twynsta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Twynsta i w jakim celu się go stosuje

Lek Twynsta zawiera dwie substancje czynne – telmisartan i amlodypinę. Obydwie substancje działają poprzez obniżanie ciśnienia tętniczego.

- Telmisartan należy do grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Angiotensyna II to wytwarzana w organizmie substancja, która powoduje obkurczanie się naczyń krwionośnych, a przez to zwiększenie ciśnienia tętniczego. Działanie telmisartanu polega na hamowaniu działania angiotensyny II.

- Amlodypina należy do grupy antagonistów wapnia. Amlodypina zapobiega przenikaniu wapnia do ścian naczyń krwionośnych, co zapobiega zwężaniu się naczyń krwionośnych.

Oznacza to, że obie te substancje czynne zapobiegają zwężaniu się naczyń krwionośnych. Tym samym lek ten powoduje rozkurcz naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego.

Lek Twynsta jest stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego

- u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą samej amlodypiny.

- u dorosłych pacjentów przyjmujących telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach oraz którzy dla wygody chcą przyjmować te same dawki w jednej tabletkie.

Nieleczone nadciśnienie tętnicze może prowadzić do uszkodzenia naczyń krwionośnych w kilku narządach, co powoduje ryzyko ciężkich zaburzeń, takich jak zawał serca, niewydolność serca lub nerek, udar lub ślepota. Na ogół nie ma żadnych objawów nadciśnienia tętniczego przed wystąpieniem uszkodzenia narządów. Z tego względu istotne są regularne pomiary ciśnienia tętniczego, które potwierdzą, czy jego wartości są prawidłowe.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Twynsta

Kiedy nie przyjmować leku Twynsta

- jeśli pacjent ma uczulenie na telmisartan lub amlodypinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta stwierdzono alergię na inne leki z grupy pochodnych dihydropirydyny (typ antagonistów wapnia);

- po 3 miesiącu ciąży. (Należy również unikać stosowania leku Twynsta we wcześniejszym okresie ciąży, patrz punkt Cięża); jeśli u pacjenta występują ciężkie choroby wątroby lub niedrożność przewodów żółciowych (zaburzenia odpływu żółci z wątroby lub pęcherzyka żółciowego);
- jeśli u pacjenta występuje mała pojemność minutowa serca z powodu ciężkiej choroby serca;
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

Jeżeli u pacjenta występuje którakolwiek z powyższych sytuacji, należy porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem leku Twynsta.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Twynsta należy skonsultować się z lekarzem jeśli u pacjenta występuje lub występowało którekolwiek z poniższych zaburzeń lub chorób:

- choroba nerek lub stan po przeszczepieniu nerki;
- zwężenie naczyń krwionośnych jednej lub obydwu nerek (zwężenie tętnic nerkowych);
- choroba wątroby;
- choroba serca;
- zwiększone stężenie aldosteronu (które prowadzi do zatrzymywania wody i soli w organizmie, łącznie z zaburzeniami stężenia różnych elektrolitów we krwi);
- niskie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie), które występuje zwłaszcza u osób odwodnionych (z nadmierną utratą wody z organizmu) lub z niedoborem soli w wyniku przyjmowania leków moczopędnych, diety z ograniczeniem soli, biegunki lub wymiotów;
- zwiększenie stężenia potasu we krwi;
- cukrzyca;
- zwężenie aorty;
- ból w klatce piersiowej związany z sercem, również w spoczynku lub po minimalnym wysiłku (niestabilna dusznica bolesna);
- zawał mięśnia serca w ciągu ostatnich czterech tygodni.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Twynsta należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.
 Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu. Patrz także „Kiedy nie przyjmować leku Twynsta”.
- jeśli pacjent przyjmuje digoksynę, lek stosowany w leczeniu niewydolności serca.

