

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 168,64 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Modrobílé oválné dvouvrstvé tablety s vyrytým kódem přípravku A1 a logem společnosti na bílé vrstvě.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů:

Přídavná léčba

Přípravek Twynsta 40 mg/5 mg je indikován u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován samotným amlodipinem 5 mg.

Substituční léčba

Dospělí pacienti, kteří užívají telmisartan a amlodipin ve formě jednosložkových přípravků, mohou užívat tablety přípravku Twynsta, který obsahuje stejnou dávku jednotlivých složek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka tohoto léčivého přípravku je jedna tableta denně.

Maximální doporučená dávka je jedna tableta 80 mg telmisartanu/10 mg amlodipinu denně. Tento přípravek je určen k dlouhodobé léčbě.

Současné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena, což může vést ke zvýšenému účinku při snižování krevního tlaku (viz bod 4.5).

Přídavná terapie

Přípravek Twynsta 40 mg/5 mg lze podávat pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován samotným amlodipinem 5 mg.

Před změnou na fixní kombinaci se doporučuje individuální titrace dávky jednotlivých složek (t.j. amlodipinu a telmisartanu). Pokud je to klinicky vhodné, je možné zvážit přímou změnu z monoterapie na fixní kombinaci.

Pacienti léčení dávkou 10 mg amlodipinu, u nichž se objevují některé nežádoucí účinky limitující podávání této dávky, jako je například edém, mohou být převedeni na léčbu tabletami přípravku Twynsta 40 mg/5 mg jednou denně, což sníží dávku amlodipinu bez poklesu celkové očekávané antihypertenzní odpovědi.

Substituční léčba

Pacienti léčení telmisartanem a amlodipinem v samostatných tabletách mohou místo těchto tablet užívat jednou denně tablety přípravku Twynsta, které obsahují stejné dávky jednotlivých složek v jedné tabletě.

Starší pacienti (> 65 let)

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U velmi starých pacientů je k dispozici jen málo údajů.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U pacientů užívajících telmisartan/amlodipin je třeba opatrnosti, protože amlodipin a telmisartan nejsou dialyzovatelné (viz také bod 4.4).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba dávky upravovat.

Porucha funkce jater

Podávání přípravku Twynsta je kontraindikováno u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je nutno telmisartan/amlodipin podávat se zvýšenou opatrností. U telmisartanu by dávka neměla překročit 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost telmisartanu/amlodipinu u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Twynsta lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Doporučuje se užívat přípravek Twynsta spolu s dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Obstrukce žlučových a závažná porucha funkce jater
- Šok (včetně kardiogenního šoku)
- Obstrukce výtokové části levé komory (např. vysoký stupeň aortální stenózy)
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu

Současné užívání telmisartanu/amlodipinu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky

plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

Telmisartan je vylučován převážně žlučí. U pacientů s obstrukcí žlučodů nebo s jaterní insuficiencí lze očekávat jeho sníženou clearance. Dále, podobně jako u všech antagonistů kalcia, se poločas amlodipinu prodlužuje u pacientů s poruchou funkce jater a nebylo stanoveno žádné doporučení, pokud jde o dávkování. Telmisartan/amlodipin je proto u těchto pacientů nutno podávat se zvýšenou opatrností.

Renovaskulární hypertenze

Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS), hrozí zvýšené riziko závažné hypotenze a renální nedostatečnosti.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají telmisartan/amlodipin, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním telmisartanu/amlodipinu pacientům po nedávné transplantaci ledvin. Telmisartan a amlodipin nejsou dialyzovatelné.

Intravaskulární hypovolémie

U pacientů s poklesem objemu intravaskulárních tekutin a/nebo koncentrace sodíku v důsledku např. intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení, se zejména po první dávce může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy by se měly ještě před podáním telmisartanu korigovat. Pokud se po podání telmisartanu/amlodipinu vyskytne hypotenze, je třeba pacienta umístit do polohy vleže naznak, a pokud je to nezbytné, podat intravenózní infúzi fyziologického roztoku. V léčbě lze pokračovat po stabilizaci krevního tlaku.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Ostatní stavy provázené stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (t.j. například u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky ovlivňujícími tento systém spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií, nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-angiotenzinového systému. Proto se u nich léčba telmisartanem nedoporučuje.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

Stejně jako při podávání jiných vazodilatancií je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo u pacientů s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií.

Nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu

Neexistují žádné údaje podporující užívání telmisartanu/amlodipinu u nestabilní anginy pectoris a v průběhu infarktu myokardu nebo v průběhu jednoho měsíce po něm.

Srdeční selhání

V dlouhodobé placebem kontrolované studii s amlodipinem (PRAISE-2) u pacientů se srdečním selháním NYHA III a IV neischemické etiologie bylo podávání amlodipinu spojeno se zvýšeným hlášením plicního edému, přestože nebyl žádný významný rozdíl v incidenci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem (viz bod 5.1).

Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

U těchto pacientů se může při léčbě telmisartanem objevit hypoglykemie. Proto je u nich vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, může být potřeba úprava dávky inzulinu nebo antidiabetik.

Hyperkalemie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, může vést k hyperkalemii. Hyperkalemie může být fatální u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými interkurentními příhodami.

Při zvažování zahájení současného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Hlavní rizikové faktory hyperkalemie, které je třeba zvažovat, jsou:

- Diabetes mellitus, porucha funkce ledvin, věk (>70 let)
- Kombinace s jedním nebo více léčivými přípravky, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, a/nebo s přípravky pro suplementaci draslíku. Mezi léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vést k hyperkalemii, patří náhražky soli obsahující draslík, kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních inhibitorů COX-2), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimetoprim.
- Interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení renálních funkcí, náhlé zhoršení stavu ledvin (například infekční onemocnění), rozpad buněk (například při akutní ischemii končetiny, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

U těchto rizikových pacientů musí být hladina draslíku v séru pečlivě monitorována (viz bod 4.5).

Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 168,64 mg sorbitolu v jedné tabletě.

Jiné

Stejně jako u kteréhokoliv jiného antihypertenzivního léčivého přípravku může nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné vzájemné interakce mezi oběma složkami této fixní kombinace nebyly v klinických studiích pozorovány.

Interakce vyskytující se v souvislosti s kombinací
Žádné studie lékových interakcí nebyly provedeny.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Jiné antihypertenzivní léčivé přípravky

Účinek telmisartanu/amlodipinu na snížení krevního tlaku může být zesílen současným podáváním jiných antihypertenziv.

Léčivé přípravky s potenciálem ke snížení krevního tlaku

Na základě farmakologických vlastností následně uvedených léčivých přípravků lze očekávat, že tyto přípravky mohou zesílit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně tohoto přípravku: např. baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva. Dále může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem.

Kortikosteroidy (systémové podávání)

Snížení antihypertenzivního účinku.

Interakce související s telmisartanem

Současné podávání se nedoporučuje

Kalium šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík

Antagonisté receptoru angiotenzinu II, jako je telmisartan, zmenšují ztrátu draslíku navozenou diuretiky. Kalium šetřící diuretika, například spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno jejich současné podávání z důvodu prokázané hypokalemie, je nutno je podávat se zvýšenou opatrností a za častých kontrol hladin draslíku v séru.

Lithium

Reverzibilní zvýšení koncentrací lithia v séru a jeho toxicita byly hlášeny při současném podávání lithia spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a s antagonisty receptoru angiotenzinu II včetně telmisartanu. Pokud je podávání takové kombinace nutné, doporučuje se pečlivě monitorovat hladinu lithia v séru.

Jiná antihypertenziva působící na renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS)

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Současné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSA)

NSA (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSA) mohou snižovat antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II. U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno podávat takovou kombinaci velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení a také v pravidelných intervalech během této kombinované terapie.

Ramipril

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému zvýšení AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Digoxin

Při společném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i minimální plazmatické koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (20 %). Při zahájení léčby telmisartanem, při úpravách dávky a při ukončení léčby telmisartanem je nutno monitorovat hladinu digoxinu, aby se udržela v terapeutickém rozmezí.

Interakce související s amlodipinem

Současné podávání vyžadující opatrnost

Inhibitory CYP3A4

Při současném podávání s inhibitory CYP3A4 erythromycinem u mladých pacientů respektive s diltiazemem u pacientů v pokročilejším věku se plazmatická koncentrace amlodipinu zvýšila o 22 % respektive 50 %. Klinický význam tohoto nálezu je však nejistý. Nelze vyloučit, že silné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci amlodipinu ve větším rozsahu než diltiazem. Amlodipin je nutno podávat spolu s inhibitory CYP3A4 se zvýšenou opatrností. Avšak nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přičíst této interakci.

Induktory CYP3A4

Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Grapefruit a grapefruitová šťáva

Současné podávání 240 ml grapefruitové šťávy s jednorázovou perorální dávkou amlodipinu 10 mg u 20 zdravých dobrovolníků neprokázalo významný vliv na farmakokinetické vlastnosti amlodipinu. Současné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se však nadále nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena a může vést ke zvýšení hypotenzních účinků.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Takrolimus

Při současném užívání takrolimu s amlodipinem, může dojít ke zvýšení hladiny takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanismus této interakce není zcela objasněn. Aby se zabránilo toxicitě takrolimu, podávání amlodipinu u pacienta léčeného takrolimem vyžaduje sledování hladiny takrolimu v krvi a popřípadě úpravu dávky takrolimu.

Cyklosporin

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo u jiných populací s výjimkou pacientů po transplantaci ledviny, u kterých bylo pozorováno zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (průměrně o 0% - 40%). U pacientů po transplantaci ledviny léčených amlodipinem je třeba zvážit monitorování hladiny cyklosporinu a pokud je to nutné, má se snížit dávka cyklosporinu.

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek amlodipinu spolu s 80 mg simvastatinu vedlo ke zvýšení expozice simvastatinu až o 77 % ve srovnání se samotným simvastatinem. Proto by dávka simvastatinu u pacientů, kteří užívají amlodipin, měla být limitována na 20 mg denně.

Jiné

Amlodipin byl bezpečně podáván spolu s digoxinem, warfarinem, atorvastatinem, sildenafilem, antacidy (s hydroxidem hlinitým, hydroxidem hořečnatým, simetikonem), cimetidinem, antibiotiky a perorálními antidiabetiky. Při podávání kombinace amlodipinu se sildenafilem vedly obě látky nezávisle na sobě k vlastnímu snížení krevního tlaku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání telmisartanu/amlodipinu těhotným ženám jsou omezené.

S telmisartanem/amlodipinem nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity na zvířatech.

Telmisartan

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Studie s telmisartanem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly přesvědčivé; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčivých přípravků může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledováni, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Amlodipin

Údaje o omezeném počtu exponovaných těhotenství neukazují, že by měl amlodipin nebo jiný blokátor kalciových kanálů škodlivý vliv na zdraví plodu. Avšak může nastat riziko prodloužení porodu.

Kojení

Amlodipin je vylučován do lidského mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý.

Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užívání telmisartanu během kojení, podávání telmisartanu/amlodipinu se nedoporučuje a během kojení je vhodnější zvolit alternativní léčbu s lepším bezpečnostním profilem, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií s fixní kombinací dávek či s jednotlivými léčivými látkami.

Samostatné studie reprodukční toxicity s kombinací telmisartanu a amlodipinu nebyly provedeny. V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu na mužskou a ženskou plodnost. Stejně tak nebyly hlášeny žádné účinky amlodipinu na plodnost mužů a žen (viz bod 5.3).

V předklinických studiích a ve studiích *in vitro* s blokátory kalciových kanálů byly v hlavičkách spermií pozorovány reverzibilní biochemické změny, které mohou snížit schopnost oplodnění. Klinický význam nebyl stanoven.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti by měli být poučeni o tom, že se u nich mohou během léčby objevit nežádoucí účinky, jako je synkopa, somnolence, závrať nebo vertigo (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu je nutno doporučit opatrnost při řízení a obsluze strojů. Pokud pacienti pociťují tyto nežádoucí účinky, měli by se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují závrať a periferní edém. Vzácně se může objevit závažná synkopa (méně než 1 případ z 1000 pacientů).

Nežádoucí účinky, které byly dříve hlášeny u jedné ze složek (telmisartan nebo amlodipin) mohou mít potenciálně nežádoucí účinek i u přípravku Twynsta, přestože nebyly pozorovány v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Bezpečnost a snášenlivost přípravku Twynsta byla hodnocena v pěti kontrolovaných klinických studiích s více než 3500 pacienty, z nichž více než 2500 dostávalo telmisartan v kombinaci s amlodipinem.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<i>Infekce a infestace</i>			
Méně časté		infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy, infekce močových cest včetně cystitidy	
Vzácné	cystitida	sepsy včetně případů vedoucích k úmrtí ¹	
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			
Méně časté		anémie	
Vzácné		trombocytopenie, eozinofilie	
Velmi vzácné			leukocytopenie, trombocytopenie
<i>Poruchy imunitního systému</i>			
Vzácné		hypersenzitivita, anafylaktická reakce	
Velmi vzácné			hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>			
Méně časté		hyperkalemie	
Vzácné		hypoglykemie (u diabetických pacientů)	
Velmi vzácné			hyperglykemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>			
Méně časté			změny nálady
Vzácné	deprese, úzkost, nespavost		zmatenost

Poruchy nervového systému			
Časté	závratě		
Méně časté	somnolence, migréna, bolest hlavy, parestezie		
Vzácné	synkopa, periferní neuropatie, hypestezie, dysgeuzie, tremor		
Velmi vzácné			extrapyramidový syndrom
Poruchy oka			
Méně časté			poruchy zraku
Vzácné		poruchy zraku	
Poruchy ucha a labyrintu			
Méně časté	vertigo		tinnitus
Srdeční poruchy			
Méně časté	bradykardie, palpitace		
Vzácné		tachykardie	
Velmi vzácné			infarkt myokardu, arytmie, komorová tachykardie, fibrilace síní
Cévní poruchy			
Méně časté	hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly		
Velmi vzácné			vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Méně časté	kašel	dyspnoe	dyspnoe, rhinitida
Velmi vzácné	intersticiální plicní nemoc ³		
Gastrointestinální poruchy			
Méně časté	bolest břicha, průjem, nausea	flatulence	změny způsobu vyprazdňování stolice
Vzácné	zvracení, hypertrofie dásní, dyspepsie,	žaludeční nevolnost	

	sucho v ústech		
Velmi vzácné			pankreatitida, gastritida
Poruchy jater a žlučových cest			
Vzácné		abnormální jaterní funkce, jaterní poruchy ²	
Velmi vzácné			hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů (většinou při cholestáze)
Poruchy kůže a podkožní tkáň			
Méně časté	pruritus	hyperhidróza	alopecie, purpura, změny barvy kůže, zvýšené pocení
Vzácné	ekzém, erytém, vyrážka	angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), polékový exantém, toxoaergický exantém, kopřivka	
Velmi vzácné			angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, fotosensitivita
Není známo			toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			
Méně časté	artralgie, svalové spazmy (křeče v nohách), myalgie		
Vzácné	bolesti zad, bolesti končetin (bolest nohou)	bolesti šlach (příznaky podobné zánětu šlach)	
Poruchy ledvin a močových cest			
Méně časté		porucha funkce ledvin včetně akutního renálního selhání	poruchy mikce, polakisurie
Vzácné	nykturie		

Poruchy reprodukčního systému a prsu			
Méně časté	erektilní dysfunkce		gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Časté	periferní edém		
Méně časté	astenie, bolest na hrudníku, únava, edém		bolest
Vzácné	malátnost	onemocnění připomínající chřipku	
Vyšetření			
Méně časté	zvýšení jaterních enzymů	zvýšení hladiny kreatininu v krvi	nárůst hmotnosti, pokles hmotnosti
Vzácné	zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi	vzestup kreatinfosfokinázy v krvi, pokles hemoglobinu	

¹: tento nežádoucí účinek může být náhodný nálezný nebo spojený s dosud neznámým mechanismem

² většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností s telmisartanem se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

³ případy intersticiální plicní nemoci (převážně intersticiální pneumonie a eozinofilní pneumonie), byly hlášeny u telmisartanu po uvedení na trh.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Očekává se, že projevy a příznaky předávkování budou shodné s vystupňovanými farmakologickými účinky. Očekává se, že nejnápadnějším projevem předávkování telmisartanem bude hypotenze a tachykardie; byla hlášena též bradykardie, závratě, zvýšení sérového kreatininu a akutní selhání ledvin.

Předávkování amlodipinem může mít za následek nadměrnou periferní vazodilataci a případnou reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně protražovaná systémová hypotenze až s obrazem šoku s fatálním koncem.

Léčba

Pacient musí být pečlivě monitorován a je nutná symptomatická a podpůrná léčba. Postup závisí na době od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Aktivní uhlí může být užitečné při léčbě předávkování jak telmisartanem, tak amlodipinem.

Je třeba často sledovat sérové elektrolyty a kreatinin. Pokud se objeví hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže nahnat s elevací končetin a rychle je třeba podat náhradu solí a objemu. Je

nutno zavést podpůrnou léčbu. Nitrožilní podání kalcium-glukonátu může být přínosem při snaze zvrátit účinek blokády kalciového kanálu. Telmisartan a amlodipin nejsou odstraňovány hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky ovlivňující systém renin-angiotenzin, antagonisté angiotenzinu II a blokátory kalciových kanálů: ATC kód: C09DB04.

Přípravek Twynsta kombinuje dvě antihypertenzní látky, u nichž se mechanismus kontroly krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí vzájemně doplňuje: jde o antagonistu receptoru angiotenzinu II - telmisartan a dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu - amlodipin. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzivní účinek, který vede ke snížení krevního tlaku ve větší míře, než je tomu u jednotlivých samostatných komponent. Přípravek Twynsta užívaný jednou denně sníží efektivně a důsledně krevní tlak po dobu 24 hodin při podání dávky v terapeutickém rozmezí.

Telmisartan

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ AT₁) účinný po perorálním podání. S velmi vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT₁, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT₁ žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT₂ a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje angiotenzin konvertující enzym (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u lidí téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

Antihypertenzní účinek trvá konstantně 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. Ve studiích kontrolovaných placebem po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve, který byl konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku nejsou jednotné.

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Příspěvek diuretického a natriuretického efektu léčivého přípravku k jeho hypotenznímu působení musí být ještě určen. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalaprilem, hydrochlorothiazidem a lisinaprilem).

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou bez vzniku „rebound“ fenoménu.

Výskyt suchého kašle byl významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v klinických studiích přímo srovnávajících tato dvě antihypertenziva.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů.

Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor přenosu kalciových iontů patřící do dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových iontů), který inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány buněk srdečního svalu a hladkého svalstva cév. Mechanismus antihypertenzivního působení amlodipinu je dán přímým relaxačním účinkem na hladkou svalovinu cév, což vede ke snížení periferní cévní rezistence a snížení krevního tlaku. Experimentální údaje ukazují, že se amlodipin váže na dihydropyridinová non-dihydropyridinová vazebná místa. Amlodipin působí relativně selektivně na cévy, jeho účinek na buňky hladké svaloviny cév je větší než účinek na svalové buňky srdce.

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně sníží krevní tlak v poloze vleže naznak i v poloze vestoje po celou dobu 24hodinového intervalu. Díky pomalému nástupu účinku se po podávání amlodipinu nevyskytuje akutní hypotenze.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin měly terapeutické dávky amlodipinu za následek snížení renální vaskulární rezistence a vzestup glomerulární filtrace a efektivního renálního plazmatického průtoku beze změny filtrační frakce či proteinurie.

Amlodipin není spojován s žádnými nežádoucími metabolickými účinky nebo se změnami plazmatických hladin lipidů a jeho podávání je vhodné u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie založené na cvičení u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA II-IV ukázaly, že amlodipin nevedl ke klinickému zhoršení podle měření tolerance cvičení, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE) navržena k hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III-IV užívajících digoxin, diuretika a ACE inhibitory ukázala, že amlodipin nevedl ke zvýšení rizika mortality nebo kombinované mortality a morbidit při srdečním selhání.

V pokračovací dlouhodobé placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických symptomů či objektivních nálezů naznačujících základní ischemické onemocnění, při stabilních dávkách ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. V té samé populaci byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému, ale nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl ve výskytu zhoršení srdečního selhání v porovnání s placebem.

