

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 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 bezyłanu).

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-białe, owalne, dwuwarstwowe tabletki o długości około 14 mm, z wytłoczonym kodem produktu A2 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 40 mg/10 mg jest wskazany do stosowania u dorosłych, których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania amlodypiny 10 mg w monoterapii.

Leczenie zastępcze

Dorośli pacjenci otrzymujący telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach mogą zamiast tego otrzymywać tabletki produktu leczniczego Twynsta zawierające takie same dawki obu składników.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka tego produktu leczniczego to jedna tabletki na dobę.

Maksymalna zalecana dawka to jedna tabletki 80 mg telmisartanu /10 mg amlodypiny na dobę. Ten produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w leczeniu długoterminowym.

Nie zaleca się podawania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, ponieważ u niektórych pacjentów biodostępność amlodypiny może się zwiększać i powodować nasilenie działania hipotensyjnego (patrz punkt 4.5).

Leczenie uzupełniające

Produkt leczniczy Twynsta 40 mg/10 mg może być stosowany u pacjentów, których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania amlodypiny mg w monoterapii.

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 leczonych amlodypiną w dawce 10 mg, u których wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane ograniczające dawkę, takie jak obrzęk, można zastosować produkt leczniczy Twynsta 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 zamiast tego otrzymywać produkt leczniczy Twynsta, zawierający te same dawki składników, w postaci jednej tabletki raz na dobę.

#### Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

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

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zwykłe schematy dawkowania amlodypiny, niemniej jednak dawka powinna być zwiększana z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia czynności nerek

Istnieje ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów hemodializowanych. Zaleca się zachowanie ostrożności 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 dostosowanie dawki nie jest wymagane.

#### 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. dużego stopnia zwężenie aorty)
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego

Jednoczesne stosowanie telmisartanu/amlodypiny z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 w okresie ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić lek na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II jest konieczna. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie antagonistami receptora angiotensyny II oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku (patrz punkty 4.3 i 4.6).

##### Zaburzenia czynności wątroby

Telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U pacjentów z niedrożnością przewodów żółciowych lub niewydolnością wątroby może występować zmniejszony klirens.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony a wartości AUC większe; nie określono zaleceń dotyczących dawkowania. Leczenie amlodypiną należy zatem rozpocząć od mniejszych dawek z zalecanego zakresu, zachowując ostrożność zarówno na początku leczenia, jak i podczas zwiększania dawki.

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).

##### Zaburzenia 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. Brak doświadczenia dotyczącego 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, 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 podaniem telmisartanu należy wyrównać te zaburzenia. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego podczas stosowania telmisartanu/amlodypiny pacjenta należy położyć i w razie potrzeby należy podać sól fizjologiczną w infuzji dożylniej. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia tętniczego krwi.

##### 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 tętniczego, hiperkaliemii oraz zaburzeń 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 jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze krwi powinny być często i 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 produktami

lecznictwymi wpływającymi na ten układ było związane z występowaniem ostrego niedociśnienia tętniczego, hiperazotemii, skąpomoczny lub, rzadziej, ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.8).

#### Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze, 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

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.

#### 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.

#### Pacjenci z niewydolnością serca

W długoterminowym badaniu klinicznym amlodypiny kontrolowanym placebo u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV według NYHA) zgłaszana częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie pacjentów leczonych amlodypiną niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 5.1). Dlatego też pacjentów z niewydolnością serca należy leczyć z zachowaniem ostrożności. Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności w przyszłości.

#### Pacjenci z cukrzycą przyjmujący insulinę lub leki przeciwcukrzycowe

U tych pacjentów podczas leczenia telmisartanem może wystąpić hipoglikemia, dlatego należy rozważyć odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Może wystąpić konieczność dostosowania dawki insuliny lub 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 leczonych jednocześnie innymi produktami leczniczymi, 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. choroby zakaźne), liza komórek (np. ostre niedokrwienie kończyn, rabdomioliza, rozległy uraz).

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku dawkę amlodypiny należy zwiększać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.2 i 5.2).

### Sorbitol

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

### Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### Inne

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwioną lub chorobą niedokrwioną układu sercowo-naczyniowego 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 związane z obydwojoma składnikami

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 przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

#### *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 amilorid, 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 monitorować stężenie potasu w surowicy.