W przypadku planowanej operacji lub znieczulenia należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Twynsta.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Twynsta u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Twynsta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lekarz może zmienić dawkowanie tych leków lub przedsięwziąć inne środki ostrożności. W niektórych przypadkach może być konieczne odstawienie któregoś z tych leków. Dotyczy to w szczególności leków wymienionych poniżej, gdy są przyjmowane jednocześnie z lekiem Twynsta:

- leki zawierające lit, stosowane w leczeniu niektórych postaci depresji;
- leki, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi, takie jak substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas;
- antagoniści receptora angiotensyny II;
- inhibitory ACE lub aliskiren (patrz także pod nagłówkiem „Kiedy nie przyjmować leku Twynsta” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. kwas acetylosalicylowy lub ibuprofen), heparyna, leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna lub takrolimus) oraz antybiotyki trimetoprim;
- ryfampicyna, erytromycyna, klarytromycyna (antybiotyki);
- leki zawierające wyciąg z dziurawca;
- leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV/AIDS (np. rytonawir) lub w leczeniu zakażeń grzybiczych (np. ketokonazol);
- diltiazem (lek nasercowy);
- symwastatyna stosowana w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu;
- digoksyna.

Tak jak w wypadku innych leków obniżających ciśnienie tętnicze, działanie leku Twynsta może zostać zmniejszone podczas jednoczesnego przyjmowania NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych, np. kwasu acetylosalicylowego lub ibuprofenu) lub kortykosteroidów.

Lek Twynsta może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze innych leków przeciwnadciśnieniowych lub leków o potencjale obniżania ciśnienia tętniczego (np. baklofen, amifostyna, neuroleptyki oraz leki przeciwdepresyjne).

Stosowanie leku Twynsta z jedzeniem i piciem

Działanie hipotensyjne może być nasilone przez alkohol. Może to być odczuwalne jako zawroty głowy podczas wstawania.

Podczas przyjmowania leku Twynsta nie należy pić soku grejpfrutowego ani jeść grejpfrutów, ponieważ grejpfrut i sok grejpfrutowy mogą prowadzić u niektórych pacjentów do zwiększenia stężenia substancji czynnej amlodypiny we krwi i nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze leku Twynsta.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Należy poinformować lekarza jeśli pacjentka przypuszcza że jest w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko. Lekarz zazwyczaj zaleci przerwanie stosowania leku Twynsta przed planowaną ciążą lub natychmiast po potwierdzeniu ciąży oraz zaleci przyjmowanie innego leku zamiast leku Twynsta. Nie zaleca się stosowania leku Twynsta we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku.

Karmienie piersią

Wykazano, że małe ilości amlodypiny przenikają do mleka ludzkiego.

Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Nie zaleca się stosowania leku Twynsta podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Lekarz może zalecić stosowanie innego leku.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

U niektórych pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia mogą występować działania niepożądane, takie jak omdlenia, senność, zawroty głowy lub uczucie wirowania. Jeśli wystąpią takie działania niepożądane nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Twynsta zawiera sorbitol

Lek zawiera 337,28 mg sorbitolu w każdej tabletkie.

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów lub rozpoznano dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym przed przyjęciem lub otrzymaniem tego leku.

3. Jak przyjmować lek Twynsta

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkę na dobę. Należy starać się przyjmować tabletkę codziennie o tej samej porze.

Tabletkę leku Twynsta należy wyjąć z blistra wyłącznie bezpośrednio przed zażyciem.

Lek Twynsta można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. Tabletki należy połykać popijając niewielką ilością wody lub innego napoju bezalkoholowego.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby, zazwyczaj stosowana dawka nie może być większa niż jedna tabletkę o mocy 40 mg/5 mg lub jedna tabletkę o mocy 40 mg/10 mg na dobę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Twynsta

W przypadku zażycia zbyt dużej liczby tabletek należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub zgłosić się do oddziału pomocy doraźnej najbliższego szpitala. Może wystąpić niskie ciśnienie tętnicze oraz szybka czynność serca. Zgłaszano również wolną czynność serca, zawroty głowy, pogorszenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek, znaczne oraz długotrwałe niedociśnienie tętnicze, w tym wstrząs oraz zgon.

Pominięcie przyjęcia leku Twynsta

W przypadku pominięcia dawki leku należy ją jak najszybciej przyjąć i kontynuować przyjmowanie leku zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku pominięcia tabletki jednego dnia, należy przyjąć zwykłą dawkę kolejnego dnia. **Nie należy** stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych dawek.