Telmisartan/Amlodipin

V 8týdenní multicentrické, randomizované, dvojitě slepé a placebem kontrolované faktoriální studii s paralelním uspořádáním skupin u 1461 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí (střední diastolický krevní tlak vsedě ≥ 95 a ≤ 119 mmHg), vedla léčba každou kombinovanou dávkou přípravku Twynsta k významně vyššímu snížení diastolického i systolického krevního tlaku a k vyšší míře dosažení kontroly tlaku v porovnání s monoterapií jednotlivými komponentami přípravku.

Přípravek Twynsta vykázal s dávkou související pokles systolického/diastolického krevního tlaku napříč rozsahem terapeutických dávek ve výši -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) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Snížení diastolického krevního tlaku < 90 mmHg bylo dosaženo u 71,6 %, respektive 74,8 %, 82,1 % a 85,3 % pacientů. Hodnoty jsou přizpůsobeny na výchozí stav a zemi.

Většina antihypertenzivního účinku byla dosažena během 2 týdnů od zahájení terapie.

V podskupině 1050 pacientů se středně závažnou až závažnou hypertenzí (s DTK ≥ 100 mmHg) 32,7 - 51,8 % dostatečně reagovalo na monoterapii buď telmisartanem nebo amlodipinem. Pozorované průměrné změny systolického/diastolického krevního tlaku při kombinované léčbě obsahující amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg při dávce 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg při dávce 80 mg/5 mg) byly srovnatelné nebo vyšší než změny pozorované s amlodipinem 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a byly spojeny s významně nižším výskytem edému (1,4 % při dávce 40 mg/5 mg; 0,5 % při dávce 80 mg/5 mg; 17,6 % s amlodipinem 10 mg).

Automatická ambulantní monitorace krevního tlaku (ABPM) provedená u podskupiny 562 pacientů potvrdila výsledky, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku pozorované v klinických podmínkách, a to konzistentně po dobu celého 24hodinového dávkovacího intervalu.

V další multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 1097 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 5 mg, přípravek Twynsta (40 mg/5 mg nebo 80 mg/5 mg) nebo amlodipin samotný (5 mg nebo 10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než obě dávky monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-13,6/-9,4 mmHg a -15,0/-10,6 mmHg pro kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg a -11,1/-8,0 mmHg pro amlodipin 5 mg a 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s odpovídající monoterapií (56,7 % a 63,8 % při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus 42 % a 56,7 % při amlodipinu 5 mg a 10 mg). Výskyt edému byl výrazně nižší při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg ve srovnání s amlodipinem 10 mg (4,4 % versus 24,9 %).

V jiné multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 947 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 10 mg, přípravek Twynsta (40 mg/10 mg nebo 80 mg/10 mg) nebo amlodipin samotný (10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-11,1/-9,2 mmHg a -11,3/-9,3 mmHg při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg při amlodipinu 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s monoterapií (63,7 % a 66,5 % při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus 51,1 % při amlodipinu 10 mg).

Ve dvou korespondujících otevřených studiích s dlouhodobým sledováním, které trvaly po dobu dalších 6 měsíců, se účinek přípravku Twynsta udržel po celé hodnocené období. Vedle toho bylo prokázáno, že se u některých pacientů s krevním tlakem nedostatečně kontrolovaným přípravkem Twynsta 40 mg/10 mg projevil dodatečný pokles krevního tlaku po zvýšení dávky přípravku Twynsta na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežádoucích účinků přípravku Twynsta v programu klinických studií byl nízký, nežádoucí účinky zaznamenalo pouze 12,7 % léčených pacientů. Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky byly periferní edém a závrať (viz také bod 4.8). Hlášené nežádoucí účinky byly ve shodě s nežádoucími účinky očekávanými z bezpečnostních profilů jednotlivých komponent telmisartanu a amlodipinu. Žádné nové nebo závažnější nežádoucí účinky nebyly pozorovány. Příhody se vztahem k edému (periferní edém, generalizovaný edém a edém) byly konzistentně nižší u pacientů, kteří dostávali přípravek Twynsta, oproti pacientům, kteří užívali amlodipin 10 mg. Ve studii s faktoriálním uspořádáním byl výskyt edému 1,3 % u přípravku Twynsta 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg, 8,8 % u přípravku Twynsta 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg a 18,4 % u amlodipinu 10 mg. U pacientů s krevním tlakem nekontrolovaným amlodipinem 5 mg byl výskyt edému 4,4 % pro 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pro amlodipin 10 mg.

Antihypertenzivní účinek přípravku Twynsta byl podobný bez ohledu na věk a pohlaví a byl podobný u pacientů s diabetem i bez diabetu.

Přípravek Twynsta nebyl studován v žádné jiné populaci pacientů, než v populaci pacientů s hypertenzí. Telmisartan byl studován v rozsáhlé studii zaměřené na kardiovaskulární výsledky u 25 620 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem (ONTARGET). Amlodipin byl studován u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky dokumentovaným onemocněním koronárních tepen.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Twynsta u všech podskupin pediatrické populace s hypertenzí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixní kombinace

Rychlost a míra absorpce přípravku Twynsta jsou shodné s biologickou dostupností telmisartanu a amlodipinu při jejich podání ve formě individuálních tablet.

Absorpce

Absorpce telmisartanu je rychlá, i když rozsah jeho vstřebávání kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu představuje asi 50 %. Pokud se telmisartan podává spolu s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ($AUC_{0-\infty}$) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do 19 % (dávka 160 mg). Do 3 hodin po podání jsou plazmatické koncentrace podobné, ať je telmisartan podán nalačno nebo současně s jídlem.

Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře absorbuje s maximální plazmatickou koncentrací za 6-12 hodin po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce

Telmisartan se z velké části váže na plazmatické bílkoviny (>99,5 %), především na albumin a alfa-1-kyselý glykoprotein. Distribuční objem v ustáleném stavu (V_{dss}) dosahuje přibližně 500 l.

Distribuční objem amlodipinu je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že u pacientů s hypertenzí je přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu vázáno na bílkoviny plasmy.

Biotransformace

Telmisartan se metabolizuje konjugací na glukuronid výchozí látky. U konjugátu nebyla prokázána žádná farmakologická aktivita.

Amlodipin je rozsáhle (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neúčinné metabolity.

Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace >20 hodin. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou nerovnoměrně s dávkou.

V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

Po perorálním (a nitrožilním) podání se telmisartan téměř výhradně eliminuje stolicí, většinou jako nezměněná sloučenina. Kumulativní vylučování močí je <1 % dávky. Celková plazmatická clearance (Cl_{tot}) je vysoká (přibližně 1000 ml/min) v porovnání s průtokem krve játry (kolem 1500 ml/min).

Eliminace amlodipinu z plazmy je bifázická s terminálním poločasem eliminace přibližně 30 až 50 hodin při jedné dávce denně. Plazmatické hladiny rovnovážného stavu jsou dosaženy po nepřetržitém podávání po dobu 7-8 dní. 10 % amlodipinu v nezměněné formě a 60 % metabolitů amlodipinu se vylučuje močí.

Linearita/nelinearita

Nepředpokládá se, že by malé snížení AUC u telmisartanu mohlo vést ke snížení terapeutické účinnosti. Neexistuje lineární závislost mezi dávkami a plazmatickými hladinami. Hodnoty C_{max} a v menší míře i AUC rostou nerovnoměrně při dávkách překračujících 40 mg.

Amlodipin vykazuje lineární farmakokinetiku.

Pediatrická populace (věk pod 18 let)

Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci.

Pohlaví

Byly pozorovány rozdíly v plazmatických koncentracích v závislosti na pohlaví, s hodnotami C_{max} přibližně třikrát a AUC přibližně dvakrát vyššími u žen než u mužů.

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se mezi mladými a staršími pacienty neliší.

Čas k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je podobný u starších i mladších jedinců. U starších pacientů má clearance amlodipinu tendenci k poklesu s výsledným nárůstem AUC a poločasu eliminace.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace v plazmě, avšak u pacientů s nedostatečností ledvin podstupujících dialýzu byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u pacientů s renální nedostatečností do vysoké míry váže na plazmatické bílkoviny a dialýzou jej nelze odstranit. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění. Farmakokinetika amlodipinu není poruchou funkce ledvin významně ovlivněna.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti téměř na 100 %. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce jater nemění. Clearance amlodipinu je u pacientů s jaterní insuficiencí snižena a důsledkem je nárůst AUC přibližně o 40-60 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že se neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipinu nepřekrývají, u jejich kombinace nebylo očekáváno žádné zhoršení toxicity. To bylo ověřeno v subchronické (13týdenní) toxikologické studii u potkanů, u kterých byly testovány dávky 3,2/0,8, 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipinu.

Předklinické údaje dostupné pro jednotlivé komponenty této fixní kombinace jsou uvedeny dále.

Telmisartan

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu v krvi), a ke zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, ulcerace nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinického hodnocení jak inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, tak antagonistů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku. U obou druhů byly pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam.

Žádný jasný důkaz o teratogenním účinku nebyl pozorován, avšak v toxických dávkách telmisartanu byl zjištěn vliv na postnatální vývoj potomků, jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. Neexistuje žádný důkaz o teratogenním účinku, ale z experimentů na zvířatech vyplynulo riziko podávání telmisartanu na postnatální vývoj jedince, jako je nižší tělesná hmotnost, opožděné otevírání očí a vyšší úmrtnost.

Testy *in vitro* neprokázaly mutagenní a významnou klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myší.

Amlodipin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích reprodukční toxicity u potkanů bylo po vysokých dávkách pozorováno opoždění vrhu, obtížný vrh a zhoršené přežívání plodů i mláďat. Neobjevil se žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipin-maleátem per os (samci byli léčeni po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před spářením) v dávkách až 10 mg amlodipinu/kg/den (asi 10násobek maximální doporučené dávky u lidí ve výši 10 mg/den na základě mg/m²).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Brilantní modř FCF (E133)
Černý oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Magnesium-stearát
Kukuřičný škrob
Meglumin
Mikrokrystalická celulóza
Povidon 25
Předbobtnalý škrob (připravený z kukuřičného škrobu)
Hydroxid sodný

Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry (PA/Al/PVC/Al) v krabičce obsahující 14, 28, 56, 98 tablet nebo Al/Al perforované jednodávkové blistry (PA/Al/PVC/Al) v krabičce obsahující 30 x 1, 90 x 1 tabletu a vícenásobné balení obsahující 360 (4 balení po 90 x 1) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/10/648/001 (14 tablet)

EU/1/10/648/002 (28 tablet)

EU/1/10/648/003 (30 x 1 tableta)

EU/1/10/648/004 (56 tablet)

EU/1/10/648/005 (90 x 1 tableta)

EU/1/10/648/006 (98 tablet)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. října 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 20. srpna 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 168,64 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Modrobílé oválné dvouvrstvé tablety s vyrytým kódem přípravku A2 a logem společnosti na bílé vrstvě.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů:

Přídavná léčba

Přípravek Twynsta 40 mg/10 mg je indikován u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován samotným amlodipinem 10 mg.

Substituční léčba

Dospělí pacienti, kteří užívají telmisartan a amlodipin ve formě jednosložkových přípravků, mohou užívat tablety přípravku Twynsta, který obsahuje stejnou dávku jednotlivých složek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka tohoto léčivého přípravku je jedna tableta denně.

Maximální doporučená dávka je jedna tableta 80 mg telmisartanu/10 mg amlodipinu denně. Tento přípravek je určen k dlouhodobé léčbě.

Současné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena, což může vést ke zvýšenému účinku při snižování krevního tlaku (viz bod 4.5).

Přídavná terapie

Přípravek Twynsta 40 mg/10 mg lze podávat pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován samotným amlodipinem 10 mg.

Před změnou na fixní kombinaci se doporučuje individuální titrace dávky jednotlivých složek (t.j. amlodipinu a telmisartanu). Pokud je to klinicky vhodné, je možné zvážit přímou změnu z monoterapie na fixní kombinaci.

Pacienti léčení dávkou 10 mg amlodipinu, u nichž se objevují některé nežádoucí účinky limitující podávání této dávky, jako je například edém, mohou být převedeni na léčbu tabletami přípravku Twynsta 40 mg/5 mg jednou denně, což sníží dávku amlodipinu bez poklesu celkové očekávané antihypertenzní odpovědi.

Substituční léčba

Pacienti léčení telmisartanem a amlodipinem v samostatných tabletách mohou místo těchto tablet užívat jednou denně tablety přípravku Twynsta, které obsahují stejné dávky jednotlivých složek v jedné tabletě.

Starší pacienti (> 65 let)

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U velmi starých pacientů je k dispozici jen málo údajů.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U pacientů užívajících telmisartan/amlodipin je třeba opatrnosti, protože amlodipin a telmisartan nejsou dialyzovatelné (viz také bod 4.4).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba dávky upravovat.

Porucha funkce jater

Podávání přípravku Twynsta je kontraindikováno u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je nutno telmisartan/amlodipin podávat se zvýšenou opatrností. U telmisartanu by dávka neměla překročit 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost telmisartanu/amlodipinu u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Twynsta lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Doporučuje se užívat přípravek Twynsta spolu s dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Obstrukce žlučových a závažná porucha funkce jater
- Šok (včetně kardiogenního šoku)
- Obstrukce výtokové části levé komory (např. vysoký stupeň aortální stenózy)
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu

Současné užívání telmisartanu/amlodipinu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky

plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

Telmisartan je vylučován převážně žlučí. U pacientů s obstrukcí žlučovýchodů nebo s jaterní insuficiencí lze očekávat jeho sníženou clearance. Dále, podobně jako u všech antagonistů kalcia, se poločas amlodipinu prodlužuje u pacientů s poruchou funkce jater a nebylo stanoveno žádné doporučení, pokud jde o dávkování. Telmisartan/amlodipin je proto u těchto pacientů nutno podávat se zvýšenou opatrností.

Renovaskulární hypertenze

Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS), hrozí zvýšené riziko závažné hypotenze a renální nedostatečnosti.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají telmisartan/amlodipin, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním telmisartanu/amlodipinu pacientům po nedávné transplantaci ledvin. Telmisartan a amlodipin nejsou dialyzovatelné.

Intravaskulární hypovolémie

U pacientů s poklesem objemu intravaskulárních tekutin a/nebo koncentrace sodíku v důsledku např. intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení, se zejména po první dávce může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy by se měly ještě před podáním telmisartanu korigovat. Pokud se po podání telmisartanu/amlodipinu vyskytne hypotenze, je třeba pacienta umístit do polohy vleže naznak, a pokud je to nezbytné, podat intravenózní infúzi fyziologického roztoku. V léčbě lze pokračovat po stabilizaci krevního tlaku.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Ostatní stavy provázené stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (t.j. například u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky ovlivňujícími tento systém spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií, nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-angiotenzinového systému. Proto se u nich léčba telmisartanem nedoporučuje.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

Stejně jako při podávání jiných vazodilatancií je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo u pacientů s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií.

Nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu

Neexistují žádné údaje podporující užívání telmisartanu/amlodipinu u nestabilní anginy pectoris a v průběhu infarktu myokardu nebo v průběhu jednoho měsíce po něm.

Srdeční selhání

V dlouhodobé placebem kontrolované studii s amlodipinem (PRAISE-2) u pacientů se srdečním selháním NYHA III a IV neischemické etiologie bylo podávání amlodipinu spojeno se zvýšeným hlášením plicního edému, přestože nebyl žádný významný rozdíl v incidenci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem (viz bod 5.1).

Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

U těchto pacientů se může při léčbě telmisartanem objevit hypoglykemie. Proto je u nich vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, může být potřeba úprava dávky inzulinu nebo antidiabetik.

Hyperkalemie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, může vést k hyperkalemii. Hyperkalemie může být fatální u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými interkurentními příhodami.

Při zvažování zahájení současného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Hlavní rizikové faktory hyperkalemie, které je třeba zvažovat, jsou:

- Diabetes mellitus, porucha funkce ledvin, věk (>70 let)
- Kombinace s jedním nebo více léčivými přípravky, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, a/nebo s přípravky pro suplementaci draslíku. Mezi léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vést k hyperkalemii, patří náhražky soli obsahující draslík, kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních inhibitorů COX-2), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimetoprim.
- Interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení renálních funkcí, náhlé zhoršení stavu ledvin (například infekční onemocnění), rozpad buněk (například při akutní ischemii končetiny, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

U těchto rizikových pacientů musí být hladina draslíku v séru pečlivě monitorována (viz bod 4.5).

Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 168,64 mg sorbitolu v jedné tabletě.

Jiné

Stejně jako u kteréhokoliv jiného antihypertenzivního léčivého přípravku může nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné vzájemné interakce mezi oběma složkami této fixní kombinace nebyly v klinických studiích pozorovány.

Interakce vyskytující se v souvislosti s kombinací
Žádné studie lékových interakcí nebyly provedeny.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Jiné antihypertenzivní léčivé přípravky

Účinek telmisartanu/amlodipinu na snížení krevního tlaku může být zesílen současným podáváním jiných antihypertenziv.

Léčivé přípravky s potenciálem ke snížení krevního tlaku

Na základě farmakologických vlastností následně uvedených léčivých přípravků lze očekávat, že tyto přípravky mohou zesílit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně tohoto přípravku : např. baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva. Dále může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem.

Kortikosteroidy (systémové podávání)

Snížení antihypertenzivního účinku.

Interakce související s telmisartanem

Současné podávání se nedoporučuje

Kalium šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík

Antagonisté receptoru angiotenzinu II, jako je telmisartan, zmenšují ztrátu draslíku navozenou diuretiky. Kalium šetřící diuretika, například spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno jejich současné podávání z důvodu prokázané hypokalemie, je nutno je podávat se zvýšenou opatrností a za častých kontrol hladin draslíku v séru.

Lithium

Reverzibilní zvýšení koncentrací lithia v séru a jeho toxicita byly hlášeny při současném podávání lithia spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a s antagonisty receptoru angiotenzinu II včetně telmisartanu. Pokud je podávání takové kombinace nutné, doporučuje se pečlivě monitorovat hladinu lithia v séru.

Jiná antihypertenziva působící na renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS)

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Současné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSA)

NSA (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSA) mohou snižovat antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II. U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno podávat takovou kombinaci velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení a také v pravidelných intervalech během této kombinované terapie.

Ramipril

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému zvýšení AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Digoxin

Při společném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i minimální plazmatické koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (20 %). Při zahájení léčby telmisartanem, při úpravách dávky a při ukončení léčby telmisartanem je nutno monitorovat hladinu digoxinu, aby se udržela v terapeutickém rozmezí.

Interakce související s amlodipinem

Současné podávání vyžadující opatrnost

Inhibitory CYP3A4

Při současném podávání s inhibitory CYP3A4 erythromycinem u mladých pacientů respektive s diltiazemem u pacientů v pokročilejším věku se plazmatická koncentrace amlodipinu zvýšila o 22 % respektive 50 %. Klinický význam tohoto nálezu je však nejistý. Nelze vyloučit, že silné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci amlodipinu ve větším rozsahu než diltiazem. Amlodipin je nutno podávat spolu s inhibitory CYP3A4 se zvýšenou opatrností. Avšak nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přičíst této interakci.

Induktory CYP3A4

Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Grapefruit a grapefruitová šťáva

Současné podávání 240 ml grapefruitové šťávy s jednorázovou perorální dávkou amlodipinu 10 mg u 20 zdravých dobrovolníků neprokázalo významný vliv na farmakokinetické vlastnosti amlodipinu. Současné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se však nadále nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena a může vést ke zvýšení hypotenzních účinků.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Takrolimus

Při současném užívání takrolimu s amlodipinem, může dojít ke zvýšení hladiny takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanismus této interakce není zcela objasněn. Aby se zabránilo toxicitě takrolimu, podávání amlodipinu u pacienta léčeného takrolimem vyžaduje sledování hladiny takrolimu v krvi a popřípadě úpravu dávky takrolimu.

Cyklosporin

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo u jiných populací s výjimkou pacientů po transplantaci ledviny, u kterých bylo pozorováno zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (průměrně o 0% - 40%). U pacientů po transplantaci ledviny léčených amlodipinem je třeba zvážit monitorování hladiny cyklosporinu a pokud je to nutné, má se snížit dávka cyklosporinu.