#### *Lit*

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

#### *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 tętnicze, 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 do ostrej niewydolności nerek, która 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 rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a później okresowo.

##### *Ramipryl*

W jednym badaniu skojarzone podawanie 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 go w zakresie terapeutycznym.

#### Interakcje związane z amlodypiną

#### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

##### *Inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna czy klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować istotne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę, prowadzące do zwiększenia ryzyka niedociśnienia tętniczego. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku. W związku z tym może być konieczne monitorowanie kliniczne oraz dostosowanie dawki.

##### *Induktory CYP3A4*

Jednoczesne podawanie znanych induktorów CYP3A4 może zmieniać stężenie amlodypiny w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas, jak i po zakończeniu jednoczesnego stosowania szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny) należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi i rozważyć modyfikację dawki.

##### *Dantrolen (infuzja)*

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do zgonu migotanie komór i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

### *Grejpfrut i sok grejpfrutowy*

Podawanie produktu leczniczego Twynsta z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym nie jest zalecane, ponieważ u niektórych pacjentów może zwiększyć się biodostępność, powodując nasilenie działania obniżającego ciśnienie tętnicze krwi.

### Jednoczesne stosowanie, które należy wziąć pod uwagę

#### *Takrolimus*

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego podawania 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 dotyczących 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.

#### *Inhibitory mechanistycznego celu rapamycyny (mTOR)*

Inhibitory mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami mTOR amlodypina może zwiększać ekspozycję na inhibitory mTOR.

#### *Symwastatyna*

Jednoczesne podawanie amlodypiny w dawkach wielokrotnych 10 mg 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.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania telmisartanu/amlodypiny u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących szkodliwego wpływu telmisartanu/amlodypiny na reprodukcję.

#### *Telmisartan*

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Badania telmisartanu na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru 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 produktów leczniczych mogą wiązać się podobne zagrożenia. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić lek na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II jest konieczna. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie antagonistami receptora angiotensyny II oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku.

Stwierdzono, że ekspozycja na antagonistę receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje szkodliwe działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek,

małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku ekspozycji na antagonistów receptora angiotensyny II od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie USG czynności nerek i czaszki.

Dzieci, 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*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny w okresie ciąży.

W badaniach na zwierzętach obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję podczas stosowania dużych dawek (patrz punkt 5.3).

### Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje dziecko od karmiącej go piersią matki, zawiera się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm dzieci jest nieznan.

Telmisartan/amlodypina nie są zalecane do stosowania ze względu na brak dostępnych informacji dotyczących stosowania telmisartanu podczas karmienia piersią. Preferowane są alternatywne produkty lecznicze o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

### Płodność

Dane z kontrolowanych badań klinicznych preparatu złożonego lub poszczególnych składników produktu leczniczego nie są dostępne.

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

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

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główce plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego wpływu amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu przeprowadzonym na szczurach zaobserwowano działania niepożądane związane z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej występujące działania niepożądane to zawroty głowy i obrzęk obwodowy. Ciężkie omdlenie może wystąpić rzadko (mniej niż 1 przypadek na 1000 pacjentów).

Działania niepożądane zgłaszane uprzednio w związku ze stosowaniem pojedynczych składników (telmisartanu lub amlodypiny) są możliwymi działaniami niepożądanymi również dla produktu leczniczego Twynsta, nawet jeśli nie obserwowano ich 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 3 500 pacjentów, z których ponad 2 500 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 ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane uporządkowano zgodnie z malejącym nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Amlodypina</b>
<b><i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i></b>			
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 <sup>1</sup>	
<b><i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i></b>			
Niezbyt często		niedokrwistość	
Rzadko		małopłytkowość, eozynofilia	
Bardzo rzadko			leukopenia, małopłytkowość
<b><i>Zaburzenia układu immunologicznego</i></b>			
Rzadko		nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne	
Bardzo rzadko			nadwrażliwość
<b><i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i></b>			
Niezbyt często		hiperkaliemia	
Rzadko		hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)	
Bardzo rzadko			hiperglikemia
<b><i>Zaburzenia psychiczne</i></b>			
Niezbyt często			zmiany nastroju
Rzadko	depresja, niepokój, bezsenność		stan splątania