Przerwanie przyjmowania leku Twynsta

Ważne jest, aby lek Twynsta przyjmować codziennie, dopóki lekarz nie zaleci inaczej. W przypadku wrażenia, że działanie leku Twynsta jest za mocne lub za słabe, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagają natychmiastowej pomocy medycznej:

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Posocznica (często nazywana zatruciem krwi, będąca zakażeniem całego organizmu, z wysoką gorączką i bardzo złym samopoczuciem), nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy).

Powyższe działania niepożądane występują rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów), ale są niezwykle ciężkie, w takim przypadku należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli powyższe objawy nie są leczone, mogą zakończyć się zgonem. Zwiększoną częstość występowania posocznicy obserwowano u osób przyjmujących telmisartan w monoterapii, nie można jej jednak wykluczyć w przypadku terapii lekiem Twynsta.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów):

Zawroty głowy, obrzęk okolicy kostek

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

Senność, migrena, ból głowy, mrowienie lub drętwienie rąk lub stóp, uczucie wirowania, wolna czynność serca, kołatanie serca (świadomość bicia serca), niskie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie), zawroty głowy podczas wstawania (niedociśnienie ortostatyczne), nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), kaszel, ból żołądka (ból brzucha), biegunka, nudności, świąd, bóle stawów, kurcze mięśni, bóle mięśni, zaburzenia erekcji, osłabienie, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, obrzmienie (obrzęk), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów):

Zakażenia pęcherza moczowego, uczucie smutku (depresja), niepokój, bezsenność, omdlenia, uszkodzenie nerwów w rękach lub stopach, zmniejszona wrażliwość zmysłu dotyku, zaburzenia smaku, drżenie, wymioty, powiększenie dziąseł, dolegliwości w obrębie jamy brzusznej, suchość błon śluzowych jamy ustnej, wyprysk (zaburzenie skóry), zaczerwienienie skóry, wysypka, ból pleców, ból nóg, oddawanie moczu w nocy, złe samopoczucie, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów):

Postępujące bliznowacenie tkanki płuc (śródmiąższowa choroba płuc [głównie śródmiąższowe zapalenie płuc i eozynofilowe zapalenie płuc]).

Następujące działania niepożądane obserwowano w przypadku leczenia telmisartanem lub amlodypiną; działania te mogą również wystąpić po zastosowaniu leku Twynsta:

Telmisartan

U pacjentów przyjmujących sam telmisartan zgłaszano występowanie następujących dodatkowych działań niepożądanych:

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

Zakażenia dróg moczowych, zakażenia górnych dróg oddechowych (np. ból gardła, zapalenie zatok, przeziębienie), niedobór krwinek czerwonych (niedokrwistość), duże stężenie potasu we krwi, duszności, wzdęcia, zwiększona potliwość, uszkodzenie nerek, w tym nagłe zahamowanie czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów):

Zwiększenie liczby krwinek białych pewnego typu (eozynofilia), mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), reakcja alergiczna (np. wysypka, świąd, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, obrzęk twarzy lub niskie ciśnienie tętnicze), małe stężenia cukru we krwi (u pacjentów z cukrzycą), zaburzenia widzenia, szybka czynność serca, nieżyt żołądka, nieprawidłowa czynność wątroby, pokrzywka, wysypka polekowa, zapalenie ścięgien, choroba grypopodobna (np. ból mięśni,

ogólnie złe samopoczucie), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (białka krwi), zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby / zaburzeń czynności wątroby po wprowadzeniu do obrotu telmisartanu występowała u Japończyków. Prawdopodobieństwo występowania tego działania niepożądanego jest większe u Japończyków.

Amlodypina

U pacjentów przyjmujących samą amlodypinę zgłaszano występowanie następujących dodatkowych działań niepożądanych:

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

Zmiany nastroju, zaburzenia widzenia, dzwonienie w uszach, duszność, kichanie/katar, zmiana częstości oddawania stolca, wypadanie włosów, nietypowe siniaki i krwawienia (uszkodzenie płytek krwi), odbarwienie skóry, zwiększone pocenie się, trudności w oddawaniu moczu, zwiększona częstotliwość oddawania moczu zwłaszcza w nocy, powiększenie piersi u mężczyzn, ból, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów):

Stan splątania.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów):