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek amlodipinu spolu s 80 mg simvastatinu vedlo ke zvýšení expozice simvastatinu až o 77 % ve srovnání se samotným simvastatinem. Proto by dávka simvastatinu u pacientů, kteří užívají amlodipin, měla být limitována na 20 mg denně.

Jiné

Amlodipin byl bezpečně podáván spolu s digoxinem, warfarinem, atorvastatinem, sildenafilem, antacidy (s hydroxidem hlinitým, hydroxidem hořečnatým, simetikonem), cimetidinem, antibiotiky a perorálními antidiabetiky. Při podávání kombinace amlodipinu se sildenafilem vedly obě látky nezávisle na sobě k vlastnímu snížení krevního tlaku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání telmisartanu/amlodipinu těhotným ženám jsou omezené.

S telmisartanem/amlodipinem nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity na zvířatech.

Telmisartan

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Studie s telmisartanem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly přesvědčivé; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčivých přípravků může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledováni, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Amlodipin

Údaje o omezeném počtu exponovaných těhotenství neukazují, že by měl amlodipin nebo jiný blokátor kalciových kanálů škodlivý vliv na zdraví plodu. Avšak může nastat riziko prodloužení porodu.

Kojení

Amlodipin je vylučován do lidského mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý.

Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užívání telmisartanu během kojení, podávání telmisartanu/amlodipinu se nedoporučuje a během kojení je vhodnější zvolit alternativní léčbu s lepším bezpečnostním profilem, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií s fixní kombinací dávek či s jednotlivými léčivými látkami.

Samostatné studie reprodukční toxicity s kombinací telmisartanu a amlodipinu nebyly provedeny. V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu na mužskou a ženskou plodnost. Stejně tak nebyly hlášeny žádné účinky amlodipinu na plodnost mužů a žen (viz bod 5.3).

V předklinických studiích a ve studiích *in vitro* s blokátory kalciových kanálů byly v hlavičkách spermií pozorovány reverzibilní biochemické změny, které mohou snížit schopnost oplodnění. Klinický význam nebyl stanoven.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti by měli být poučeni o tom, že se u nich mohou během léčby objevit nežádoucí účinky, jako je synkopa, somnolence, závrať nebo vertigo (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu je nutno doporučit opatrnost při řízení a obsluze strojů. Pokud pacienti pociťují tyto nežádoucí účinky, měli by se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují závratě a periferní edém. Vzácně se může objevit závažná synkopa (méně než 1 případ z 1000 pacientů).

Nežádoucí účinky, které byly dříve hlášeny u jedné ze složek (telmisartan nebo amlodipin) mohou mít potenciálně nežádoucí účinek i u přípravku Twynsta, přestože nebyly pozorovány v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Bezpečnost a snášenlivost přípravku Twynsta byla hodnocena v pěti kontrolovaných klinických studiích s více než 3500 pacienty, z nichž více než 2500 dostávalo telmisartan v kombinaci s amlodipinem.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<i>Infekce a infestace</i>			
Méně časté		infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy, infekce močových cest včetně cystitidy	
Vzácné	cystitida	sepsy včetně případů vedoucích k úmrtí ¹	
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			
Méně časté		anémie	
Vzácné		trombocytopenie, eozinofilie	
Velmi vzácné			leukocytopenie, trombocytopenie
<i>Poruchy imunitního systému</i>			
Vzácné		hypersenzitivita, anafylaktická reakce	
Velmi vzácné			hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>			
Méně časté		hyperkalemie	
Vzácné		hypoglykemie (u diabetických pacientů)	
Velmi vzácné			hyperglykemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>			
Méně časté			změny nálady
Vzácné	deprese, úzkost, nespavost		zmatenost

Poruchy nervového systému			
Časté	závratě		
Méně časté	somnolence, migréna, bolest hlavy, parestezie		
Vzácné	synkopa, periferní neuropatie, hypestezie, dysgeuzie, tremor		
Velmi vzácné			extrapyramidový syndrom
Poruchy oka			
Méně časté			poruchy zraku
Vzácné		poruchy zraku	
Poruchy ucha a labyrintu			
Méně časté	vertigo		Tinnitus
Srdeční poruchy			
Méně časté	bradykardie, palpitace		
Vzácné		tachykardie	
Velmi vzácné			infarkt myokardu, arytmie, komorová tachykardie, fibrilace síní
Cévní poruchy			
Méně časté	hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly		
Velmi vzácné			vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Méně časté	kašel	dyspnoe	dyspnoe, rhinitida
Velmi vzácné	intersticiální plicní nemoc ³		
Gastrointestinální poruchy			
Méně časté	bolest břicha, průjem, nausea	flatulence	změny zůsobu vyprazdňování stolice
Vzácné	zvracení, hypertrofie dásní, dyspepsie,	žaludeční nevolnost	

	sucho v ústech		
Velmi vzácné			pankreatitida, gastritida
Poruchy jater a žlučových cest			
Vzácné		abnormální jaterní funkce, jaterní poruchy ²	
Velmi vzácné			hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů (většinou při cholestáze)
Poruchy kůže a podkožní tkáň			
Méně časté	pruritus	hyperhidróza	alopecie, purpura, změny barvy kůže, zvýšené pocení
Vzácné	ekzém, erytém, vyrážka	angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), polékový exantém, toxoaergický exantém, kopřivka	
Velmi vzácné			angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, fotosensitivita
Není známo			toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			
Méně časté	artralgie, svalové spazmy (křeče v nohách), myalgie		
Vzácné	bolesti zad, bolesti končetin (bolest nohou)	bolesti šlach (příznaky podobné zánětu šlach)	
Poruchy ledvin a močových cest			
Méně časté		porucha funkce ledvin včetně akutního renálního selhání	poruchy mikce, polakisurie
Vzácné	nykturie		

Poruchy reprodukčního systému a prsu			
Méně časté	erektilní dysfunkce		gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Časté	periferní edém		
Méně časté	astenie, bolest na hrudníku, únava, edém		Bolest
Vzácné	malátnost	onemocnění připomínající chřipku	
Vyšetření			
Méně časté	zvýšení jaterních enzymů	zvýšení hladiny kreatininu v krvi	nárůst hmotnosti, pokles hmotnosti
Vzácné	zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi	vzestup kreatinfosfokinázy v krvi, pokles hemoglobinu	

¹: tento nežádoucí účinek může být náhodný nálezný nebo spojený s dosud neznámým mechanismem

² většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností s telmisartanem se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

³ případy intersticiální plicní nemoci (převážně intersticiální pneumonie a eozinofilní pneumonie), byly hlášeny u telmisartanu po uvedení na trh.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Očekává se, že projevy a příznaky předávkování budou shodné s vystupňovanými farmakologickými účinky. Očekává se, že nejnápadnějším projevem předávkování telmisartanem bude hypotenze a tachykardie; byla hlášena též bradykardie, závratě, zvýšení sérového kreatininu a akutní selhání ledvin.

Předávkování amlodipinem může mít za následek nadměrnou periferní vazodilataci a případnou reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně protražovaná systémová hypotenze až s obrazem šoku s fatálním koncem.

Léčba

Pacient musí být pečlivě monitorován a je nutná symptomatická a podpůrná léčba. Postup závisí na době od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Aktivní uhlí může být užitečné při léčbě předávkování jak telmisartanem, tak amlodipinem.

Je třeba často sledovat sérové elektrolyty a kreatinin. Pokud se objeví hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže nahnat s elevací končetin a rychle je třeba podat náhradu solí a objemu. Je

nutno zavést podpůrnou léčbu. Nitrožilní podání kalcium-glukonátu může být přínosem při snaze zvrátit účinek blokády kalciového kanálu. Telmisartan a amlodipin nejsou odstraňovány hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky ovlivňující systém renin-angiotenzin, antagonisté angiotenzinu II a blokátory kalciových kanálů: ATC kód: C09DB04.

Přípravek Twynsta kombinuje dvě antihypertenzní látky, u nichž se mechanismus kontroly krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí vzájemně doplňuje: jde o antagonistu receptoru angiotenzinu II - telmisartan a dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu - amlodipin. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzivní účinek, který vede ke snížení krevního tlaku ve větší míře, než je tomu u jednotlivých samostatných komponent. Přípravek Twynsta užívaný jednou denně sníží efektivně a důsledně krevní tlak po dobu 24 hodin při podání dávky v terapeutickém rozmezí.

Telmisartan

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ AT₁) účinný po perorálním podání. S velmi vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT₁, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT₁ žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT₂ a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje angiotenzin konvertující enzym (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u lidí téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

Antihypertenzní účinek trvá konstantně 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. Ve studiích kontrolovaných placebem po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve, který byl konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku nejsou jednotné.

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Příspěvek diuretického a natriuretického efektu léčivého přípravku k jeho hypotenznímu působení musí být ještě určen. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalaprilem, hydrochlorothiazidem a lisinoprilem).

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou bez vzniku „rebound“ fenoménu.

Výskyt suchého kašle byl významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v klinických studiích přímo srovnávajících tato dvě antihypertenziva.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů.

Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor přenosu kalciových iontů patřící do dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových iontů), který inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány buněk srdečního svalu a hladkého svalstva cév. Mechanismus antihypertenzivního působení amlodipinu je dán přímým relaxačním účinkem na hladkou svalovinu cév, což vede ke snížení periferní cévní rezistence a snížení krevního tlaku. Experimentální údaje ukazují, že se amlodipin váže na dihydropyridinová i non-dihydropyridinová vazebná místa. Amlodipin působí relativně selektivně na cévy, jeho účinek na buňky hladké svaloviny cév je větší než účinek na svalové buňky srdce.

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně sníží krevní tlak v poloze vleže naznak i v poloze vestoje po celou dobu 24hodinového intervalu. Díky pomalému nástupu účinku se po podávání amlodipinu nevyskytuje akutní hypotenze.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin měly terapeutické dávky amlodipinu za následek snížení renální vaskulární rezistence a vzestup glomerulární filtrace a efektivního renálního plazmatického průtoku beze změny filtrační frakce či proteinurie.

Amlodipin není spojován s žádnými nežádoucími metabolickými účinky nebo se změnami plazmatických hladin lipidů a jeho podávání je vhodné u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie založené na cvičení u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA II-IV ukázaly, že amlodipin nevedl ke klinickému zhoršení podle měření tolerance cvičení, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE) navržena k hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III-IV užívajících digoxin, diuretika a ACE inhibitory ukázala, že amlodipin nevedl ke zvýšení rizika mortality nebo kombinované mortality a morbidit při srdečním selhání.

V pokračovací dlouhodobé placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických symptomů či objektivních nálezů naznačujících základní ischemické onemocnění, při stabilních dávkách ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. V té samé populaci byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému, ale nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl ve výskytu zhoršení srdečního selhání v porovnání s placebem.

Telmisartan/Amlodipin

V 8týdenní multicentrické, randomizované, dvojitě slepé a placebem kontrolované faktoriální studii s paralelním uspořádáním skupin u 1461 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí (střední diastolický krevní tlak vsedě ≥ 95 a ≤ 119 mmHg), vedla léčba každou kombinovanou dávkou přípravku Twynsta k významně vyššímu snížení diastolického i systolického krevního tlaku a k vyšší míře dosažení kontroly tlaku v porovnání s monoterapií jednotlivými komponentami přípravku.

Přípravek Twynsta vykázal s dávkou související pokles systolického/diastolického krevního tlaku napříč rozsahem terapeutických dávek ve výši -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) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Snížení diastolického krevního tlaku < 90 mmHg bylo dosaženo u 71,6 %, respektive 74,8 %, 82,1 % a 85,3 % pacientů. Hodnoty jsou přizpůsobeny na výchozí stav a zemi.

Většina antihypertenzivního účinku byla dosažena během 2 týdnů od zahájení terapie.

V podskupině 1050 pacientů se středně závažnou až závažnou hypertenzí (s DTK ≥ 100 mmHg) 32,7 - 51,8 % dostatečně reagovalo na monoterapii buď telmisartanem nebo amlodipinem. Pozorované průměrné změny systolického/diastolického krevního tlaku při kombinované léčbě obsahující amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg při dávce 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg při dávce 80 mg/5 mg) byly srovnatelné nebo vyšší než změny pozorované s amlodipinem 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a byly spojeny s významně nižším výskytem edému (1,4 % při dávce 40 mg/5 mg; 0,5 % při dávce 80 mg/5 mg; 17,6 % s amlodipinem 10 mg).

Automatická ambulantní monitorace krevního tlaku (ABPM) provedená u podskupiny 562 pacientů potvrdila výsledky, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku pozorované v klinických podmínkách, a to konzistentně po dobu celého 24hodinového dávkovacího intervalu.

V další multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 1097 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 5 mg, přípravek Twynsta (40 mg/5 mg nebo 80 mg/5 mg) nebo amlodipin samotný (5 mg nebo 10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než obě dávky monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-13,6/-9,4 mmHg a -15,0/-10,6 mmHg pro kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg a -11,1/-8,0 mmHg pro amlodipin 5 mg a 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s odpovídající monoterapií (56,7 % a 63,8 % při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus 42 % a 56,7 % při amlodipinu 5 mg a 10 mg). Výskyt edému byl výrazně nižší při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg ve srovnání s amlodipinem 10 mg (4,4 % versus 24,9 %).

V jiné multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 947 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 10 mg, přípravek Twynsta (40 mg/10 mg nebo 80 mg/10 mg) nebo amlodipin samotný (10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-11,1/-9,2 mmHg a -11,3/-9,3 mmHg při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg při amlodipinu 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s monoterapií (63,7 % a 66,5 % při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus 51,1 % při amlodipinu 10 mg).

Ve dvou korespondujících otevřených studiích s dlouhodobým sledováním, které trvaly po dobu dalších 6 měsíců, se účinek přípravku Twynsta udržel po celé hodnocené období. Vedle toho bylo prokázáno, že se u některých pacientů s krevním tlakem nedostatečně kontrolovaným přípravkem Twynsta 40 mg/10 mg projevil dodatečný pokles krevního tlaku po zvýšení dávky přípravku Twynsta na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežádoucích účinků přípravku Twynsta v programu klinických studií byl nízký, nežádoucí účinky zaznamenalo pouze 12,7 % léčených pacientů. Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky byly periferní edém a závrať (viz také bod 4.8). Hlášené nežádoucí účinky byly ve shodě s nežádoucími účinky očekávanými z bezpečnostních profilů jednotlivých komponent telmisartanu a amlodipinu. Žádné nové nebo závažnější nežádoucí účinky nebyly pozorovány. Příhody se vztahem k edému (periferní edém, generalizovaný edém a edém) byly konzistentně nižší u pacientů, kteří dostávali přípravek Twynsta, oproti pacientům, kteří užívali amlodipin 10 mg. Ve studii s faktoriálním uspořádáním byl výskyt edému 1,3 % u přípravku Twynsta 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg, 8,8 % u přípravku Twynsta 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg a 18,4 % u amlodipinu 10 mg. U pacientů s krevním tlakem nekontrolovaným amlodipinem 5 mg byl výskyt edému 4,4 % pro 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pro amlodipin 10 mg.

Antihypertenzivní účinek přípravku Twynsta byl podobný bez ohledu na věk a pohlaví a byl podobný u pacientů s diabetem i bez diabetu.

Přípravek Twynsta nebyl studován v žádné jiné populaci pacientů, než v populaci pacientů s hypertenzí. Telmisartan byl studován v rozsáhlé studii zaměřené na kardiovaskulární výsledky u 25 620 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem (ONTARGET). Amlodipin byl studován u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky dokumentovaným onemocněním koronárních tepen.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Twynsta u všech podskupin pediatrické populace s hypertenzí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixní kombinace

Rychlost a míra absorpce přípravku Twynsta jsou shodné s biologickou dostupností telmisartanu a amlodipinu při jejich podání ve formě individuálních tablet.

Absorpce

Absorpce telmisartanu je rychlá, i když rozsah jeho vstřebávání kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu představuje asi 50 %. Pokud se telmisartan podává spolu s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ($AUC_{0-\infty}$) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do 19 % (dávka 160 mg). Do 3 hodin po podání jsou plazmatické koncentrace podobné, ať je telmisartan podán nalačno nebo současně s jídlem.

Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře absorbuje s maximální plazmatickou koncentrací za 6-12 hodin po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce

Telmisartan se z velké části váže na plazmatické bílkoviny (>99,5 %), především na albumin a alfa-1-kyselý glykoprotein. Distribuční objem v ustáleném stavu (V_{dss}) dosahuje přibližně 500 l.

Distribuční objem amlodipinu je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že u pacientů s hypertenzí je přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu vázáno na bílkoviny plasmy.

Biotransformace

Telmisartan se metabolizuje konjugací na glukuronid výchozí látky. U konjugátu nebyla prokázána žádná farmakologická aktivita.

Amlodipin je rozsáhle (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neúčinné metabolity.

Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace >20 hodin. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou nerovnoměrně s dávkou.

V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

Po perorálním (a nitrožilním) podání se telmisartan téměř výhradně eliminuje stolicí, většinou jako nezměněná sloučenina. Kumulativní vylučování močí je <1 % dávky. Celková plazmatická clearance (Cl_{tot}) je vysoká (přibližně 1000 ml/min) v porovnání s průtokem krve játry (kolem 1500 ml/min).

Eliminace amlodipinu z plazmy je bifázická s terminálním poločasem eliminace přibližně 30 až 50 hodin při jedné dávce denně. Plazmatické hladiny rovnovážného stavu jsou dosaženy po nepřetržitém podávání po dobu 7-8 dní. 10 % amlodipinu v nezměněné formě a 60 % metabolitů amlodipinu se vylučuje močí.

Linearita/nelinearita

Nepředpokládá se, že by malé snížení AUC u telmisartanu mohlo vést ke snížení terapeutické účinnosti. Neexistuje lineární závislost mezi dávkami a plazmatickými hladinami. Hodnoty C_{max} a v menší míře i AUC rostou nerovnoměrně při dávkách překračujících 40 mg.

Amlodipin vykazuje lineární farmakokinetiku.

Pediatrická populace (věk pod 18 let)

Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci.

Pohlaví

Byly pozorovány rozdíly v plazmatických koncentracích v závislosti na pohlaví, s hodnotami C_{max} přibližně třikrát a AUC přibližně dvakrát vyššími u žen než u mužů.

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se mezi mladými a staršími pacienty neliší.

Čas k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je podobný u starších i mladších jedinců. U starších pacientů má clearance amlodipinu tendenci k poklesu s výsledným nárůstem AUC a poločasu eliminace.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace v plazmě, avšak u pacientů s nedostatečností ledvin podstupujících dialýzu byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u pacientů s renální nedostatečností do vysoké míry váže na plazmatické bílkoviny a dialýzou jej nelze odstranit. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění. Farmakokinetika amlodipinu není poruchou funkce ledvin významně ovlivněna.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti téměř na 100 %. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce jater nemění. Clearance amlodipinu je u pacientů s jaterní insuficiencí snižena a důsledkem je nárůst AUC přibližně o 40-60 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že se neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipinu nepřekrývají, u jejich kombinace nebylo očekáváno žádné zhoršení toxicity. To bylo ověřeno v subchronické (13týdenní) toxikologické studii u potkanů, u kterých byly testovány dávky 3,2/0,8, 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipinu.

Předklinické údaje dostupné pro jednotlivé komponenty této fixní kombinace jsou uvedeny dále.

Telmisartan

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu v krvi), a ke zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, ulcerace nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinického hodnocení jak inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, tak antagonistů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku. U obou druhů byly pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam.

Žádný jasný důkaz o teratogenním účinku nebyl pozorován, avšak v toxických dávkách telmisartanu byl zjištěn vliv na postnatální vývoj potomků, jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. Neexistuje žádný důkaz o teratogenním účinku, ale z experimentů na zvířatech vyplynulo riziko podávání telmisartanu na postnatální vývoj jedince, jako je nižší tělesná hmotnost, opožděné otevírání očí a vyšší úmrtnost.

Testy *in vitro* neprokázaly mutagenní a významnou klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myší.