<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
Często	zawroty głowy		
Niezbyt często	senność, migrena, ból głowy, parestezja		
Rzadko	omdlenie, neuropatia obwodowa, niedoczulica, zaburzenie odczuwania smaku, drżenie		
Bardzo rzadko			zespół pozapiramidowy, hipertonia mięśniowa
<b>Zaburzenia oka</b>			
Często			zaburzenie widzenia (w tym podwójne widzenie)
Niezbyt często			upośledzenie widzenia
Rzadko		zaburzenie widzenia	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			
Niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		szумы uszne
<b>Zaburzenia serca</b>			
Niezbyt często	bradykardia, kołatanie serca		
Rzadko		tachykardia	
Bardzo rzadko			zawał mięśnia sercowego, arytmia, częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			
Niezbyt często	niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, nagłe zaczerwienienie		
Bardzo rzadko			zapalenie naczyń
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			
Niezbyt często	kaszel	duszność	duszność, zapalenie śluzówki nosa

Bardzo rzadko	śródmiąższowa choroba płuc <sup>3</sup>		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			
Często			zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)
Niezbyt często	ból brzucha, biegunka, nudności	wzdęcia	
Rzadko	wymioty, przerost dziąseł, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej	dyskomfort w jamie brzusznej	
Bardzo rzadko			zapalenie trzustki, zapalenie żołądka
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			
Rzadko		nieprawidłowa czynność wątroby, zaburzenie czynności wątroby <sup>2</sup>	
Bardzo rzadko			zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (zwykle związane z zastojem żółci)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			
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 skórna, pokrzywka	
Bardzo rzadko			obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, nadwrażliwość na światło

Częstość nieznana			zespół toksycznej nekrolizy naskórka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			
Często			obrzęk okolicy kostek
Niezbyt często	ból stawów, kurcze mięśni, (kurcze mięśni nóg), ból mięśni		
Rzadko	ból pleców, ból kończyn (ból nóg)	ból ścięgien (objawy podobne do zapalenia ścięgna)	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			
Niezbyt często		zaburzenie czynności nerek w tym ostra niewydolność nerek	zaburzenie w oddawaniu moczu, częstomocz
Rzadko	oddawanie moczu w nocy		
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			
Niezbyt często	zaburzenie erekcji		ginekomastia
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
Często	obrzęk obwodowy		
Niezbyt często	osłabienie, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, obrzęk		ból
Rzadko	złe samopoczucie	objawy grypopodobne	
<b>Badania diagnostyczne</b>			
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	

<sup>1</sup>: działanie mogło być przypadkowe lub o obecnie nieznanym mechanizmie

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

<sup>3</sup>: 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, faks: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **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 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

Pacjenta 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. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, należy umieścić pacjenta w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami oraz natychmiast podać elektrolity i uzupełnić płyny. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące.

Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu zniesienia skutków blokady kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach korzystne może być płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywnego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszyło szybkość jej wchłaniania.

Telmisartan i amlodypina nie są usuwane przez hemodializę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, antagoniści receptorów angiotensyny II oraz antagoniści wapnia, kod ATC: C09DB04.

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

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

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

## Telmisartan

Telmisartan jest aktywnym po podaniu doustnym swoistym antagonistą receptora (AT<sub>1</sub>) angiotensyny II. Dzięki wysokiemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT<sub>1</sub> receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT<sub>1</sub>. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT<sub>1</sub>. To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT<sub>2</sub> 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 krwi 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 przeciwnadciśnieniowe występuje stopniowo w ciągu 3 godzin. Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia.

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

Telmisartan podany pacjentom z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie skurczowe i rozkurczowe 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 substancjami z innych klas przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazidem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem ciśnienie tętnicze krwi 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, którym podawano inhibitory 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 tętniczego, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości

farmakodynamicznych, 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 i (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 tętnicze 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 krwi. 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 krwi 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 krwi.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 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 pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne i kontrolowane badania kliniczne wykonywane w oparciu o tolerancję wysiłku u pacjentów z niewydolnością serca w klasie II–IV według NYHA wykazały, że amlodypina nie powodowała pogorszenia stanu pacjentów mierzzonego za pomocą tolerancji wysiłku, frakcji wyrzutowej lewej komory i objawów klinicznych.