Zmniejszona liczba krwinek białych (leukopenia), mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), reakcja alergiczna (np. wysypka, świąd, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, obrzęk twarzy lub niskie ciśnienie tętnicze), nadmierne stężenie cukru we krwi, niekontrolowane drgania lub kurcze mięśni, zawał serca, zaburzenia rytmu serca, zapalenie naczyń krwionośnych, zapalenie trzustki, zapalenie śluzówki żołądka (zapalenie żołądka), zapalenie wątroby, zażółcenie skóry (żółtaczką), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych z żółtaczką, nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy), ciężkie reakcje skórne, pokrzywka, ciężkie reakcje alergiczne z powstawaniem pęcherzy na skórze i błonach śluzowych (złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona), zwiększona wrażliwość skóry na słońce.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Ciężkie reakcje alergiczne z powstawaniem pęcherzy na skórze i błonach śluzowych (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Twynsta

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub blistrze po: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek nie wymaga szczególnych warunków temperatury podczas przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Tabletkę leku Twynsta należy wyjąć z blistra wyłącznie bezpośrednio przed zażyciem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Twynsta

- Substancjami czynnymi leku są telmisartan i amlodypina.
- Każda tabletką zawiera 80 mg telmisartanu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).
- Pozostałe składniki to: krzemionka koloidalna bezwodna, błękit brylantowy FCF (E133), żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek żółty (E172), magnezu stearynian, skrobia kukurydziana, meglumina, celuloza mikrokrystaliczna, powidon K25, skrobia żelowana (otrzymywana ze skrobi kukurydzianej), sodu wodorotlenek, sorbitol (E420).

Jak wygląda lek Twynsta i co zawiera opakowanie

Tabletki Twynsta 80 mg/5 mg są niebiesko-białe, owalne, dwuwarstwowe, z wytłoczonym kodem produktu A3 i logo firmy na białej warstwie.

Lek Twynsta jest dostępny w składanym pudełku, zawierającym 14, 28, 56, 98 tabletek w blistrach Aluminium/Aluminium lub w opakowaniach zawierających 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletek w perforowanych blistrach typu unit-dose z Aluminium/Aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-59320 Ennigerloh
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel.: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti Filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala Bucuresti

Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika
Twynsta 80 mg/10 mg tabletki
telmisartan/amlodypina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Twynsta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Twynsta
3. Jak przyjmować lek Twynsta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Twynsta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Twynsta i w jakim celu się go stosuje

Lek Twynsta zawiera dwie substancje czynne – telmisartan i amlodypinę. Obydwie substancje działają poprzez obniżanie ciśnienia tętniczego.

- Telmisartan należy do grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Angiotensyna II to wytwarzana w organizmie substancja, która powoduje obkurczanie się naczyń krwionośnych, a przez to zwiększenie ciśnienia tętniczego. Działanie telmisartanu polega na hamowaniu działania angiotensyny II.

- Amlodypina należy do grupy antagonistów wapnia. Amlodypina zapobiega przenikaniu wapnia do ścian naczyń krwionośnych, co zapobiega zwężaniu się naczyń krwionośnych.

Oznacza to, że obie te substancje czynne zapobiegają zwężaniu się naczyń krwionośnych. Tym samym lek ten powoduje rozkurcz naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego.

Lek Twynsta jest stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego

- u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą samej amlodypiny.
- u dorosłych pacjentów przyjmujących telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach oraz którzy dla wygody chcą przyjmować te same dawki w jednej tabletkie.

Nieleczone nadciśnienie tętnicze może prowadzić do uszkodzenia naczyń krwionośnych w kilku narządach, co powoduje ryzyko ciężkich zaburzeń, takich jak zawał serca, niewydolność serca lub nerek, udar lub ślepota. Na ogół nie ma żadnych objawów nadciśnienia tętniczego przed wystąpieniem uszkodzenia narządów. Z tego względu istotne są regularne pomiary ciśnienia tętniczego, które potwierdzą, czy jego wartości są prawidłowe.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Twynsta

Kiedy nie przyjmować leku Twynsta

- jeśli pacjent ma uczulenie na telmisartan lub amlodypinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta stwierdzono alergię na inne leki z grupy pochodnych dihydropirydyny (typ antagonistów wapnia);
- po 3 miesiącu ciąży. (Należy również unikać stosowania leku Twynsta we wcześniejszym okresie ciąży, patrz punkt Ciąża);