Amlodipin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích reprodukční toxicity u potkanů bylo po vysokých dávkách pozorováno opoždění vrhu, obtížný vrh a zhoršené přežívání plodů i mláďat. Neobjevil se žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipin-maleátem per os (samci byli léčeni po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před spářením) v dávkách až 10 mg amlodipinu/kg/den (asi 10násobek maximální doporučené dávky u lidí ve výši 10 mg/den na základě mg/m²).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Brilantní modř FCF (E133)
Černý oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Magnesium-stearát
Kukuřičný škrob
Meglumin
Mikrokrystalická celulóza
Povidon 25
Předbobtnalý škrob (připravený z kukuřičného škrobu)
Hydroxid sodný

Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry (PA/Al/PVC/Al) v krabičce obsahující 14, 28, 56, 98 tablet nebo Al/Al perforované jednodávkové blistry (PA/Al/PVC/Al) v krabičce obsahující 30 x 1, 90 x 1 tabletu a vícenásobné balení obsahující 360 (4 balení po 90 x 1) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/10/648/008 (14 tablet)

EU/1/10/648/009 (28 tablet)

EU/1/10/648/010 (30 x 1 tableta)

EU/1/10/648/011 (56 tablet)

EU/1/10/648/012 (90 x 1 tableta)

EU/1/10/648/013 (98 tablet)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. října 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 20. srpna 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 337,28 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Modrobílé oválné dvouvrstvé tablety s vyrytým kódem přípravku A3 a logem společnosti na bílé vrstvě.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů:

Přídavná léčba

Přípravek Twynsta 80 mg/5 mg je indikován u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován přípravkem Twynsta 40 mg/5 mg.

Substituční léčba

Dospělí pacienti, kteří užívají telmisartan a amlodipin ve formě jednosložkových přípravků, mohou užívat tablety přípravku Twynsta, který obsahuje stejnou dávku jednotlivých složek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka tohoto léčivého přípravku je jedna tableta denně.

Maximální doporučená dávka je jedna tableta 80 mg telmisartanu/10 mg amlodipinu denně. Tento přípravek je určen k dlouhodobé léčbě.

Současné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena, což může vést ke zvýšenému účinku při snižování krevního tlaku (viz bod 4.5).

Přídavná terapie

Přípravek Twynsta 80 mg/5 mg lze podávat pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován přípravkem Twynsta 40 mg/5 mg.

Před změnou na fixní kombinaci se doporučuje individuální titrace dávky jednotlivých složek (t.j. amlodipinu a telmisartanu). Pokud je to klinicky vhodné, je možné zvážit přímou změnu z monoterapie na fixní kombinaci.

Pacienti léčení dávkou 10 mg amlodipinu, u nichž se objevují některé nežádoucí účinky limitující podávání této dávky, jako je například edém, mohou být převedeni na léčbu tabletami přípravku Twynsta 40 mg/5 mg jednou denně, což sníží dávku amlodipinu bez poklesu celkové očekávané antihypertenzní odpovědi.

Substituční léčba

Pacienti léčení telmisartanem a amlodipinem v samostatných tabletách mohou místo těchto tablet užívat jednou denně tablety přípravku Twynsta, které obsahují stejné dávky jednotlivých složek v jedné tabletě.

Starší pacienti (> 65 let)

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U velmi starých pacientů je k dispozici jen málo údajů.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U pacientů užívajících telmisartan/amlodipin je třeba opatrnosti, protože amlodipin a telmisartan nejsou dialyzovatelné (viz také bod 4.4).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba dávky upravovat.

Porucha funkce jater

Podávání přípravku Twynsta je kontraindikováno u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je nutno telmisartan/amlodipin podávat se zvýšenou opatrností. U telmisartanu by dávka neměla překročit 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost telmisartanu/amlodipinu u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Twynsta lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Doporučuje se užívat přípravek Twynsta spolu s dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Obstrukce žlučových a závažná porucha funkce jater
- Šok (včetně kardiogenního šoku)
- Obstrukce výtokové části levé komory (např. vysoký stupeň aortální stenózy)
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu

Současné užívání telmisartanu/amlodipinu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky

plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

Telmisartan je vylučován převážně žlučí. U pacientů s obstrukcí žlučovýchodů nebo s jaterní insuficiencí lze očekávat jeho sníženou clearance. Dále, podobně jako u všech antagonistů kalcia, se poločas amlodipinu prodlužuje u pacientů s poruchou funkce jater a nebylo stanoveno žádné doporučení, pokud jde o dávkování. Telmisartan/amlodipin je proto u těchto pacientů nutno podávat se zvýšenou opatrností.

Renovaskulární hypertenze

Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS), hrozí zvýšené riziko závažné hypotenze a renální nedostatečnosti.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají telmisartan/amlodipin, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním telmisartanu/amlodipinu pacientům po nedávné transplantaci ledvin. Telmisartan a amlodipin nejsou dialyzovatelné.

Intravaskulární hypovolémie

U pacientů s poklesem objemu intravaskulárních tekutin a/nebo koncentrace sodíku v důsledku např. intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení, se zejména po první dávce může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy by se měly ještě před podáním telmisartanu korigovat. Pokud se po podání telmisartanu/amlodipinu vyskytne hypotenze, je třeba pacienta umístit do polohy vleže naznak, a pokud je to nezbytné, podat intravenózní infúzi fyziologického roztoku. V léčbě lze pokračovat po stabilizaci krevního tlaku.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Ostatní stavy provázené stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (t.j. například u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky ovlivňujícími tento systém spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií, nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-angiotenzinového systému. Proto se u nich léčba telmisartanem nedoporučuje.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

Stejně jako při podávání jiných vazodilatancií je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo u pacientů s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií.

Nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu

Neexistují žádné údaje podporující užívání telmisartanu/amlodipinu u nestabilní anginy pectoris a v průběhu infarktu myokardu nebo v průběhu jednoho měsíce po něm.

Srdeční selhání

V dlouhodobé placebem kontrolované studii s amlodipinem (PRAISE-2) u pacientů se srdečním selháním NYHA III a IV neischemické etiologie bylo podávání amlodipinu spojeno se zvýšeným hlášením plicního edému, přestože nebyl žádný významný rozdíl v incidenci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem (viz bod 5.1).

Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

U těchto pacientů se může při léčbě telmisartanem objevit hypoglykemie. Proto je u nich vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, může být potřeba úprava dávky inzulinu nebo antidiabetik.

Hyperkalemie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, může vést k hyperkalemii. Hyperkalemie může být fatální u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými interkurentními příhodami.

Při zvažování zahájení současného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Hlavní rizikové faktory hyperkalemie, které je třeba zvažovat, jsou:

- Diabetes mellitus, porucha funkce ledvin, věk (>70 let)
- Kombinace s jedním nebo více léčivými přípravky, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, a/nebo s přípravky pro suplementaci draslíku. Mezi léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vést k hyperkalemii, patří náhražky soli obsahující draslík, kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních inhibitorů COX-2), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimetoprim.
- Interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení renálních funkcí, náhlé zhoršení stavu ledvin (například infekční onemocnění), rozpad buněk (například při akutní ischemii končetiny, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

U těchto rizikových pacientů musí být hladina draslíku v séru pečlivě monitorována (viz bod 4.5).

Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 337,28 mg sorbitolu v jedné tabletě.

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Nedoporučuje se, aby byl přípravek Twynsta podáván pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF).

Jiné

Stejně jako u kteréhokoliv jiného antihypertenzivního léčivého přípravku může nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné vzájemné interakce mezi oběma složkami této fixní kombinace nebyly v klinických studiích pozorovány.

Interakce vyskytující se v souvislosti s kombinací

Žádné studie lékových interakcí nebyly provedeny.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Jiné antihypertenzivní léčivé přípravky

Účinek telmisartanu/amlodipinu na snížení krevního tlaku může být zesílen současným podáváním jiných antihypertenziv.

Léčivé přípravky s potenciálem ke snížení krevního tlaku

Na základě farmakologických vlastností následně uvedených léčivých přípravků lze očekávat, že tyto přípravky mohou zesílit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně tohoto přípravku: např. baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva. Dále může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem.

Kortikosteroidy (systémové podávání)

Snížení antihypertenzivního účinku.

Interakce související s telmisartanem

Současné podávání se nedoporučuje

Kalium šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík

Antagonisté receptoru angiotenzinu II, jako je telmisartan, zmenšují ztrátu draslíku navozenou diuretiky. Kalium šetřící diuretika, například spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno jejich současné podávání z důvodu prokázané hypokalemie, je nutno je podávat se zvýšenou opatrností a za častých kontrol hladin draslíku v séru.

Lithium

Reverzibilní zvýšení koncentrací lithia v séru a jeho toxicita byly hlášeny při současném podávání lithia spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a s antagonisty receptoru angiotenzinu II včetně telmisartanu. Pokud je podávání takové kombinace nutné, doporučuje se pečlivě monitorovat hladinu lithia v séru.

Jiná antihypertenziva působící na renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS)

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Současné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSA)

NSA (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSA) mohou snižovat antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II. U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní.

Z tohoto důvodu je nutno podávat takovou kombinaci velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení a také v pravidelných intervalech během této kombinované terapie.

Ramipril

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému zvýšení AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Digoxin

Při společném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i minimální plazmatické koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (20 %). Při zahájení léčby telmisartanem, při úpravách dávky a při ukončení léčby telmisartanem je nutno monitorovat hladinu digoxinu, aby se udržela v terapeutickém rozmezí.

Interakce související s amlodipinem

Současné podávání vyžadující opatrnost

Inhibitory CYP3A4

Při současném podávání s inhibitory CYP3A4 erythromycinem u mladých pacientů respektive s diltiazemem u pacientů v pokročilejším věku se plazmatická koncentrace amlodipinu zvýšila o 22 % respektive 50 %. Klinický význam tohoto nálezu je však nejistý. Nelze vyloučit, že silné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci amlodipinu ve větším rozsahu než diltiazem. Amlodipin je nutno podávat spolu s inhibitory CYP3A4 se zvýšenou opatrností. Avšak nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přičíst této interakci.

Induktory CYP3A4

Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Grapefruit a grapefruitová šťáva

Současné podávání 240 ml grapefruitové šťávy s jednorázovou perorální dávkou amlodipinu 10 mg u 20 zdravých dobrovolníků neprokázalo významný vliv na farmakokinetické vlastnosti amlodipinu. Současné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se však nadále nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena a může vést ke zvýšení hypotenzních účinků.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Takrolimus

Při současném užívání takrolimu s amlodipinem, může dojít ke zvýšení hladiny takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanismus této interakce není zcela objasněn. Aby se zabránilo toxicitě takrolimu, podávání amlodipinu u pacienta léčeného takrolimem vyžaduje sledování hladiny takrolimu v krvi a popřípadě úpravu dávky takrolimu.

Cyklosporin

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo u jiných populací s výjimkou pacientů po transplantaci ledviny, u kterých bylo pozorováno zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (průměrně o 0% - 40%). U pacientů po transplantaci ledviny léčených amlodipinem je třeba zvážit monitorování hladiny cyklosporinu a pokud je to nutné, má se snížit dávka cyklosporinu.

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek amlodipinu spolu s 80 mg simvastatinu vedlo ke zvýšení expozice simvastatinu až o 77 % ve srovnání se samotným simvastatinem. Proto by dávka simvastatinu u pacientů, kteří užívají amlodipin, měla být limitována na 20 mg denně.

Jiné

Amlodipin byl bezpečně podáván spolu s digoxinem, warfarinem, atorvastatinem, sildenafilem, antacidy (s hydroxidem hlinitým, hydroxidem hořečnatým, simetikonem), cimetidinem, antibiotiky a perorálními antidiabetiky. Při podávání kombinace amlodipinu se sildenafilem vedly obě látky nezávisle na sobě k vlastnímu snížení krevního tlaku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání telmisartanu/amlopidinu těhotným ženám jsou omezené.

S telmisartanem/amlopidinem nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity na zvířatech.

Telmisartan

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Studie s telmisartanem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly přesvědčivé; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčivých přípravků může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledováni, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Amlodipin

Údaje o omezeném počtu exponovaných těhotenství neukazují, že by měl amlodipin nebo jiný blokátor kalciových kanálů škodlivý vliv na zdraví plodu. Avšak může nastat riziko prodloužení porodu.

Kojení

Amlodipin je vylučován do lidského mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý.

Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užívání telmisartanu během kojení, podávání telmisartanu/amlopidinu se nedoporučuje a během kojení je vhodnější zvolit alternativní léčbu s lepším bezpečnostním profilem, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií s fixní kombinací dávek či s jednotlivými léčivými látkami.

Samostatné studie reprodukční toxicity s kombinací telmisartanu a amlodipinu nebyly provedeny. V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu na mužskou a ženskou plodnost. Stejně tak nebyly hlášeny žádné účinky amlodipinu na plodnost mužů a žen (viz bod 5.3).

V předklinických studiích a ve studiích *in vitro* s blokátory kalciových kanálů byly v hlavičkách spermií pozorovány reverzibilní biochemické změny, které mohou snížit schopnost oplodnění. Klinický význam nebyl stanoven.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti by měli být poučeni o tom, že se u nich mohou během léčby objevit nežádoucí účinky, jako je synkopa, somnolence, závrať nebo vertigo (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu je nutno doporučit opatrnost při řízení a obsluze strojů. Pokud pacienti pociťují tyto nežádoucí účinky, měli by se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují závrať a periferní edém. Vzácně se může objevit závažná synkopa (méně než 1 případ z 1000 pacientů).

Nežádoucí účinky, které byly dříve hlášeny u jedné ze složek (telmisartan nebo amlodipin) mohou mít potenciálně nežádoucí účinek i u přípravku Twynsta, přestože nebyly pozorovány v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Bezpečnost a snášenlivost přípravku Twynsta byla hodnocena v pěti kontrolovaných klinických studiích s více než 3500 pacienty, z nichž více než 2500 dostávalo telmisartan v kombinaci s amlodipinem.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<i>Infekce a infestace</i>			
Méně časté		infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy, infekce močových cest včetně cystitidy	
Vzácné	cystitida	sepsy včetně případů vedoucích k úmrtí ¹	
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			
Méně časté		anémie	
Vzácné		trombocytopenie, eozinofilie	
Velmi vzácné			leukocytopenie, trombocytopenie
<i>Poruchy imunitního systému</i>			
Vzácné		hypersenzitivita, anafylaktická reakce	
Velmi vzácné			hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>			
Méně časté		hyperkalemie	
Vzácné		hypoglykemie (u diabetických pacientů)	
Velmi vzácné			hyperglykemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>			
Méně časté			změny nálady
Vzácné	deprese, úzkost, nespavost		zmatenost

Poruchy nervového systému			
Časté	závratě		
Méně časté	somnolence, migréna, bolest hlavy, parestezie		
Vzácné	synkopa, periferní neuropatie, hypestezie, dysgeuzie, tremor		
Velmi vzácné			extrapyramidový syndrom
Poruchy oka			
Méně časté			poruchy zraku
Vzácné		poruchy zraku	
Poruchy ucha a labyrintu			
Méně časté	vertigo		tinnitus
Srdeční poruchy			
Méně časté	bradykardie, palpitace		
Vzácné		tachykardie	
Velmi vzácné			infarkt myokardu, arytmie, komorová tachykardie, fibrilace síní
Cévní poruchy			
Méně časté	hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly		
Velmi vzácné			vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Méně časté	kašel	dyspnoe	dyspnoe, rhinitida
Velmi vzácné	intersticiální plicní nemoc ³		
Gastrointestinální poruchy			
Méně časté	bolest břicha, průjem, nausea	flatulence	změny způsobu vyprazdňování stolice
Vzácné	zvracení, hypertrofie dásní, dyspepsie,	žaludeční nevolnost	

	sucho v ústech		
Velmi vzácné			pankreatitida, gastritida
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>			
Vzácné		abnormální jaterní funkce, jaterní poruchy ²	
Velmi vzácné			hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů (většinou při cholestáze)
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>			
Méně časté	pruritus	hyperhidróza	alopecie, purpura, změny barvy kůže, zvýšené pocení
Vzácné	ekzém, erytém, vyrážka	angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), polékový exantém, toxoaergický exantém, kopřivka	
Velmi vzácné			angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, fotosensitivita
Není známo			toxická epidermální nekrolýza
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>			
Méně časté	artralgie, svalové spazmy (křeče v nohách), myalgie		
Vzácné	bolesti zad, bolesti končetin (bolest nohou)	bolesti šlach (příznaky podobné zánětu šlach)	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			
Méně časté		porucha funkce ledvin včetně akutního renálního selhání	poruchy mikce, polakisurie
Vzácné	nykturie		

Poruchy reprodukčního systému a prsu			
Méně časté	erektilní dysfunkce		gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Časté	periferní edém		
Méně časté	astenie, bolest na hrudníku, únava, edém		Bolest
Vzácné	malátnost	onemocnění připomínající chřipku	
Vyšetření			
Méně časté	zvýšení jaterních enzymů	zvýšení hladiny kreatininu v krvi	nárůst hmotnosti, pokles hmotnosti
Vzácné	zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi	vzestup kreatinfosfokinázy v krvi, pokles hemoglobinu	

¹: tento nežádoucí účinek může být náhodný nálezný nebo spojený s dosud neznámým mechanismem

² většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností s telmisartanem se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

³ případy intersticiální plicní nemoci (převážně intersticiální pneumonie a eozinofilní pneumonie), byly hlášeny u telmisartanu po uvedení na trh.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Očekává se, že projevy a příznaky předávkování budou shodné s vystupňovanými farmakologickými účinky. Očekává se, že nejnápadnějším projevem předávkování telmisartanem bude hypotenze a tachykardie; byla hlášena též bradykardie, závratě, zvýšení sérového kreatininu a akutní selhání ledvin.

Předávkování amlodipinem může mít za následek nadměrnou periferní vazodilataci a případnou reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně protražovaná systémová hypotenze až s obrazem šoku s fatálním koncem.

Léčba

Pacient musí být pečlivě monitorován a je nutná symptomatická a podpůrná léčba. Postup závisí na době od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Aktivní uhlí může být užitečné při léčbě předávkování jak telmisartanem, tak amlodipinem.

Je třeba často sledovat sérové elektrolyty a kreatinin. Pokud se objeví hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže naznak s elevací končetin a rychle je třeba podat náhradu solí a objemu. Je nutno zavést podpůrnou léčbu. Nitrožilní podání kalcium-glukonátu může být přínosem při snaze

zvrátit účinek blokády kalciového kanálu. Telmisartan a amlodipin nejsou odstraňovány hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky ovlivňující systém renin-angiotenzin, antagonisté angiotenzinu II a blokátory kalciových kanálů: ATC kód: C09DB04.

Přípravek Twynsta kombinuje dvě antihypertenzní látky, u nichž se mechanismus kontroly krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí vzájemně doplňuje: jde o antagonistu receptoru angiotenzinu II - telmisartan a dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu - amlodipin. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzivní účinek, který vede ke snížení krevního tlaku ve větší míře, než je tomu u jednotlivých samostatných komponent. Přípravek Twynsta užívaný jednou denně sníží efektivně a důsledně krevní tlak po dobu 24 hodin při podání dávky v terapeutickém rozmezí.

Telmisartan

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ AT₁) účinný po perorálním podání. S velmi vysokou afinitou vytěšňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT₁, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT₁ žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT₂ a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje angiotenzin konvertující enzym (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u lidí téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

Antihypertenzní účinek trvá konstantně 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. Ve studiích kontrolovaných placebem po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve, který byl konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku nejsou jednotné.

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Příspěvek diuretického a natriuretického efektu léčivého přípravku k jeho hypotenznímu působení musí být ještě určen. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinopilem).

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou bez vzniku „rebound“ fenoménu.

Výskyt suchého kašle byl významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v klinických studiích přímo srovnávajících tato dvě antihypertenziva.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů.

Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor přenosu kalciových iontů patřící do dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových iontů), který inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány buněk srdečního svalu a hladkého svalstva cév. Mechanismus antihypertenzivního působení amlodipinu je dán přímým relaxačním účinkem na hladkou svalovinu cév, což vede ke snížení periferní cévní rezistence a snížení krevního tlaku. Experimentální údaje ukazují, že se amlodipin váže na dihydropyridinová i non-dihydropyridinová vazebná místa. Amlodipin působí relativně selektivně na cévy, jeho účinek na buňky hladké svaloviny cév je větší než účinek na svalové buňky srdce.