Badanie kontrolowane placebo (PRAISE), zaprojektowane w celu oceny pacjentów z niewydolnością serca w klasie III–IV według NYHA otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory ACE, wykazało, że amlodypina nie powodowała zwiększenia ryzyka śmiertelności ani połączonego ryzyka śmiertelności i chorobowości związanej z niewydolnością serca.

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

### Telmisartan/amlodypina

W 8-tygodniowym, wielośrodowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu czynnikowym kontrolowanym placebo, w grupach równoległych u 1461 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym od łagodnego do ciężkiego (średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji siedzącej  $\geq 95$  i  $\leq 119$  mmHg), leczenie każdą kombinacją dawki produktu leczniczego Twynsta powodowało istotnie większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego oraz wyższy odsetek kontroli ciśnienia tętniczego krwi 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  $\geq 100$  mmHg), zadowalającą odpowiedź na monoterapię telmisartanem lub amlodypiną osiągnięto u 32,7–51,8% pacjentów. Obserwowane średnie zmiany skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi 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 istotnie 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).

Automatyczne ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego krwi (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 wielośrodowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu z aktywną kontrolą w grupach równoległych, łącznie 1097 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym od łagodnego do ciężkiego, u których kontrola ciśnienia tętniczego krwi 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 krwi (-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 krwi 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 wielośrodowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu z aktywną kontrolą w grupach równoległych, łącznie 947 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do ciężkiego, u których kontrola ciśnienia tętniczego krwi 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 rozkurczowego i skurczowego 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 krwi 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 krwi poprzez zwiększenie dawki produktu leczniczego 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. Zgłaszane działania niepożądane były zgodne z oczekiwanymi na podstawie profili bezpieczeństwa poszczególnych składników, tj. telmisartanu i amlodypiny. Nie obserwowano żadnych nowych lub cięższych 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 produktu leczniczego Twynsta 40 mg/5 mg oraz 80 mg/5 mg, 8,8% dla dawki produktu leczniczego 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 tętniczego. 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 tętnic wieńcowych 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 ulega szybkiemu wchłanianiu, jednak wchłonięta ilość jest różna. 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 ( $AUC_{0-\infty}$ ) telmisartanu 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 we krwi występuje po 6–12 godzinach po podaniu dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna jest szacowana na 64–80%. Pokarm 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

Telmisartan charakteryzuje się dwuwykładniczą farmakokinetyką rozpadu, 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 podawania. 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)

Dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci i młodzieży nie są dostępne.

### 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. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów młodych. 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 pacjentów 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 pacjentów 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, nie oczekuje się nasilenia toksyczności dla kombinacji obu leków. 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 krwi. U psów stwierdzono poszerzenie z zanikiem kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia lub 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

##### *Szkodliwy wpływ na reprodukcję*

Badania dotyczące reprodukcji przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu dawek około 50-krotnie większych od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, licząc w mg/kg masy ciała.

##### *Zaburzenia płodności*

Nie obserwowano wpływu maleinianu amlodypiny podawanego doustnie na płodność szczurów (samce przez 64 dni, samice przez 14 dni przed parzeniem) w dawkach do 10 mg/kg/dobę amlodypiny (około 8-krotność\* maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 10 mg/dobę w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>).

W innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczurów podawano amlodypiny bezytan przez 30 dni w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi licząc w mg/kg, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia oraz liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

##### *Rakotwórczość, mutageneza*

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w diecie przez dwa lata, w stężeniu obliczonym w taki sposób, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (w przypadku myszy zbliżona do, a u szczurów dwukrotnie\* większa od maksymalnej zalecanej dawki klinicznej wynoszącej 10 mg, licząc w mg/m<sup>2</sup>) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

Badania mutagenności nie wykazały działań związanych ze stosowaniem produktu leczniczego ani na poziomie genów, ani chromosomów.

\*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

## **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**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Tabletki należy wyjąć z blistra wyłącznie bezpośrednio przed zażyciem.

### **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  
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**

7 grudnia 2021

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