- jeśli u pacjenta występują ciężkie choroby wątroby lub niedrożność przewodów żółciowych (zaburzenia odpływu żółci z wątroby lub pęcherzyka żółciowego);
- jeśli u pacjenta występuje mała pojemność minutowa serca z powodu ciężkiej choroby serca;
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

Jeżeli u pacjenta występuje którakolwiek z powyższych sytuacji, należy porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem leku Twynsta.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Twynsta należy skonsultować się z lekarzem jeśli u pacjenta występuje lub występowało którekolwiek z poniższych zaburzeń lub chorób:

- choroba nerek lub stan po przeszczepieniu nerki;
- zwężenie naczyń krwionośnych jednej lub obydwu nerek (zwężenie tętnic nerkowych);
- choroba wątroby;
- choroba serca;
- zwiększone stężenie aldosteronu (które prowadzi do zatrzymywania wody i soli w organizmie, łącznie z zaburzeniami stężenia różnych elektrolitów we krwi);
- niskie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie), które występuje zwłaszcza u osób odwodnionych (z nadmierną utratą wody z organizmu) lub z niedoborem soli w wyniku przyjmowania leków moczopędnych, diety z ograniczeniem soli, biegunki lub wymiotów;
- zwiększenie stężenia potasu we krwi;
- cukrzyca;
- zwężenie aorty;
- ból w klatce piersiowej związany z sercem, również w spoczynku lub po minimalnym wysiłku (niestabilna dusznica bolesna);
- zawał mięśnia serca w ciągu ostatnich czterech tygodni.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Twynsta należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.
 Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu. Patrz także „Kiedy nie przyjmować leku Twynsta”.
- jeśli pacjent przyjmuje digoksynę, lek stosowany w leczeniu niewydolności serca.

W przypadku planowanej operacji lub znieczulenia należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Twynsta.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Twynsta u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Twynsta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lekarz może zmienić dawkowanie tych leków lub przedsięwziąć inne środki ostrożności. W niektórych przypadkach może być konieczne odstawienie któregoś z tych leków. Dotyczy to w szczególności leków wymienionych poniżej, gdy są przyjmowane jednocześnie z lekiem Twynsta:

- leki zawierające lit, stosowane w leczeniu niektórych postaci depresji;
- leki, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi, takie jak substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas;
- antagoniści receptora angiotensyny II;
- inhibitory ACE lub aliskiren (patrz także pod nagłówkiem „Kiedy nie przyjmować leku Twynsta” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. kwas acetylosalicylowy lub ibuprofen), heparyna, leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna lub takrolimus) oraz antybiotyki trimetoprim;
- ryfampicyna, erytromycyna, klarytromycyna (antybiotyki);
- leki zawierające wyciąg z dziurawca;
- leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV/AIDS (np. rytonawir) lub w leczeniu zakażeń grzybiczych (np. ketokonazol);
- diltiazem (lek naskerowy);
- symwastatyna stosowana w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu;
- digoksyna.

Tak jak w wypadku innych leków obniżających ciśnienie tętnicze, działanie leku Twynsta może zostać zmniejszone podczas jednoczesnego przyjmowania NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych, np. kwasu acetylosalicylowego lub ibuprofenu) lub kortykosteroidów.

Lek Twynsta może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze innych leków przeciwnadciśnieniowych lub leków o potencjale obniżania ciśnienia tętniczego (np. baklofen, amifostyna, neuroleptyki oraz leki przeciwdepresyjne).

Stosowanie leku Twynsta z jedzeniem i pićm

Działanie hipotensyjne może być nasilone przez alkohol. Może to być odczuwalne jako zawroty głowy podczas wstawania.

Podczas przyjmowania leku Twynsta nie należy pić soku grejpfrutowego ani jeść grejpfrutów, ponieważ grejpfrut i sok grejpfrutowy mogą prowadzić u niektórych pacjentów do zwiększenia stężenia substancji czynnej amlodypiny we krwi i nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze leku Twynsta.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Należy poinformować lekarza jeśli pacjentka przypuszcza że jest w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko. Lekarz zazwyczaj zaleci przerwanie stosowania leku Twynsta przed planowaną ciążą lub natychmiast po potwierdzeniu ciąży oraz zaleci przyjmowanie innego leku zamiast leku Twynsta. Nie zaleca się stosowania leku Twynsta we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku.