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně sníží krevní tlak v poloze vleže naznak i v poloze vestoje po celou dobu 24hodinového intervalu. Díky pomalému nástupu účinku se po podávání amlodipinu nevyskytuje akutní hypotenze.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin měly terapeutické dávky amlodipinu za následek snížení renální vaskulární rezistence a vzestup glomerulární filtrace a efektivního renálního plazmatického průtoku beze změny filtrační frakce či proteinurie.

Amlodipin není spojován s žádnými nežádoucími metabolickými účinky nebo se změnami plazmatických hladin lipidů a jeho podávání je vhodné u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie založené na cvičení u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA II-IV ukázaly, že amlodipin nevedl ke klinickému zhoršení podle měření tolerance cvičení, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE) navržena k hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III-IV užívajících digoxin, diuretika a ACE inhibitory ukázala, že amlodipin nevedl ke zvýšení rizika mortality nebo kombinované mortality a morbidit při srdečním selhání.

V pokračovací dlouhodobé placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických symptomů či objektivních nálezů naznačujících základní ischemické onemocnění, při stabilních dávkách ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. V té samé populaci byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému, ale nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl ve výskytu zhoršení srdečního selhání v porovnání s placebem.

Telmisartan/Amlodipin

V 8týdenní multicentrické, randomizované, dvojitě slepé a placebem kontrolované faktoriální studii s paralelním uspořádáním skupin u 1461 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí (střední diastolický krevní tlak vsedě ≥ 95 a ≤ 119 mmHg), vedla léčba každou kombinovanou dávkou přípravku Twynsta k významně vyššímu snížení diastolického i systolického krevního tlaku a k vyšší míře dosažení kontroly tlaku v porovnání s monoterapií jednotlivými komponentami přípravku.

Přípravek Twynsta vykázal s dávkou související pokles systolického/diastolického krevního tlaku napříč rozsahem terapeutických dávek ve výši -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) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Snížení diastolického krevního tlaku < 90 mmHg bylo dosaženo u 71,6 %, respektive 74,8 %, 82,1 % a 85,3 % pacientů. Hodnoty jsou přizpůsobeny na výchozí stav a zemi.

Většina antihypertenzivního účinku byla dosažena během 2 týdnů od zahájení terapie.

V podskupině 1050 pacientů se středně závažnou až závažnou hypertenzí (s DTK ≥ 100 mmHg) 32,7 - 51,8 % dostatečně reagovalo na monoterapii buď telmisartanem nebo amlodipinem. Pozorované průměrné změny systolického/diastolického krevního tlaku při kombinované léčbě obsahující amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg při dávce 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg při dávce 80 mg/5 mg) byly srovnatelné nebo vyšší než změny pozorované s amlodipinem 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a byly spojeny s významně nižším výskytem edému (1,4 % při dávce 40 mg/5 mg; 0,5 % při dávce 80 mg/5 mg; 17,6 % s amlodipinem 10 mg).

Automatická ambulantní monitorace krevního tlaku (ABPM) provedená u podskupiny 562 pacientů potvrdila výsledky, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku pozorované v klinických podmínkách, a to konzistentně po dobu celého 24hodinového dávkovacího intervalu.

V další multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 1097 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 5 mg, přípravek Twynsta (40 mg/5 mg nebo 80 mg/5 mg) nebo amlodipin samotný (5 mg nebo 10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než obě dávky monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-13,6/-9,4 mmHg a -15,0/-10,6 mmHg pro kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg a -11,1/-8,0 mmHg pro amlodipin 5 mg a 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s odpovídající monoterapií (56,7 % a 63,8 % při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus 42 % a 56,7 % při amlodipinu 5 mg a 10 mg). Výskyt edému byl výrazně nižší při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg ve srovnání s amlodipinem 10 mg (4,4 % versus 24,9 %).

V jiné multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 947 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 10 mg, přípravek Twynsta (40 mg/10 mg nebo 80 mg/10 mg) nebo amlodipin samotný (10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-11,1/-9,2 mmHg a -11,3/-9,3 mmHg při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg při amlodipinu 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s monoterapií (63,7 % a 66,5 % při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus 51,1 % při amlodipinu 10 mg).

Ve dvou korespondujících otevřených studiích s dlouhodobým sledováním, které trvaly po dobu dalších 6 měsíců, se účinek přípravku Twynsta udržel po celé hodnocené období. Vedle toho bylo prokázáno, že se u některých pacientů s krevním tlakem nedostatečně kontrolovaným přípravkem Twynsta 40 mg/10 mg projevil dodatečný pokles krevního tlaku po zvýšení dávky přípravku Twynsta na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežádoucích účinků přípravku Twynsta v programu klinických studií byl nízký, nežádoucí účinky zaznamenalo pouze 12,7 % léčených pacientů. Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky byly periferní edém a závrať (viz také bod 4.8). Hlášené nežádoucí účinky byly ve shodě s nežádoucími účinky očekávanými z bezpečnostních profilů jednotlivých komponent telmisartanu a amlodipinu. Žádné nové nebo závažnější nežádoucí účinky nebyly pozorovány. Příhody se vztahem k edému (periferní edém, generalizovaný edém a edém) byly konzistentně nižší u pacientů, kteří dostávali přípravek Twynsta, oproti pacientům, kteří užívali amlodipin 10 mg. Ve studii s faktoriálním uspořádáním byl výskyt edému 1,3 % u přípravku Twynsta 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg, 8,8 % u přípravku Twynsta 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg a 18,4 % u amlodipinu 10 mg. U pacientů s krevním tlakem nekontrolovaným amlodipinem 5 mg byl výskyt edému 4,4 % pro 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pro amlodipin 10 mg.

Antihypertenzivní účinek přípravku Twynsta byl podobný bez ohledu na věk a pohlaví a byl podobný u pacientů s diabetem i bez diabetu.

Přípravek Twynsta nebyl studován v žádné jiné populaci pacientů, než v populaci pacientů s hypertenzí. Telmisartan byl studován v rozsáhlé studii zaměřené na kardiovaskulární výsledky u 25 620 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem (ONTARGET). Amlodipin byl studován u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky dokumentovaným onemocněním koronárních tepen.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Twynsta u všech podskupin pediatrické populace s hypertenzí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixní kombinace

Rychlost a míra absorpce přípravku Twynsta jsou shodné s biologickou dostupností telmisartanu a amlodipinu při jejich podání ve formě individuálních tablet.

Absorpce

Absorpce telmisartanu je rychlá, i když rozsah jeho vstřebávání kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu představuje asi 50 %. Pokud se telmisartan podává spolu s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ($AUC_{0-\infty}$) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do 19 % (dávka 160 mg). Do 3 hodin po podání jsou plazmatické koncentrace podobné, ať je telmisartan podán nalačno nebo současně s jídlem.

Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře absorbuje s maximální plazmatickou koncentrací za 6-12 hodin po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce

Telmisartan se z velké části váže na plazmatické bílkoviny (>99,5 %), především na albumin a alfa-1-kyselý glykoprotein. Distribuční objem v ustáleném stavu (V_{dss}) dosahuje přibližně 500 l.

Distribuční objem amlodipinu je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že u pacientů s hypertenzí je přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu vázáno na bílkoviny plasmy.

Biotransformace

Telmisartan se metabolizuje konjugací na glukuronid výchozí látky. U konjugátu nebyla prokázána žádná farmakologická aktivita.

Amlodipin je rozsáhle (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neúčinné metabolity.

Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace >20 hodin. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou nerovnoměrně s dávkou.

V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

Po perorálním (a nitrožilním) podání se telmisartan téměř výhradně eliminuje stolicí, většinou jako nezměněná sloučenina. Kumulativní vylučování močí je <1 % dávky. Celková plazmatická clearance (Cl_{tot}) je vysoká (přibližně 1000 ml/min) v porovnání s průtokem krve játry (kolem 1500 ml/min).

Eliminace amlodipinu z plazmy je bifázická s terminálním poločasem eliminace přibližně 30 až 50 hodin při jedné dávce denně. Plazmatické hladiny rovnovážného stavu jsou dosaženy po nepřetržitém podávání po dobu 7-8 dní. 10 % amlodipinu v nezměněné formě a 60 % metabolitů amlodipinu se vylučuje močí.

Linearita/nelinearita

Nepředpokládá se, že by malé snížení AUC u telmisartanu mohlo vést ke snížení terapeutické účinnosti. Neexistuje lineární závislost mezi dávkami a plazmatickými hladinami. Hodnoty C_{max} a v menší míře i AUC rostou nerovnoměrně při dávkách překračujících 40 mg.

Amlodipin vykazuje lineární farmakokinetiku.

Pediatrická populace (věk pod 18 let)

Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci.

Pohlaví

Byly pozorovány rozdíly v plazmatických koncentracích v závislosti na pohlaví, s hodnotami C_{max} přibližně třikrát a AUC přibližně dvakrát vyššími u žen než u mužů.

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se mezi mladými a staršími pacienty neliší.

Čas k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je podobný u starších i mladších jedinců. U starších pacientů má clearance amlodipinu tendenci k poklesu s výsledným nárůstem AUC a poločasu eliminace.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace v plazmě, avšak u pacientů s nedostatečností ledvin podstupujících dialýzu byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u pacientů s renální nedostatečností do vysoké míry váže na plazmatické bílkoviny a dialýzou jej nelze odstranit. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění. Farmakokinetika amlodipinu není poruchou funkce ledvin významně ovlivněna.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti téměř na 100 %. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce jater nemění. Clearance amlodipinu je u pacientů s jaterní insuficiencí snižena a důsledkem je nárůst AUC přibližně o 40-60 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že se neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipinu nepřekrývají, u jejich kombinace nebylo očekáváno žádné zhoršení toxicity. To bylo ověřeno v subchronické (13týdenní) toxikologické studii u potkanů, u kterých byly testovány dávky 3,2/0,8, 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipinu.

Předklinické údaje dostupné pro jednotlivé komponenty této fixní kombinace jsou uvedeny dále.

Telmisartan

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu v krvi), a ke zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, ulcerace nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinického hodnocení jak inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, tak antagonistů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku. U obou druhů byly pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam.

Žádný jasný důkaz o teratogenním účinku nebyl pozorován, avšak v toxických dávkách telmisartanu byl zjištěn vliv na postnatální vývoj potomků, jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. Neexistuje žádný důkaz o teratogenním účinku, ale z experimentů na zvířatech vyplynulo riziko podávání telmisartanu na postnatální vývoj jedince, jako je nižší tělesná hmotnost, opožděné otevírání očí a vyšší úmrtnost.

Testy *in vitro* neprokázaly mutagenní a významnou klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myší.

Amlodipin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích reprodukční toxicity u potkanů bylo po vysokých dávkách pozorováno opoždění vrhu, obtížný vrh a zhoršené přežívání plodů i mláďat. Neobjevil se žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipin-maleátem per os (samci byli léčeni po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před spářením) v dávkách až 10 mg amlodipinu/kg/den (asi 10násobek maximální doporučené dávky u lidí ve výši 10 mg/den na základě mg/m²).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Brilantní modř FCF (E133)
Černý oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Magnesium-stearát
Kukuřičný škrob
Meglumin
Mikrokrystalická celulóza
Povidon 25
Předbobtnalý škrob (připravený z kukuřičného škrobu)
Hydroxid sodný

Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry (PA/Al/PVC/Al) v krabičce obsahující 14, 28, 56, 98 tablet nebo Al/Al perforované jednodávkové blistry (PA/Al/PVC/Al) v krabičce obsahující 30 x 1, 90 x 1 tabletu a vícenásobné balení obsahující 360 (4 balení po 90 x 1) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/10/648/015 (14 tablet)

EU/1/10/648/016 (28 tablet)

EU/1/10/648/017 (30 x 1 tableta)

EU/1/10/648/018 (56 tablet)

EU/1/10/648/019 (90 x 1 tableta)

EU/1/10/648/020 (98 tablet)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. října 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 20. srpna 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 337,28 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Modrobílé oválné dvouvrstvé tablety s vyrytým kódem přípravku A4 a logem společnosti na bílé vrstvě.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů:

Přídavná léčba

Přípravek Twynsta 80 mg/10 mg je indikován u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován přípravkem Twynsta 40 mg/10 mg nebo přípravkem Twynsta 80 mg/5 mg.

Substituční léčba

Dospělí pacienti, kteří užívají telmisartan a amlodipin ve formě jednosložkových přípravků, mohou užívat tablety přípravku Twynsta, který obsahuje stejnou dávku jednotlivých složek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka tohoto léčivého přípravku je jedna tableta denně.

Maximální doporučená dávka je jedna tableta 80 mg telmisartanu/10 mg amlodipinu denně. Tento přípravek je určen k dlouhodobé léčbě.

Současné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena, což může vést ke zvýšenému účinku při snižování krevního tlaku (viz bod 4.5).

Přídavná terapie

Přípravek Twynsta 80 mg/10 mg lze podávat pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován přípravky Twynsta 40 mg/10 mg nebo Twynsta 80 mg/5 mg.

Před změnou na fixní kombinaci se doporučuje individuální titrace dávky jednotlivých složek (t.j. amlodipinu a telmisartanu). Pokud je to klinicky vhodné, je možné zvážit přímou změnu z monoterapie na fixní kombinaci.

Pacienti léčení dávkou 10 mg amlodipinu, u nichž se objevují některé nežádoucí účinky limitující podávání této dávky, jako je například edém, mohou být převedeni na léčbu tabletami přípravku Twynsta 40 mg/5 mg jednou denně, což sníží dávku amlodipinu bez poklesu celkové očekávané antihypertenzní odpovědi.

Substituční léčba

Pacienti léčení telmisartanem a amlodipinem v samostatných tabletách mohou místo těchto tablet užívat jednou denně tablety přípravku Twynsta, které obsahují stejné dávky jednotlivých složek v jedné tabletě.

Starší pacienti (>65 let)

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U velmi starých pacientů je k dispozici jen málo údajů.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U pacientů užívajících telmisartan/amlodipin je třeba opatrnosti, protože amlodipin a telmisartan nejsou dialyzovatelné (viz také bod 4.4).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba dávky upravovat.

Porucha funkce jater

Podávání přípravku Twynsta je kontraindikováno u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je nutno telmisartan/amlodipin podávat se zvýšenou opatrností. U telmisartanu by dávka neměla překročit 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost telmisartanu/amlodipinu u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Twynsta lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Doporučuje se užívat přípravek Twynsta spolu s dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Obstrukce žlučových a závažná porucha funkce jater
- Šok (včetně kardiogenního šoku)
- Obstrukce výtokové části levé komory (např. vysoký stupeň aortální stenózy)
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu

Současné užívání telmisartanu/amlodipinu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky

plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

Telmisartan je vylučován převážně žlučí. U pacientů s obstrukcí žlučovýchodů nebo s jaterní insuficiencí lze očekávat jeho sníženou clearance. Dále, podobně jako u všech antagonistů kalcia, se poločas amlodipinu prodlužuje u pacientů s poruchou funkce jater a nebylo stanoveno žádné doporučení, pokud jde o dávkování. Telmisartan/amlodipin je proto u těchto pacientů nutno podávat se zvýšenou opatrností.

Renovaskulární hypertenze

Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS), hrozí zvýšené riziko závažné hypotenze a renální nedostatečnosti.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají telmisartan/amlodipin, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním telmisartanu/amlodipinu pacientům po nedávné transplantaci ledvin. Telmisartan a amlodipin nejsou dialyzovatelné.

Intravaskulární hypovolémie

U pacientů s poklesem objemu intravaskulárních tekutin a/nebo koncentrace sodíku v důsledku např. intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení, se zejména po první dávce může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy by se měly ještě před podáním telmisartanu korigovat. Pokud se po podání telmisartanu/amlodipinu vyskytne hypotenze, je třeba pacienta umístit do polohy vleže naznak, a pokud je to nezbytné, podat intravenózní infúzi fyziologického roztoku. V léčbě lze pokračovat po stabilizaci krevního tlaku.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Ostatní stavy provázené stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (t.j. například u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky ovlivňujícími tento systém spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií, nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-angiotenzinového systému. Proto se u nich léčba telmisartanem nedoporučuje.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

Stejně jako při podávání jiných vazodilatancií je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo u pacientů s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií.

Nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu

Neexistují žádné údaje podporující užívání telmisartanu/amlodipinu u nestabilní anginy pectoris a v průběhu infarktu myokardu nebo v průběhu jednoho měsíce po něm.

Srdeční selhání

V dlouhodobé placebem kontrolované studii s amlodipinem (PRAISE-2) u pacientů se srdečním selháním NYHA III a IV neischemické etiologie bylo podávání amlodipinu spojeno se zvýšeným hlášením plicního edému, přestože nebyl žádný významný rozdíl v incidenci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem (viz bod 5.1).

Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

U těchto pacientů se může při léčbě telmisartanem objevit hypoglykemie. Proto je u nich vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, může být potřeba úprava dávky inzulinu nebo antidiabetik.

Hyperkalemie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, může vést k hyperkalemii. Hyperkalemie může být fatální u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými interkurentními příhodami.

Při zvažování zahájení současného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Hlavní rizikové faktory hyperkalemie, které je třeba zvažovat, jsou:

- Diabetes mellitus, porucha funkce ledvin, věk (>70 let)
- Kombinace s jedním nebo více léčivými přípravky, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, a/nebo s přípravky pro suplementaci draslíku. Mezi léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vést k hyperkalemii, patří náhražky soli obsahující draslík, kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních inhibitorů COX-2), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimetoprim.
- Interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení renálních funkcí, náhlé zhoršení stavu ledvin (například infekční onemocnění), rozpad buněk (například při akutní ischemii končetiny, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

U těchto rizikových pacientů musí být hladina draslíku v séru pečlivě monitorována (viz bod 4.5).

Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 337,28 mg sorbitolu v jedné tabletě.

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Nedoporučuje se, aby byl přípravek Twynsta podáván pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF).

Jiné

Stejně jako u kteréhokoliv jiného antihypertenzivního léčivého přípravku může nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné vzájemné interakce mezi oběma složkami této fixní kombinace nebyly v klinických studiích pozorovány.

Interakce vyskytující se v souvislosti s kombinací

Žádné studie lékových interakcí nebyly provedeny.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Jiné antihypertenzivní léčivé přípravky

Účinek telmisartanu/amlodipinu na snížení krevního tlaku může být zesílen současným podáváním jiných antihypertenziv.

Léčivé přípravky s potenciálem ke snížení krevního tlaku

Na základě farmakologických vlastností následně uvedených léčivých přípravků lze očekávat, že tyto přípravky mohou zesílit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně tohoto přípravku: např. baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva. Dále může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem.

Kortikosteroidy (systémové podávání)

Snížení antihypertenzivního účinku.

Interakce související s telmisartanem

Současné podávání se nedoporučuje

Kalium šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík

Antagonisté receptoru angiotenzinu II, jako je telmisartan, zmenšují ztrátu draslíku navozenou diuretiky. Kalium šetřící diuretika, například spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno jejich současné podávání z důvodu prokázané hypokalemie, je nutno je podávat se zvýšenou opatrností a za častých kontrol hladin draslíku v séru.

Lithium

Reverzibilní zvýšení koncentrací lithia v séru a jeho toxicita byly hlášeny při současném podávání lithia spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a s antagonisty receptoru angiotenzinu II včetně telmisartanu. Pokud je podávání takové kombinace nutné, doporučuje se pečlivě monitorovat hladinu lithia v séru.

Jiná antihypertenziva působící na renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS)

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Současné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSA)

NSA (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSA) mohou snižovat antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II. U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní.

Z tohoto důvodu je nutno podávat takovou kombinaci velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení a také v pravidelných intervalech během této kombinované terapie.

Ramipril

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému zvýšení AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Digoxin

Při společném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i minimální plazmatické koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (20 %). Při zahájení léčby telmisartanem, při úpravách dávky a při ukončení léčby telmisartanem je nutno monitorovat hladinu digoxinu, aby se udržela v terapeutickém rozmezí.

Interakce související s amlodipinem

Současné podávání vyžadující opatrnost

Inhibitory CYP3A4

Při současném podávání s inhibitory CYP3A4 erythromycinem u mladých pacientů respektive s diltiazemem u pacientů v pokročilejším věku se plazmatická koncentrace amlodipinu zvýšila o 22 % respektive 50 %. Klinický význam tohoto nálezu je však nejistý. Nelze vyloučit, že silné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci amlodipinu ve větším rozsahu než diltiazem. Amlodipin je nutno podávat spolu s inhibitory CYP3A4 se zvýšenou opatrností. Avšak nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přičíst této interakci.

Induktory CYP3A4

Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Grapefruit a grapefruitová šťáva

Současné podávání 240 ml grapefruitové šťávy s jednorázovou perorální dávkou amlodipinu 10 mg u 20 zdravých dobrovolníků neprokázalo významný vliv na farmakokinetické vlastnosti amlodipinu. Současné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se však nadále nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena a může vést ke zvýšení hypotenzních účinků.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Takrolimus

Při současném užívání takrolimu s amlodipinem, může dojít ke zvýšení hladiny takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanismus této interakce není zcela objasněn. Aby se zabránilo toxicitě takrolimu, podávání amlodipinu u pacienta léčeného takrolimem vyžaduje sledování hladiny takrolimu v krvi a popřípadě úpravu dávky takrolimu.

Cyklosporin

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo u jiných populací s výjimkou pacientů po transplantaci ledviny, u kterých bylo pozorováno zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (průměrně o 0% - 40%). U pacientů po transplantaci ledviny léčených amlodipinem je třeba zvážit monitorování hladiny cyklosporinu a pokud je to nutné, má se snížit dávka cyklosporinu.

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek amlodipinu spolu s 80 mg simvastatinu vedlo ke zvýšení expozice simvastatinu až o 77 % ve srovnání se samotným simvastatinem. Proto by dávka simvastatinu u pacientů, kteří užívají amlodipin, měla být limitována na 20 mg denně.

Jiné

Amlodipin byl bezpečně podáván spolu s digoxinem, warfarinem, atorvastatinem, sildenafilem, antacidy (s hydroxidem hlinitým, hydroxidem hořečnatým, simetikonem), cimetidinem, antibiotiky a perorálními antidiabetiky. Při podávání kombinace amlodipinu se sildenafilem vedly obě látky nezávisle na sobě k vlastnímu snížení krevního tlaku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání telmisartanu/amlodipinu těhotným ženám jsou omezené.

S telmisartanem/amlodipinem nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity na zvířatech.

Telmisartan

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Studie s telmisartanem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly přesvědčivé; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčivých přípravků může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledováni, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Amlodipin

Údaje o omezeném počtu exponovaných těhotenství neukazují, že by měl amlodipin nebo jiný blokátor kalciových kanálů škodlivý vliv na zdraví plodu. Avšak může nastat riziko prodloužení porodu.

Kojení

Amlodipin je vylučován do lidského mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý.

Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užívání telmisartanu během kojení, podávání telmisartanu/amlodipinu se nedoporučuje a během kojení je vhodnější zvolit alternativní léčbu s lepším bezpečnostním profilem, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií s fixní kombinací dávek či s jednotlivými léčivými látkami.

Samostatné studie reprodukční toxicity s kombinací telmisartanu a amlodipinu nebyly provedeny. V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu na mužskou a ženskou plodnost. Stejně tak nebyly hlášeny žádné účinky amlodipinu na plodnost mužů a žen (viz bod 5.3).

V předklinických studiích a ve studiích *in vitro* s blokátory kalciových kanálů byly v hlavičkách spermií pozorovány reverzibilní biochemické změny, které mohou snížit schopnost oplodnění. Klinický význam nebyl stanoven.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti by měli být poučeni o tom, že se u nich mohou během léčby objevit nežádoucí účinky, jako je synkopa, somnolence, závrať nebo vertigo (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu je nutno doporučit opatrnost při řízení a obsluze strojů. Pokud pacienti pocítí tyto nežádoucí účinky, měli by se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují závrať a periferní edém. Vzácně se může objevit závažná synkopa (méně než 1 případ z 1000 pacientů).

Nežádoucí účinky, které byly dříve hlášeny u jedné ze složek (telmisartan nebo amlodipin) mohou mít potenciálně nežádoucí účinek i u přípravku Twynsta, přestože nebyly pozorovány v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Bezpečnost a snášenlivost přípravku Twynsta byla hodnocena v pěti kontrolovaných klinických studiích s více než 3500 pacienty, z nichž více než 2500 dostávalo telmisartan v kombinaci s amlodipinem.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Twynsta	Telmisartan	Amlodipin
<i>Infekce a infestace</i>			
Méně časté		infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy, infekce močových cest včetně cystitidy	
Vzácné	cystitida	sepsy včetně případů vedoucích k úmrtí ¹	
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			
Méně časté		anémie	
Vzácné		trombocytopenie, eozinofilie	
Velmi vzácné			leukocytopenie, trombocytopenie
<i>Poruchy imunitního systému</i>			
Vzácné		hypersenzitivita, anafylaktická reakce	
Velmi vzácné			hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>			
Méně časté		hyperkalemie	
Vzácné		hypoglykemie (u diabetických pacientů)	
Velmi vzácné			hyperglykemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>			
Méně časté			změny nálady
Vzácné	deprese, úzkost, nespavost		zmatenost

Poruchy nervového systému			
Časté	závratě		
Méně časté	somnolence, migréna, bolest hlavy, parestezie		
Vzácné	synkopa, periferní neuropatie, hypestezie, dysgeuzie, tremor		
Velmi vzácné			extrapyramidový syndrom
Poruchy oka			
Méně časté			poruchy zraku
Vzácné		poruchy zraku	
Poruchy ucha a labyrintu			
Méně časté	vertigo		tinnitus
Srdeční poruchy			
Méně časté	bradykardie, palpitace		
Vzácné		tachykardie	
Velmi vzácné			infarkt myokardu, arytmie, komorová tachykardie, fibrilace síní
Cévní poruchy			
Méně časté	hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly		
Velmi vzácné			vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Méně časté	kašel	dyspnoe	dyspnoe, rhinitida
Velmi vzácné	intersticiální plicní nemoc ³		
Gastrointestinální poruchy			
Méně časté	bolest břicha, průjem, nausea	flatulence	změny způsobu vyprazdňování stolice
Vzácné	zvracení, hypertrofie dásní, dyspepsie,	žaludeční nevolnost	

	sucho v ústech		
Velmi vzácné			pankreatitida, gastritida
Poruchy jater a žlučových cest			
Vzácné		abnormální jaterní funkce, jaterní poruchy ²	
Velmi vzácné			hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů (většinou při cholestáze)
Poruchy kůže a podkožní tkáň			
Méně časté	pruritus	hyperhidróza	alopecie, purpura, změny barvy kůže, zvýšené pocení
Vzácné	ekzém, erytém, vyrážka	angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), polékový exantém, toxoaergický exantém, kopřivka	
Velmi vzácné			angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, fotosensitivita
Není známo			toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			
Méně časté	artralgie, svalové spazmy (křeče v nohách), myalgie		
Vzácné	bolesti zad, bolesti končetin (bolest nohou)	bolesti šlach (příznaky podobné zánětu šlach)	
Poruchy ledvin a močových cest			
Méně časté		porucha funkce ledvin včetně akutního renálního selhání	poruchy mikce, polakisurie
Vzácné	nykturie		

Poruchy reprodukčního systému a prsu			
Méně časté	erektilní dysfunkce		gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Časté	periferní edém		
Méně časté	astenie, bolest na hrudníku, únava, edém		bolest
Vzácné	malátnost	onemocnění připomínající chřipku	
Vyšetření			
Méně časté	zvýšení jaterních enzymů	zvýšení hladiny kreatininu v krvi	nárůst hmotnosti, pokles hmotnosti
Vzácné	zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi	vzestup kreatinfosfokinázy v krvi, pokles hemoglobinu	

¹: tento nežádoucí účinek může být náhodný nálezný nebo spojený s dosud neznámým mechanismem

² většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností s telmisartanem se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

³ případy intersticiální plicní nemoci (převážně intersticiální pneumonie a eozinofilní pneumonie), byly hlášeny u telmisartanu po uvedení na trh.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Očekává se, že projevy a příznaky předávkování budou shodné s vystupňovanými farmakologickými účinky. Očekává se, že nejnápadnějším projevem předávkování telmisartanem bude hypotenze a tachykardie; byla hlášena též bradykardie, závratě, zvýšení sérového kreatininu a akutní selhání ledvin.

Předávkování amlodipinem může mít za následek nadměrnou periferní vazodilataci a případnou reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně protražovaná systémová hypotenze až s obrazem šoku s fatálním koncem.

Léčba

Pacient musí být pečlivě monitorován a je nutná symptomatická a podpůrná léčba. Postup závisí na době od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Aktivní uhlí může být užitečné při léčbě předávkování jak telmisartanem, tak amlodipinem.

Je třeba často sledovat sérové elektrolyty a kreatinin. Pokud se objeví hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže nahnat s elevací končetin a rychle je třeba podat náhradu solí a objemu. Je

nutno zavést podpůrnou léčbu. Nitrožilní podání kalcium-glukonátu může být přínosem při snaze zvrátit účinek blokády kalciového kanálu. Telmisartan a amlodipin nejsou odstraňovány hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky ovlivňující systém renin-angiotenzin, antagonisté angiotenzinu II a blokátory kalciových kanálů: ATC kód: C09DB04.

Přípravek Twynsta kombinuje dvě antihypertenzní látky, u nichž se mechanismus kontroly krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí vzájemně doplňuje: jde o antagonistu receptoru angiotenzinu II - telmisartan a dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu - amlodipin. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzivní účinek, který vede ke snížení krevního tlaku ve větší míře, než je tomu u jednotlivých samostatných komponent. Přípravek Twynsta užívaný jednou denně sníží efektivně a důsledně krevní tlak po dobu 24 hodin při podání dávky v terapeutickém rozmezí.

Telmisartan

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ AT₁) účinný po perorálním podání. S velmi vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT₁, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT₁ žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT₂ a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje angiotenzin konvertující enzym (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u lidí téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

Antihypertenzní účinek trvá konstantně 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. Ve studiích kontrolovaných placebem po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve, který byl konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku nejsou jednotné.

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Příspěvek diuretického a natriuretického efektu léčivého přípravku k jeho hypotenznímu působení musí být ještě určen. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalaprilem, hydrochlorothiazidem a lisinaprilem).

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou bez vzniku „rebound“ fenoménu.

Výskyt suchého kašle byl významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v klinických studiích přímo srovnávajících tato dvě antihypertenziva.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů.

Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor přenosu kalciových iontů patřící do dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových iontů), který inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány buněk srdečního svalu a hladkého svalstva cév. Mechanismus antihypertenzivního působení amlodipinu je dán přímým relaxačním účinkem na hladkou svalovinu cév, což vede ke snížení periferní cévní rezistence a snížení krevního tlaku. Experimentální údaje ukazují, že se amlodipin váže na dihydropyridinová i non-dihydropyridinová vazebná místa. Amlodipin působí relativně selektivně na cévy, jeho účinek na buňky hladké svaloviny cév je větší než účinek na svalové buňky srdce.

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně sníží krevní tlak v poloze vleže naznak i v poloze vestoje po celou dobu 24hodinového intervalu. Díky pomalému nástupu účinku se po podávání amlodipinu nevyskytuje akutní hypotenze.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin měly terapeutické dávky amlodipinu za následek snížení renální vaskulární rezistence a vzestup glomerulární filtrace a efektivního renálního plazmatického průtoku beze změny filtrační frakce či proteinurie.

Amlodipin není spojován s žádnými nežádoucími metabolickými účinky nebo se změnami plazmatických hladin lipidů a jeho podávání je vhodné u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie založené na cvičení u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA II-IV ukázaly, že amlodipin nevedl ke klinickému zhoršení podle měření tolerance cvičení, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE) navržena k hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III-IV užívajících digoxin, diuretika a ACE inhibitory ukázala, že amlodipin nevedl ke zvýšení rizika mortality nebo kombinované mortality a morbidit při srdečním selhání.

V pokračovací dlouhodobé placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických symptomů či objektivních nálezů naznačujících základní ischemické onemocnění, při stabilních dávkách ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. V té samé populaci byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému, ale nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl ve výskytu zhoršení srdečního selhání v porovnání s placebem.

Telmisartan/Amlodipin

V 8týdenní multicentrické, randomizované, dvojitě slepé a placebem kontrolované faktoriální studii s paralelním uspořádáním skupin u 1461 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí (střední diastolický krevní tlak vsedě ≥ 95 a ≤ 119 mmHg), vedla léčba každou kombinovanou dávkou přípravku Twynsta k významně vyššímu snížení diastolického i systolického krevního tlaku a k vyšší míře dosažení kontroly tlaku v porovnání s monoterapií jednotlivými komponentami přípravku.

Přípravek Twynsta vykázal s dávkou související pokles systolického/diastolického krevního tlaku napříč rozsahem terapeutických dávek ve výši -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) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Snížení diastolického krevního tlaku < 90 mmHg bylo dosaženo u 71,6 %, respektive 74,8 %, 82,1 % a 85,3 % pacientů. Hodnoty jsou přizpůsobeny na výchozí stav a zemi.

Většina antihypertenzivního účinku byla dosažena během 2 týdnů od zahájení terapie.

V podskupině 1050 pacientů se středně závažnou až závažnou hypertenzí (s DTK ≥ 100 mmHg) 32,7 - 51,8 % dostatečně reagovalo na monoterapii buď telmisartanem nebo amlodipinem. Pozorované průměrné změny systolického/diastolického krevního tlaku při kombinované léčbě obsahující amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg při dávce 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg při dávce 80 mg/5 mg) byly srovnatelné nebo vyšší než změny pozorované s amlodipinem 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a byly spojeny s významně nižším výskytem edému (1,4 % při dávce 40 mg/5 mg; 0,5 % při dávce 80 mg/5 mg; 17,6 % s amlodipinem 10 mg).

Automatická ambulantní monitorace krevního tlaku (ABPM) provedená u podskupiny 562 pacientů potvrdila výsledky, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku pozorované v klinických podmínkách, a to konzistentně po dobu celého 24hodinového dávkovacího intervalu.

V další multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 1097 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 5 mg, přípravek Twynsta (40 mg/5 mg nebo 80 mg/5 mg) nebo amlodipin samotný (5 mg nebo 10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než obě dávky monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-13,6/-9,4 mmHg a -15,0/-10,6 mmHg pro kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg a -11,1/-8,0 mmHg pro amlodipin 5 mg a 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s odpovídající monoterapií (56,7 % a 63,8 % při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus 42 % a 56,7 % při amlodipinu 5 mg a 10 mg). Výskyt edému byl výrazně nižší při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg ve srovnání s amlodipinem 10 mg (4,4 % versus 24,9 %).

V jiné multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 947 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 10 mg, přípravek Twynsta (40 mg/10 mg nebo 80 mg/10 mg) nebo amlodipin samotný (10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-11,1/-9,2 mmHg a -11,3/-9,3 mmHg při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg při amlodipinu 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s monoterapií (63,7 % a 66,5 % při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus 51,1 % při amlodipinu 10 mg).

Ve dvou korespondujících otevřených studiích s dlouhodobým sledováním, které trvaly po dobu dalších 6 měsíců, se účinek přípravku Twynsta udržel po celé hodnocené období. Vedle toho bylo prokázáno, že se u některých pacientů s krevním tlakem nedostatečně kontrolovaným přípravkem Twynsta 40 mg/10 mg projevil dodatečný pokles krevního tlaku po zvýšení dávky přípravku Twynsta na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežádoucích účinků přípravku Twynsta v programu klinických studií byl nízký, nežádoucí účinky zaznamenalo pouze 12,7 % léčených pacientů. Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky byly periferní edém a závrať (viz také bod 4.8). Hlášené nežádoucí účinky byly ve shodě s nežádoucími účinky očekávanými z bezpečnostních profilů jednotlivých komponent telmisartanu a amlodipinu. Žádné nové nebo závažnější nežádoucí účinky nebyly pozorovány. Příhody se vztahem k edému (periferní edém, generalizovaný edém a edém) byly konzistentně nižší u pacientů, kteří dostávali přípravek Twynsta, oproti pacientům, kteří užívali amlodipin 10 mg. Ve studii s faktoriálním uspořádáním byl výskyt edému 1,3 % u přípravku Twynsta 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg, 8,8 % u přípravku Twynsta 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg a 18,4 % u amlodipinu 10 mg. U pacientů s krevním tlakem nekontrolovaným amlodipinem 5 mg byl výskyt edému 4,4 % pro 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pro amlodipin 10 mg.

Antihypertenzivní účinek přípravku Twynsta byl podobný bez ohledu na věk a pohlaví a byl podobný u pacientů s diabetem i bez diabetu.

Přípravek Twynsta nebyl studován v žádné jiné populaci pacientů, než v populaci pacientů s hypertenzí. Telmisartan byl studován v rozsáhlé studii zaměřené na kardiovaskulární výsledky u 25 620 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem (ONTARGET). Amlodipin byl studován u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky dokumentovaným onemocněním koronárních tepen.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Twynsta u všech podskupin pediatrické populace s hypertenzí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixní kombinace

Rychlost a míra absorpce přípravku Twynsta jsou shodné s biologickou dostupností telmisartanu a amlodipinu při jejich podání ve formě individuálních tablet.

Absorpce

Absorpce telmisartanu je rychlá, i když rozsah jeho vstřebávání kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu představuje asi 50 %. Pokud se telmisartan podává spolu s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ($AUC_{0-\infty}$) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do 19 % (dávka 160 mg). Do 3 hodin po podání jsou plazmatické koncentrace podobné, ať je telmisartan podán nalačno nebo současně s jídlem.

Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře absorbuje s maximální plazmatickou koncentrací za 6-12 hodin po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce

Telmisartan se z velké části váže na plazmatické bílkoviny (>99,5 %), především na albumin a alfa-1-kyselý glykoprotein. Distribuční objem v ustáleném stavu (V_{dss}) dosahuje přibližně 500 l.

Distribuční objem amlodipinu je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že u pacientů s hypertenzí je přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu vázáno na bílkoviny plasmy.

Biotransformace

Telmisartan se metabolizuje konjugací na glukuronid výchozí látky. U konjugátu nebyla prokázána žádná farmakologická aktivita.

Amlodipin je rozsáhle (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neúčinné metabolity.

Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace >20 hodin. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou nerovnoměrně s dávkou.

V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

Po perorálním (a nitrožilním) podání se telmisartan téměř výhradně eliminuje stolicí, většinou jako nezměněná sloučenina. Kumulativní vylučování močí je <1 % dávky. Celková plazmatická clearance (Cl_{tot}) je vysoká (přibližně 1000 ml/min) v porovnání s průtokem krve játry (kolem 1500 ml/min).

Eliminace amlodipinu z plazmy je bifázická s terminálním poločasem eliminace přibližně 30 až 50 hodin při jedné dávce denně. Plazmatické hladiny rovnovážného stavu jsou dosaženy po nepřetržitém podávání po dobu 7-8 dní. 10 % amlodipinu v nezměněné formě a 60 % metabolitů amlodipinu se vylučuje močí.

Linearita/nelinearita

Nepředpokládá se, že by malé snížení AUC u telmisartanu mohlo vést ke snížení terapeutické účinnosti. Neexistuje lineární závislost mezi dávkami a plazmatickými hladinami. Hodnoty C_{max} a v menší míře i AUC rostou nerovnoměrně při dávkách překračujících 40 mg.

Amlodipin vykazuje lineární farmakokinetiku.

Pediatrická populace (věk pod 18 let)

Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci.

Pohlaví

Byly pozorovány rozdíly v plazmatických koncentracích v závislosti na pohlaví, s hodnotami C_{max} přibližně třikrát a AUC přibližně dvakrát vyššími u žen než u mužů.

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se mezi mladými a staršími pacienty neliší.