Karmienie piersią

Wykazano, że małe ilości amlodypiny przenikają do mleka ludzkiego.

Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Nie zaleca się stosowania leku Twynsta podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Lekarz może zalecić stosowanie innego leku.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia mogą występować działania niepożądane, takie jak omdlenia, senność, zawroty głowy lub uczucie wirowania. Jeśli wystąpią takie działania niepożądane nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Twynsta zawiera sorbitol

Lek zawiera 337,28 mg sorbitolu w każdej tabletkce.

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów lub rozpoznano dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym przed przyjęciem lub otrzymaniem tego leku.

3. Jak przyjmować lek Twynsta

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkka na dobę. Należy starać się przyjmować tabletkę codziennie o tej samej porze.

Tabletkę leku Twynsta należy wyjąć z blistra wyłącznie bezpośrednio przed zażyciem.

Lek Twynsta można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. Tabletki należy połykać popijając niewielką ilością wody lub innego napoju bezalkoholowego.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby, zazwyczaj stosowana dawka nie może być większa niż jedna tabletkka o mocy 40 mg/5 mg lub jedna tabletkka o mocy 40 mg/10 mg na dobę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Twynsta

W przypadku zażycia zbyt dużej liczby tabletek należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub zgłosić się do oddziału pomocy doraźnej najbliższego szpitala. Może wystąpić niskie ciśnienie tętnicze oraz szybka czynność serca. Zgłaszano również wolną czynność serca, zawroty głowy, pogorszenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek, znaczne oraz długotrwałe niedociśnienie tętnicze, w tym wstrząs oraz zgon.

Pominięcie przyjęcia leku Twynsta

W przypadku pominięcia dawki leku należy ją jak najszybciej przyjąć i kontynuować przyjmowanie leku zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku pominięcia tabletki jednego dnia, należy przyjąć zwykłą dawkę kolejnego dnia. **Nie należy** stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych dawek.

Przerwanie przyjmowania leku Twynsta

Ważne jest, aby lek Twynsta przyjmować codziennie, dopóki lekarz nie zaleci inaczej. W przypadku wrażenia, że działanie leku Twynsta jest za mocne lub za słabe, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagają natychmiastowej pomocy medycznej:

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Posocznica (często nazywana zatruciem krwi, będąca zakażeniem całego organizmu, z wysoką gorączką i bardzo złym samopoczuciem), nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy).

Powyższe działania niepożądane występują rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów), ale są niezwykle ciężkie, w takim przypadku należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli powyższe objawy nie są leczone, mogą zakończyć się zgonem. Zwiększoną częstość występowania posocznicy obserwowano u osób przyjmujących telmisartan w monoterapii, nie można jej jednak wykluczyć w przypadku terapii lekiem Twynsta.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów):

Zawroty głowy, obrzęk okolicy kostek

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

Senność, migrena, ból głowy, mrowienie lub drętwienie rąk lub stóp, uczucie wirowania, wolna czynność serca, kołatanie serca (świadomość bicia serca), niskie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie), zawroty głowy podczas wstawania (niedociśnienie ortostatyczne), nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), kaszel, ból żołądka (ból brzucha), biegunka, nudności, świąd, bóle stawów, kurcze mięśni, bóle mięśni, zaburzenia erekcji, osłabienie, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, obrzmienie (obrzęk), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów):

Zakażenia pęcherza moczowego, uczucie smutku (depresja), niepokój, bezsenność, omdlenia, uszkodzenie nerwów w rękach lub stopach, zmniejszona wrażliwość zmysłu dotyku, zaburzenia smaku, drżenie, wymioty, powiększenie dziąseł, dolegliwości w obrębie jamy brzusznej, suchość błon śluzowych jamy ustnej, wyprysk (zaburzenie skóry), zaczerwienienie skóry, wysypka, ból pleców, ból nóg, oddawanie moczu w nocy, złe samopoczucie, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów):

Postępujące bliznowacenie tkanki płuc (śródmiąższowa choroba płuc [głównie śródmiąższowe zapalenie płuc i eozynofilowe zapalenie płuc]).