Čas k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je podobný u starších i mladších jedinců. U starších pacientů má clearance amlodipinu tendenci k poklesu s výsledným nárůstem AUC a poločasu eliminace.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace v plazmě, avšak u pacientů s nedostatečností ledvin podstupujících dialýzu byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u pacientů s renální nedostatečností do vysoké míry váže na plazmatické bílkoviny a dialýzou jej nelze odstranit. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění. Farmakokinetika amlodipinu není poruchou funkce ledvin významně ovlivněna.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti téměř na 100 %. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce jater nemění. Clearance amlodipinu je u pacientů s jaterní insuficiencí snižena a důsledkem je nárůst AUC přibližně o 40-60 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že se neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipinu nepřekrývají, u jejich kombinace nebylo očekáváno žádné zhoršení toxicity. To bylo ověřeno v subchronické (13týdenní) toxikologické studii u potkanů, u kterých byly testovány dávky 3,2/0,8, 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipinu.

Předklinické údaje dostupné pro jednotlivé komponenty této fixní kombinace jsou uvedeny dále.

Telmisartan

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu v krvi), a ke zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, ulcerace nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinického hodnocení jak inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, tak antagonistů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku. U obou druhů byly pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam.

Žádný jasný důkaz o teratogenním účinku nebyl pozorován, avšak v toxických dávkách telmisartanu byl zjištěn vliv na postnatální vývoj potomků, jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. Neexistuje žádný důkaz o teratogenním účinku, ale z experimentů na zvířatech vyplynulo riziko podávání telmisartanu na postnatální vývoj jedince, jako je nižší tělesná hmotnost, opožděné otevírání očí a vyšší úmrtnost.

Testy *in vitro* neprokázaly mutagenní a významnou klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myší.

Amlodipin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích reprodukční toxicity u potkanů bylo po vysokých dávkách pozorováno opoždění vrhu, obtížný vrh a zhoršené přežívání plodů i mláďat. Neobjevil se žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipin-maleátem per os (samci byli léčeni po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před spářením) v dávkách až 10 mg amlodipinu/kg/den (asi 10násobek maximální doporučené dávky u lidí ve výši 10 mg/den na základě mg/m²).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Brilantní modř FCF (E133)
Černý oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Magnesium-stearát
Kukuřičný škrob
Meglumin
Mikrokrytalická celulóza
Povidon 25
Předbobtnalý škrob (připravený z kukuřičného škrobu)
Hydroxid sodný

Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry (PA/Al/PVC/Al) v krabičce obsahující 14, 28, 56, 98 tablet nebo Al/Al perforované jednodávkové blistry (PA/Al/PVC/Al) v krabičce obsahující 30 x 1, 90 x 1 tabletu a vícenásobné balení obsahující 360 (4 balení po 90 x 1) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. října 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 20. srpna 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA - 40 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
30 x 1 tableta
56 tablet
90 x 1 tableta
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Twynsta 40 mg/5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA Z VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 360 (4 BALENÍ PO 90 x 1 TABLETĚ) – BEZ „BLUE BOX“ INFORMACE - 40 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

90 tablet
Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Twynsta 40 mg/5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ ETIKETA NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 360 (4 BALENÍ PO 90 x 1 TABLETĚ) SPOLU SPOJENÉ – S „BLUE BOX“ INFORMACÍ - 40 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení obsahující 4 balení po 90 x 1 tableť

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Twynsta 40 mg/5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr se 7 tabletami - 40 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Jednodávkový blistr s 10 tabletami - 40 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA - 40 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
30 x 1 tableta
56 tablet
90 x 1 tableta
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Twynsta 40 mg/10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA Z VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 360 (4 BALENÍ PO 90 x 1 TABLETĚ) – BEZ „BLUE BOX“ INFORMACE - 40 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

90 tablet
Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Twynsta 40 mg/10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ ETIKETA NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 360 (4 BALENÍ PO 90 x 1 TABLETĚ) SPOLU SPOJENÉ – S „BLUE BOX“ INFORMACÍ - 40 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení obsahující 4 balení po 90 x 1 tableť

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Twynsta 40 mg/10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr se 7 tabletami - 40 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Jednodávkový blistr s 10 tabletami - 40 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA - 80 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
30 x 1 tableta
56 tablet
90 x 1 tableta
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Twynsta 80 mg/5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA Z VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 360 (4 BALENÍ PO 90 x 1 TABLETĚ) – BEZ „BLUE BOX“ INFORMACE - 80 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

90 tablet
Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Twynsta 80 mg/5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ ETIKETA NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 360 (4 BALENÍ PO 90 x 1 TABLETĚ) SPOLU SPOJENÉ – S „BLUE BOX“ INFORMACÍ - 80 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení obsahující 4 balení po 90 x 1 tableť

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Twynsta 80 mg/5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr se 7 tabletami - 80 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Jednodávkový blistr s 10 tabletami - 80 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA - 80 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
30 x 1 tableta
56 tablet
90 x 1 tableta
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Twynsta 80 mg/10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA Z VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 360 (4 BALENÍ PO 90 x 1 TABLETĚ) – BEZ „BLUE BOX“ INFORMACE - 80 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

90 tablet
Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Twynsta 80 mg/10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ ETIKETA NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 360 (4 BALENÍ PO 90 x 1 TABLETĚ) SPOLU SPOJENÉ – S „BLUE BOX“ INFORMACÍ - 80 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení obsahující 4 balení po 90 x 1 tableť.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Twynsta 80 mg/10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr se 7 tabletami - 80 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Jednodávkový blistr s 10 tabletami - 80 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Twynsta 40 mg/5 mg tablety telmisartanum/amlodipinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Twynsta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Twynsta užívat
3. Jak se Twynsta užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Twynsta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Twynsta a k čemu se používá

Tablety Twynsta obsahují dvě léčivé látky nazývané telmisartan a amlodipin. Obě tyto látky pomáhají kontrolovat Váš vysoký krevní tlak:

- Telmisartan patří do skupiny látek nazývaných „antagonisté (blokátory) receptoru angiotenzinu II“. Angiotenzin II je látka vznikající v těle, která způsobuje zúžení cév, což vede ke zvýšení krevního tlaku. Telmisartan působí blokádu účinku angiotenzinu II.
 - Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin zastavuje přesun vápníku do stěny krevních cév, což brání jejich zúžení.
- To znamená, že obě tyto léčivé látky působí společně a snižují napětí stěn cév. Následkem toho se cévy uvolňují a krevní tlak klesá.

Twynsta se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku

- u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován samotným amlodipinem.
- u dospělých pacientů, kteří již užívají telmisartan a amlodipin v oddělených tabletách, a kteří si pro pohodlnější podávání přejí užívat místo toho stejné dávky v jediné tabletě.

Jestliže vysoký krevní tlak není léčen, může poškodit cévy v řadě orgánů, což může někdy vést k srdečnímu infarktu, k selhání srdce nebo ledvin, k cévní mozkové příhodě nebo ke slepotě.

V době před vznikem poškození zvýšený krevní tlak obvykle nemá žádné příznaky. Proto je velmi důležité pravidelným měřením ověřovat, zda jsou hodnoty krevního tlaku v normálním rozmezí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Twynsta užívat

Neužívejte přípravek Twynsta

- jestliže jste alergický(á) na telmisartan nebo amlodipin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický/á na jiné léky dihydropyridinového typu (jeden z typů blokátorů vápníkového kanálu).

- jestliže jste déle než 3 měsíce těhotná (Také je lepší vyhnout se užívání přípravku Twynsta na začátku těhotenství – viz bod Těhotenství).
- jestliže trpíte závažným onemocněním jater nebo obstrukcí žlučových cest (problémy s odtokem žluči z jater a žlučníku).
- jestliže trpíte nízkým srdečním výdejem z důvodu závažných srdečních potíží.
- pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi předtím, než začnete přípravek Twynsta užívat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Twynsta se poradte se svým lékařem, jestliže trpíte nebo jste někdy trpěl(a) některým z následujících stavů nebo onemocnění:

- Onemocnění ledvin nebo transplantace ledvin.
- Zúžení tepny vedoucí k jedné nebo k oběma ledvinám (stenóza renální tepny).
- Onemocnění jater.
- Problémy se srdcem.
- Zvýšená hladina hormonu aldosteronu (což vede k zadržování vody a soli v těle spolu s kolísáním různých minerálů v krvi).
- Nízký krevní tlak (hypotenze), který s vyšší pravděpodobností může nastat v případě dehydratace organismu (tj. při nadměrné ztrátě vody z těla) nebo při nedostatku soli v těle způsobeným močopudnou (diuretickou) léčbou (t.j. „tabletami na odvodnění“, tzv. diuretiky), při stravě s nízkým obsahem soli, při průjmech nebo zvracení.
- Zvýšená hladina draslíku v krvi.
- Cukrovka (diabetes).
- Zúžení aorty (aortální stenóza).
- Bolesti na hrudi srdečního původu také v klidu nebo při minimální námaze (nestabilní angina pectoris).
- Srdeční infarkt v průběhu posledních čtyř týdnů.

Před užitím přípravku Twynsta se poradte se svým lékařem:

- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku: -inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem. -aliskiren. -Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi. Viz bod „Neužívejte přípravek Twynsta“.
- jestliže užíváte digoxin, lék používaný k léčbě srdečního selhání.

V případě operace nebo narkózy je nutno sdělit lékaři, že užíváte přípravek Twynsta.

Děti a dospívající

Přípravek Twynsta se u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Twynsta

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Váš lékař může dospět k závěru, že je třeba změnit dávkování některých jiných léčivých přípravků, které užíváte, nebo že je nutno přijmout další opatření. V některých případech možná budete muset užívání některého léku ukončit. Toto se týká zejména léků uvedených níže, pokud se užívají současně s přípravkem Twynsta:

- Léky obsahující lithium, užívané k léčbě některých typů deprese.
- Léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, jako jsou náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící močopudné léky (draslík šetřící diuretika tzv. „tablety na odvodnění“).
- Blokátory receptorů pro angiotenzin II.
- Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek Twynsta“ a „Upozornění a opatření“).
- NSA (nesteroidní protizánětlivé léky, například kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen), heparin, imunosupresiva (například cyklosporin nebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.
- Rifampicin, erythromycin, klarithromycin (antibiotika).
- Přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).
- Léky používané při HIV/AIDS (např. ritonavir) nebo k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol).
- Diltiazem (lék na srdce).
- Simvastatin užívaný k léčbě zvýšených hladin cholesterolu.
- Digoxin.

Podobně jako u jiných léků na snížení krevního tlaku může být účinek přípravku Twynsta oslaben současným užíváním léků ze skupiny NSA (nesteroidních protizánětlivých léků, například kyseliny acetylsalicylové nebo ibuprofenu) nebo kortikosteroidy.

Přípravek Twynsta může zesilovat účinek jiných léků, které jsou užívány k léčbě vysokého krevního tlaku a snižují krevní tlak, nebo může zesilovat účinek léků s potenciálem ke snížení krevního tlaku (jako je například baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva).

Twynsta s jídlem a pitím

Nízký krevní tlak může být zhoršen alkoholem. Zjistíte to jako závrať, když vstanete.

Grapefruit a grapefruitová šťáva se nesmí konzumovat, pokud užíváte přípravek Twynsta. Je to proto, že grapefruit a grapefruitová šťáva mohou u některých pacientů způsobit zvýšení hladiny léčivé látky amlodipinu v krvi, a tím může dojít k zesílení účinku přípravku Twynsta na snížení krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Lékař Vám obvykle poradí přestat s užíváním přípravku Twynsta dříve, než otěhotníte, nebo jakmile zjistíte, že jste těhotná, a doporučí užívat jiný lék místo přípravku Twynsta. Twynsta se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí se užívat, jestliže jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může v období po třetím měsíci těhotenství způsobit při užívání závažné poškození dítěte.

Kojení

Amlodipin prokazatelně přechází do mateřského mléka v malých množstvích. Poradte se s lékařem, pokud kojíte nebo začínáte s kojením. Užívání přípravku Twynsta se nedoporučuje u kojících matek a lékař Vám zřejmě zvolí jinou léčbu, pokud si budete přát kojít, zejména u novorozenců nebo předčasně narozených dětí.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé mohou během léčby vysokého krevního tlaku pociťovat nežádoucí účinky, jako je mdloba, spavost, závrať nebo pocity točení hlavy (vertigo). Pokud pociťujete tyto nežádoucí účinky, neřidte a neobsluhujte stroje.

Přípravek Twynsta obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 168,64 mg sorbitolu v jedné tabletě.

3. Jak se Twynsta užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Twynsta je jedna tableta denně. Snažte se užívat tablety každý den ve stejnou dobu. Vyjměte tabletu přípravku Twynsta z blistru až těsně před použitím.

Můžete přípravek Twynsta užívat s jídlem nebo bez něj. Tablety je třeba spolknout a zapít vodou nebo nějakým jiným nealkoholickým nápojem.

Pokud trpíte poruchou činnosti jater, pak by obvyklá dávka neměla přesáhnout jednu tabletu 40 mg/5 mg nebo jednu tabletu 40 mg/10 mg denně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Twynsta, než jste měl(a)

Jestliže jste nedopatřením užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře, lékárníka nebo pohotovostní oddělení nejbližší nemocnice. Můžete pociťovat nízký krevní tlak a rychlé bušení srdce. Také byla hlášena pomalá srdeční činnost, závratě, pokles funkce ledvin včetně selhání ledvin a výrazné a dlouhodobé snížení krevního tlaku včetně šoku a úmrtí.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Twynsta

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vezměte ji, jakmile si vzpomenete, a poté pokračujte jako dříve. Jestliže tabletu jeden den nevezmete, vezměte si normální dávku následující den. **Nezdvojnásobujte** následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Twynsta

Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Twynsta každý den, pokud Váš lékař nerozhodne jinak. Pokud máte pocit, že účinek přípravku Twynsta je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc:

Musíte okamžitě navštívit lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků:

Sepse (často nazývaná "otrava krve", je závažná infekce celého těla s vysokou horečkou a pocitem těžkého onemocnění), rychlý otok kůže a sliznic (angioedém); tyto nežádoucí účinky jsou vzácné (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000), ale jsou extrémně závažné a pacienti by měli tento přípravek přestat užívat a okamžitě navštívit lékaře. Pokud se tyto nežádoucí účinky neléčí, mohou vést k úmrtí. Zvýšený výskyt sepse byl pozorován pouze u telmisartanu, nicméně může se vyskytnout také u přípravku Twynsta.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10):

Závrať, otoky kotníků (edém)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Spavost, migréna, bolesti hlavy, brnění nebo snížená citlivost rukou nebo nohou, pocity točení hlavy (vertigo), pomalá srdeční frekvence, bušení srdce (uvědomování si, že Vaše srdce tluče), nízký tlak krve (hypotenze), závrať po postavení (ortostatická hypotenze), zčervenání (pocit horka v obličeji), kašel, bolesti žaludku (bolesti břicha), průjem, nevolnost, svědění, bolesti kloubů, svalové křeče, bolesti svalů, neschopnost dosáhnout erekce, slabost, bolesti na hrudi, únava, otok (edém), zvýšení hladin jaterních enzymů.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Infekce močového měchýře, pocity smutku (deprese), pocity úzkosti, nespavost, mdloby, poškození nervů v rukou a nohou, snížení citlivosti při dotyku, změny chuti, třes, zvracení, zbytnění dásní, pocit nepohody v břiše (břišní diskomfort), sucho v ústech, ekzém (onemocnění kůže), zčervenání kůže, vyrážka, bolesti v zádech, bolest nohou, nutkání na močení během noci, pocit nepohody (malátnost), zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10 000):

Progresivní zjizvení plicní tkáně (intersticiální plicní onemocnění [hlavně pneumonie intersticia a pneumonie s nadbytkem eozinofilů]).

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u telmisartanu nebo amlodipinu a mohou se objevit také u přípravku Twynsta:

Telmisartan

U pacientů užívajících samotný telmisartan byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích (například bolesti v krku, zánět vedlejších dutin nosních, běžné nachlazení), nedostatek červených krvinek (anémie), vysoká hladina draslíku v krvi, potíže s dýcháním, nadmutí břicha, zvýšené pocení, zhoršení funkce ledvin včetně náhlé ztráty schopnosti ledvin pracovat, zvýšená hladina kreatininu.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Zvýšení počtu některých typů bílých krvinek (eozinofilie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípavé dýchání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nízká hladina krevního cukru (u diabetických pacientů), poruchy zraku, rychlý tep, žaludeční nevolnost, abnormální funkce jater, rychlý otok kůže a sliznic, který může vést až k úmrtí (angioedém včetně případů vedoucích k úmrtí), kopřivka, poléková vyrážka, zánět šlach, onemocnění připomínající chřipku (například bolesti svalů, pocit celkové nepohody), pokles hemoglobinu (bílkoviny červených krvinek), zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi.

Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater získaných na základě zkušeností po uvedení telmisartanu na trh se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Amlodipin

U pacientů užívajících samotný amlodipin byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Změny nálady, poruchy vidění, zvonění v uších, dušnost, kýčání/rýma, změna vyprazdňování, vypadávání vlasů, neobvyklá tvorba krevních podlitin a krvácení (poškozené červené krvinky), změny barvy kůže, zvýšené pocení, obtíže při močení, zvýšená potřeba močení zejména v noci, zvětšení prsou u mužů, bolesti, zvýšení hmotnosti, pokles hmotnosti.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Zmatenost.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10 000):

Snížení počtu bílých krvinek (leukopenie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípavé dýchání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nadměrné množství cukru v krvi, nekontrolovatelné záškuby nebo trhavé pohyby, srdeční infarkt, nepravidelný srdeční tep, zánět cév, zánět slinivky břišní, zánět žaludeční sliznice (gastritida), zánět jater, žlutavé zbarvení kůže (žloutenka), zvýšení hladiny jaterních enzymů se žloutenkou, rychlý otok kůže a sliznic (angioedém), závažné kožní reakce, kopřivka, závažné alergické reakce s výsevem puchýřů na kůži a sliznicích (exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom), zvýšená citlivost kůže na sluneční záření.

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

Závažné alergické reakce s výsevem puchýřů na kůži a sliznicích (toxická epidermální nekrolýza).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Twynsta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za "EXP". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Vyjměte tabletu přípravku Twynsta z blistru až těsně před použitím.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Twynsta obsahuje

- Léčivými látkami jsou telmisartanum a amlodipinum. Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas).
- Dalšími složkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, brilantní modř FCF (E133), černý oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), magnesium-stearát, kukuřičný škrob, meglumin, mikrokrystalická celulóza, povidon 25, předbobtnalý škrob připravený z kukuřičného škrobu, hydroxid sodný, sorbitol (E420).

Jak Twynsta vypadá a co obsahuje toto balení

Twynsta 40 mg/5 mg jsou modrobílé oválné dvouvrstvé tablety s vyrytým kódem přípravku A1 a logem společnosti na bílé vrstvě.

Přípravek Twynsta je dodáván v krabičkách obsahujících 14, 28, 56, 98 tablet v Al/Al blistru nebo obsahujících 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tablet v Al/Al perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

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

Portugal

Boehringer Ingelheim, 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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Twynsta 40 mg/10 mg tablety telmisartanum/amlodipinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Twynsta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Twynsta užívat
3. Jak se Twynsta užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Twynsta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Twynsta a k čemu se používá

Tablety Twynsta obsahují dvě léčivé látky nazývané telmisartan a amlodipin. Obě tyto látky pomáhají kontrolovat Váš vysoký krevní tlak:

- Telmisartan patří do skupiny látek nazývaných „antagonisté (blokátory) receptoru angiotenzinu II“. Angiotenzin II je látka vznikající v těle, která způsobuje zúžení cév, což vede ke zvýšení krevního tlaku. Telmisartan působí blokádu účinku angiotenzinu II.
 - Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin zastavuje přesun vápníku do stěny krevních cév, což brání jejich zúžení.
- To znamená, že obě tyto léčivé látky působí společně a snižují napětí stěn cév. Následkem toho se cévy uvolňují a krevní tlak klesá.

Twynsta se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku

- u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován samotným amlodipinem.
- u dospělých pacientů, kteří již užívají telmisartan a amlodipin v oddělených tabletách, a kteří si pro pohodlnější podávání přejí užívat místo toho stejné dávky v jediné tabletě.

Jestliže vysoký krevní tlak není léčen, může poškodit cévy v řadě orgánů, což může někdy vést k srdečnímu infarktu, k selhání srdce nebo ledvin, k cévní mozkové příhodě nebo ke slepotě.