Następujące działania niepożądane obserwowano w przypadku leczenia telmisartanem lub amlodypiną; działania te mogą również wystąpić po zastosowaniu leku Twynsta:

Telmisartan

U pacjentów przyjmujących sam telmisartan zgłaszano występowanie następujących dodatkowych działań niepożądanych:

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

Zakażenia dróg moczowych, zakażenia górnych dróg oddechowych (np. ból gardła, zapalenie zatok, przeziębienie), niedobór krwinek czerwonych (niedokrwistość), duże stężenie potasu we krwi, duszności, wzdęcia, zwiększona potliwość, uszkodzenie nerek, w tym nagłe zahamowanie czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów):

Zwiększenie liczby krwinek białych pewnego typu (eozynofilia), mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), reakcja alergiczna (np. wysypka, świąd, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, obrzęk twarzy lub niskie ciśnienie tętnicze), małe stężenia cukru we krwi (u pacjentów z cukrzycą), zaburzenia widzenia, szybka czynność serca, nieżyt żołądka, nieprawidłowa czynność wątroby, pokrzywka, wysypka polekowa, zapalenie ścięgien, choroba grypopodobna (np. ból mięśni,

ogólnie złe samopoczucie), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (białka krwi), zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby / zaburzeń czynności wątroby po wprowadzeniu do obrotu telmisartanu występowała u Japończyków. Prawdopodobieństwo występowania tego działania niepożądanego jest większe u Japończyków.

Amlodypina

U pacjentów przyjmujących samą amlodypinę zgłaszano występowanie następujących dodatkowych działań niepożądanych:

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

Zmiany nastroju, zaburzenia widzenia, dzwonienie w uszach, duszność, kichanie/katar, zmiana częstości oddawania stolca, wypadanie włosów, nietypowe siniaki i krwawienia (uszkodzenie płytek krwi), odbarwienie skóry, zwiększone pocenie się, trudności w oddawaniu moczu, zwiększona częstotliwość oddawania moczu zwłaszcza w nocy, powiększenie piersi u mężczyzn, ból, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów):

Stan splątania.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów):

Zmniejszona liczba krwinek białych (leukopenia), mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), reakcja alergiczna (np. wysypka, świąd, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, obrzęk twarzy lub niskie ciśnienie tętnicze), nadmierne stężenie cukru we krwi, niekontrolowane drgania lub kurcze mięśni, zawał serca, zaburzenia rytmu serca, zapalenie naczyń krwionośnych, zapalenie trzustki, zapalenie śluzówki żołądka (zapalenie żołądka), zapalenie wątroby, zażółcenie skóry (żółtaczką), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych z żółtaczką, nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy), ciężkie reakcje skórne, pokrzywka, ciężkie reakcje alergiczne z powstawaniem pęcherzy na skórze i błonach śluzowych (złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona), zwiększona wrażliwość skóry na słońce.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Ciężkie reakcje alergiczne z powstawaniem pęcherzy na skórze i błonach śluzowych (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Twynsta

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub blistrze po: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek nie wymaga szczególnych warunków temperatury podczas przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Tabletkę leku Twynsta należy wyjąć z blistra wyłącznie bezpośrednio przed zażyciem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Twynsta

- Substancjami czynnymi leku są telmisartan i amlodypina.
- Każda tabletką zawiera 80 mg telmisartanu i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).
- Pozostałe składniki to: krzemionka koloidalna bezwodna, błękit brylantowy FCF (E133), żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek żółty (E172), magnezu stearynian, skrobia kukurydziana, meglumina, celuloza mikrokrystaliczna, powidon K25, skrobia żelowana (otrzymywana ze skrobi kukurydzianej), sodu wodorotlenek, sorbitol (E420).

Jak wygląda lek Twynsta i co zawiera opakowanie

Tabletki Twynsta 80 mg/10 mg są niebiesko-białe, owalne, dwuwarstwowe, z wytłoczonym kodem produktu A4 i logo firmy na białej warstwie.

Lek Twynsta jest dostępny w składanym pudełku, zawierającym 14, 28, 56, 98 tabletek w blistrach Aluminium/Aluminium lub w opakowaniach zawierających 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabletek w perforowanych blistrach typu unit-dose z Aluminium/Aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
D-59320 Ennigerloh
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel.: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti Filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala Bucuresti

Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.