V době před vznikem poškození zvýšený krevní tlak obvykle nemá žádné příznaky. Proto je velmi důležité pravidelným měřením ověřovat, zda jsou hodnoty krevního tlaku v normálním rozmezí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Twynsta užívat

Neužívejte přípravek Twynsta

- jestliže jste alergický(á) na telmisartan nebo amlodipin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický/á na jiné léky dihydropyridinového typu (jeden z typů blokátorů vápníkového kanálu).

- jestliže jste déle než 3 měsíce těhotná (Také je lepší vyhnout se užívání přípravku Twynsta na začátku těhotenství – viz bod Těhotenství).
- jestliže trpíte závažným onemocněním jater nebo obstrukcí žlučových cest (problémy s odtokem žluči z jater a žlučníku).
- jestliže trpíte nízkým srdečním výdejem z důvodu závažných srdečních potíží.
- pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi předtím, než začnete přípravek Twynsta užívat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Twynsta se poradte se svým lékařem, jestliže trpíte nebo jste někdy trpěl(a) některým z následujících stavů nebo onemocnění:

- Onemocnění ledvin nebo transplantace ledvin.
- Zúžení tepny vedoucí k jedné nebo k oběma ledvinám (stenóza renální tepny).
- Onemocnění jater.
- Problémy se srdcem.
- Zvýšená hladina hormonu aldosteronu (což vede k zadržování vody a soli v těle spolu s kolísáním různých minerálů v krvi).
- Nízký krevní tlak (hypotenze), který s vyšší pravděpodobností může nastat v případě dehydratace organismu (tj. při nadměrné ztrátě vody z těla) nebo při nedostatku soli v těle způsobeným močopudnou (diuretickou) léčbou (t.j. „tabletami na odvodnění“, tzv. diuretiky), při stravě s nízkým obsahem soli, při průjmech nebo zvracení.
- Zvýšená hladina draslíku v krvi.
- Cukrovka (diabetes).
- Zúžení aorty (aortální stenóza).
- Bolesti na hrudi srdečního původu také v klidu nebo při minimální námaze (nestabilní angina pectoris).
- Srdeční infarkt v průběhu posledních čtyř týdnů.

Před užitím přípravku Twynsta se poradte se svým lékařem:

- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku: -inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem. -aliskiren. -Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi. Viz bod „Neužívejte přípravek Twynsta“.
- jestliže užíváte digoxin, lék používaný k léčbě srdečního selhání.

V případě operace nebo narkózy je nutno sdělit lékaři, že užíváte přípravek Twynsta.

Děti a dospívající

Přípravek Twynsta se u dětí a dospívajících ve věku do 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Twynsta

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Váš lékař může dospět k závěru, že je třeba změnit dávkování některých jiných léčivých přípravků, které užíváte, nebo že je nutno přijmout další opatření. V některých případech možná budete muset užívání některého léku ukončit. Toto se týká zejména léků uvedených níže, pokud se užívají současně s přípravkem Twynsta:

- Léky obsahující lithium, užívané k léčbě některých typů deprese.
- Léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, jako jsou náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící močopudné léky (draslík šetřící diuretika tzv. „tablety na odvodnění“).
- Blokátory receptorů pro angiotenzin II.
- Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek Twynsta“ a „Upozornění a opatření“).
- NSA (nesteroidní protizánětlivé léky, například kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen), heparin, imunosupresiva (například cyklosporin nebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.
- Rifampicin, erythromycin, klarithromycin (antibiotika).
- Přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).
- Léky používané při HIV/AIDS (např. ritonavir) nebo k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol).
- Diltiazem (lék na srdce).
- Simvastatin užívaný k léčbě zvýšených hladin cholesterolu.
- Digoxin.

Podobně jako u jiných léků na snížení krevního tlaku může být účinek přípravku Twynsta oslaben současným užíváním léků ze skupiny NSA (nesteroidních protizánětlivých léků, například kyseliny acetylsalicylové nebo ibuprofenu) nebo kortikosteroidy.

Přípravek Twynsta může zesilovat účinek jiných léků, které jsou užívány k léčbě vysokého krevního tlaku a snižují krevní tlak, nebo může zesilovat účinek léků s potenciálem ke snížení krevního tlaku (jako je například baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva).

Twynsta s jídlem a pitím

Nízký krevní tlak může být zhoršen alkoholem. Zjistíte to jako závrať, když vstanete.

Grapefruit a grapefruitová šťáva se nesmí konzumovat, pokud užíváte přípravek Twynsta. Je to proto, že grapefruit a grapefruitová šťáva mohou u některých pacientů způsobit zvýšení hladiny léčivé látky amlodipinu v krvi, a tím může dojít k zesílení účinku přípravku Twynsta na snížení krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Lékař Vám obvykle poradí přestat s užíváním přípravku Twynsta dříve, než otěhotníte, nebo jakmile zjistíte, že jste těhotná, a doporučí užívat jiný lék místo přípravku Twynsta. Twynsta se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí se užívat, jestliže jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může v období po třetím měsíci těhotenství způsobit při užívání závažné poškození dítěte.

Kojení

Amlodipin prokazatelně přechází do mateřského mléka v malých množstvích. Poradte se s lékařem, pokud kojíte nebo začínáte s kojením. Užívání přípravku Twynsta se nedoporučuje u kojících matek a lékař Vám zřejmě zvolí jinou léčbu, pokud si budete přát kojít, zejména u novorozenců nebo předčasně narozených dětí.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé mohou během léčby vysokého krevního tlaku pociťovat nežádoucí účinky, jako je mdloba, spavost, závrať nebo pocity točení hlavy (vertigo). Pokud pociťujete tyto nežádoucí účinky, neřidte a neobsluhujte stroje.

Přípravek Twynsta obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 168,64 mg sorbitolu v jedné tabletě.

3. Jak se Twynsta užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Twynsta je jedna tableta denně. Snažte se užívat tablety každý den ve stejnou dobu. Vyjměte tabletu přípravku Twynsta z blistru až těsně před použitím.

Můžete přípravek Twynsta užívat s jídlem nebo bez něj. Tablety je třeba spolknout a zapít vodou nebo nějakým jiným nealkoholickým nápojem.

Pokud trpíte poruchou činnosti jater, pak by obvyklá dávka neměla přesáhnout jednu tabletu 40 mg/5 mg nebo jednu tabletu 40 mg/10 mg denně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Twynsta, než jste měl(a)

Jestliže jste nedopatřením užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře, lékárníka nebo pohotovostní oddělení nejbližší nemocnice. Můžete pociťovat nízký krevní tlak a rychlé bušení srdce. Také byla hlášena pomalá srdeční činnost, závratě, pokles funkce ledvin včetně selhání ledvin a výrazné a dlouhodobé snížení krevního tlaku včetně šoku a úmrtí.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Twynsta

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vezměte ji, jakmile si vzpomenete, a poté pokračujte jako dříve. Jestliže tabletu jeden den nevezmete, vezměte si normální dávku následující den. **Nezdvojnásobujte** následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Twynsta

Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Twynsta každý den, pokud Váš lékař nerozhodne jinak. Pokud máte pocit, že účinek přípravku Twynsta je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc:

Musíte okamžitě navštívit lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků:

Sepse (často nazývaná "otrava krve", je závažná infekce celého těla s vysokou horečkou a pocitem těžkého onemocnění), rychlý otok kůže a sliznic (angioedém); tyto nežádoucí účinky jsou vzácné (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000), ale jsou extrémně závažné a pacienti by měli tento přípravek přestat užívat a okamžitě navštívit lékaře. Pokud se tyto nežádoucí účinky neléčí, mohou vést k úmrtí. Zvýšený výskyt sepse byl pozorován pouze u telmisartanu, nicméně může se vyskytnout také u přípravku Twynsta.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10):

Závrať, otoky kotníků (edém)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Spavost, migréna, bolesti hlavy, brnění nebo snížená citlivost rukou nebo nohou, pocity točení hlavy (vertigo), pomalá srdeční frekvence, bušení srdce (uvědomování si, že Vaše srdce tluče), nízký tlak krve (hypotenze), závrať po postavení (ortostatická hypotenze), zčervenání (pocit horka v obličeji), kašel, bolesti žaludku (bolesti břicha), průjem, nevolnost, svědění, bolesti kloubů, svalové křeče, bolesti svalů, neschopnost dosáhnout erekce, slabost, bolesti na hrudi, únava, otok (edém), zvýšení hladin jaterních enzymů.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Infekce močového měchýře, pocity smutku (deprese), pocity úzkosti, nespavost, mdloby, poškození nervů v rukou a nohou, snížení citlivosti při dotyku, změny chuti, třes, zvracení, zbytnění dásní, pocit nepohody v břiše (břišní diskomfort), sucho v ústech, ekzém (onemocnění kůže), zčervenání kůže, vyrážka, bolesti v zádech, bolest nohou, nutkání na močení během noci, pocit nepohody (malátnost), zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10 000):

Progresivní zjizvení plicní tkáně (intersticiální plicní onemocnění [hlavně pneumonie intersticia a pneumonie s nadbytkem eozinofilů]).

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u telmisartanu nebo amlodipinu a mohou se objevit také u přípravku Twynsta:

Telmisartan

U pacientů užívajících samotný telmisartan byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích (například bolesti v krku, zánět vedlejších dutin nosních, běžné nachlazení), nedostatek červených krvinek (anémie), vysoká hladina draslíku v krvi, potíže s dýcháním, nadmutí břicha, zvýšené pocení, zhoršení funkce ledvin včetně náhlé ztráty schopnosti ledvin pracovat, zvýšená hladina kreatininu.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Zvýšení počtu některých typů bílých krvinek (eozinofilie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípavé dýchání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nízká hladina krevního cukru (u diabetických pacientů), poruchy zraku, rychlý tep, žaludeční nevolnost, abnormální funkce jater, rychlý otok kůže a sliznic, který může vést až k úmrtí (angioedém včetně případů vedoucích k úmrtí), kopřivka, poléková vyrážka, zánět šlach, onemocnění připomínající chřipku (například bolesti svalů, pocit celkové nepohody), pokles hemoglobinu (bílkoviny červených krvinek), zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi.

Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater získaných na základě zkušeností po uvedení telmisartanu na trh se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Amlodipin

U pacientů užívajících samotný amlodipin byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Změny nálady, poruchy vidění, zvonění v uších, dušnost, kýčání/rýma, změna vyprazdňování, vypadávání vlasů, neobvyklá tvorba krevních podlitin a krvácení (poškozené červené krvinky), změny barvy kůže, zvýšené pocení, obtíže při močení, zvýšená potřeba močení zejména v noci, zvětšení prsou u mužů, bolesti, zvýšení hmotnosti, pokles hmotnosti.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Zmatenost.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10 000):

Snížení počtu bílých krvinek (leukopenie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípavé dýchání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nadměrné množství cukru v krvi, nekontrolovatelné záškuby nebo trhavé pohyby, srdeční infarkt, nepravidelný srdeční tep, zánět cév, zánět slinivky břišní, zánět žaludeční sliznice (gastritida), zánět jater, žlutavé zbarvení kůže (žloutenka), zvýšení hladiny jaterních enzymů se žloutenkou, rychlý otok kůže a sliznic (angioedém), závažné kožní reakce, kopřivka, závažné alergické reakce s výsevem puchýřů na kůži a sliznicích (exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom), zvýšená citlivost kůže na sluneční záření.

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

Závažné alergické reakce s výsevem puchýřů na kůži a sliznicích (toxická epidermální nekrolýza).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Twynsta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a blistru za "EXP". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Vyjměte tabletu přípravku Twynsta z blistru až těsně před použitím.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Twynsta obsahuje

- Léčivými látkami jsou telmisartanum a amlodipinum. Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas).
- Dalšími složkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, brilantní modř FCF (E133), černý oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), magnesium-stearát, kukuřičný škrob, meglumin, mikrokrystalická celulóza, povidon 25, předbobtnalý škrob připravený z kukuřičného škrobu, hydroxid sodný, sorbitol (E420).

Jak Twynsta vypadá a co obsahuje toto balení

Twynsta 40 mg/10 mg jsou modrobílé oválné dvouvrstvé tablety s vyrytým kódem přípravku A2 a logem společnosti na bílé vrstvě.

Přípravek Twynsta je dodáván v krabičkách obsahujících 14, 28, 56, 98 tablet v Al/Al blistru nebo obsahujících 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tablet v Al/Al perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

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

Portugal

Boehringer Ingelheim, 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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Twynsta 80 mg/5 mg tablety telmisartanum/amlodipinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Twynsta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Twynsta užívat
3. Jak se Twynsta užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Twynsta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Twynsta a k čemu se používá

Tablety Twynsta obsahují dvě léčivé látky nazývané telmisartan a amlodipin. Obě tyto látky pomáhají kontrolovat Váš vysoký krevní tlak:

- Telmisartan patří do skupiny látek nazývaných „antagonisté (blokátory) receptoru angiotenzinu II“. Angiotenzin II je látka vznikající v těle, která způsobuje zúžení cév, což vede ke zvýšení krevního tlaku. Telmisartan působí blokádu účinku angiotenzinu II.
 - Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin zastavuje přesun vápníku do stěny krevních cév, což brání jejich zúžení.
- To znamená, že obě tyto léčivé látky působí společně a snižují napětí stěn cév. Následkem toho se cévy uvolňují a krevní tlak klesá.

Twynsta se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku

- u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován samotným amlodipinem.
- u dospělých pacientů, kteří již užívají telmisartan a amlodipin v oddělených tabletách, a kteří si pro pohodlnější podávání přejí užívat místo toho stejné dávky v jediné tabletě.

Jestliže vysoký krevní tlak není léčen, může poškodit cévy v řadě orgánů, což může někdy vést k srdečnímu infarktu, k selhání srdce nebo ledvin, k cévní mozkové příhodě nebo ke slepotě.

V době před vznikem poškození zvýšený krevní tlak obvykle nemá žádné příznaky. Proto je velmi důležité pravidelným měřením ověřovat, zda jsou hodnoty krevního tlaku v normálním rozmezí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Twynsta užívat

Neužívejte přípravek Twynsta

- jestliže jste alergický(á) na telmisartan nebo amlodipin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický/á na jiné léky dihydropyridinového typu (jeden z typů blokátorů vápníkového kanálu).

- jestliže jste déle než 3 měsíce těhotná (Také je lepší vyhnout se užívání přípravku Twynsta na začátku těhotenství – viz bod Těhotenství).
- jestliže trpíte závažným onemocněním jater nebo obstrukcí žlučových cest (problémy s odtokem žluči z jater a žlučníku).
- jestliže trpíte nízkým srdečním výdejem z důvodu závažných srdečních potíží.
- pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi předtím, než začnete přípravek Twynsta užívat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Twynsta se poradte se svým lékařem, jestliže trpíte nebo jste někdy trpěl(a) některým z následujících stavů nebo onemocnění:

- Onemocnění ledvin nebo transplantace ledvin.
- Zúžení tepny vedoucí k jedné nebo k oběma ledvinám (stenóza renální tepny).
- Onemocnění jater.
- Problémy se srdcem.
- Zvýšená hladina hormonu aldosteronu (což vede k zadržování vody a soli v těle spolu s kolísáním různých minerálů v krvi).
- Nízký krevní tlak (hypotenze), který s vyšší pravděpodobností může nastat v případě dehydratace organismu (tj. při nadměrné ztrátě vody z těla) nebo při nedostatku soli v těle způsobeným močopudnou (diuretickou) léčbou (t.j. „tabletami na odvodnění“, tzv. diuretiky), při stravě s nízkým obsahem soli, při průjmech nebo zvracení.
- Zvýšená hladina draslíku v krvi.
- Cukrovka (diabetes).
- Zúžení aorty (aortální stenóza).
- Bolesti na hrudi srdečního původu také v klidu nebo při minimální námaze (nestabilní angina pectoris).
- Srdeční infarkt v průběhu posledních čtyř týdnů.

Před užitím přípravku Twynsta se poradte se svým lékařem:

- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku: -inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem. -aliskiren. -Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi. Viz bod „Neužívejte přípravek Twynsta“.
- jestliže užíváte digoxin, lék používaný k léčbě srdečního selhání.

V případě operace nebo narkózy je nutno sdělit lékaři, že užíváte přípravek Twynsta.

Děti a dospívající

Přípravek Twynsta se u dětí a dospívajících ve věku do 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Twynsta

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Váš lékař může dospět k závěru, že je třeba změnit dávkování některých jiných léčivých přípravků, které užíváte, nebo že je nutno přijmout další opatření. V některých případech možná budete muset užívání některého léku ukončit. Toto se týká zejména léků uvedených níže, pokud se užívají současně s přípravkem Twynsta:

- Léky obsahující lithium, užívané k léčbě některých typů deprese.
- Léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, jako jsou náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící močopudné léky (draslík šetřící diuretika tzv. „tablety na odvodnění“).
- Blokátory receptorů pro angiotenzin II.
- Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek Twynsta“ a „Upozornění a opatření“).
- NSA (nesteroidní protizánětlivé léky, například kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen), heparin, imunosupresiva (například cyklosporin nebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.
- Rifampicin, erythromycin, klarithromycin (antibiotika).
- Přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).
- Léky používané při HIV/AIDS (např. ritonavir) nebo k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol).
- Diltiazem (lék na srdce).
- Simvastatin užívaný k léčbě zvýšených hladin cholesterolu.
- Digoxin.

Podobně jako u jiných léků na snížení krevního tlaku může být účinek přípravku Twynsta oslaben současným užíváním léků ze skupiny NSA (nesteroidních protizánětlivých léků, například kyseliny acetylsalicylové nebo ibuprofenu) nebo kortikosteroidy.

Přípravek Twynsta může zesilovat účinek jiných léků, které jsou užívány k léčbě vysokého krevního tlaku a snižují krevní tlak, nebo může zesilovat účinek léků s potenciálem ke snížení krevního tlaku (jako je například baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva).

Twynsta s jídlem a pitím

Nízký krevní tlak může být zhoršen alkoholem. Zjistíte to jako závrať, když vstanete.

Grapefruit a grapefruitová šťáva se nesmí konzumovat, pokud užíváte přípravek Twynsta. Je to proto, že grapefruit a grapefruitová šťáva mohou u některých pacientů způsobit zvýšení hladiny léčivé látky amlodipinu v krvi, a tím může dojít k zesílení účinku přípravku Twynsta na snížení krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Lékař Vám obvykle poradí přestat s užíváním přípravku Twynsta dříve, než otěhotníte, nebo jakmile zjistíte, že jste těhotná, a doporučí užívat jiný lék místo přípravku Twynsta. Twynsta se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí se užívat, jestliže jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může v období po třetím měsíci těhotenství způsobit při užívání závažné poškození dítěte.

Kojení

Amlodipin prokazatelně přechází do mateřského mléka v malých množstvích. Poradte se s lékařem, pokud kojíte nebo začínáte s kojením. Užívání přípravku Twynsta se nedoporučuje u kojících matek a lékař Vám zřejmě zvolí jinou léčbu, pokud si budete přát kojít, zejména u novorozenců nebo předčasně narozených dětí.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé mohou během léčby vysokého krevního tlaku pociťovat nežádoucí účinky, jako je mdloba, spavost, závrať nebo pocity točení hlavy (vertigo). Pokud pociťujete tyto nežádoucí účinky, neřidte a neobsluhujte stroje.

Přípravek Twynsta obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 337,28 mg sorbitolu v jedné tabletě.

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře, než užijete nebo než je Vám podán tento léčivý přípravek.

3. Jak se Twynsta užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Twynsta je jedna tableta denně. Snažte se užívat tablety každý den ve stejnou dobu. Vyjměte tabletu přípravku Twynsta z blistru až těsně před použitím.

Můžete přípravek Twynsta užívat s jídlem nebo bez něj. Tablety je třeba spolknout a zapít vodou nebo nějakým jiným nealkoholickým nápojem.

Pokud trpíte poruchou činnosti jater, pak by obvyklá dávka neměla přesáhnout jednu tabletu 40 mg/5 mg nebo jednu tabletu 40 mg/10 mg denně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Twynsta, než jste měl(a)

Jestliže jste nedopatřením užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře, lékárníka nebo pohotovostní oddělení nejbližší nemocnice. Můžete pociťovat nízký krevní tlak a rychlé bušení srdce. Také byla hlášena pomalá srdeční činnost, závratě, pokles funkce ledvin včetně selhání ledvin a výrazné a dlouhodobé snížení krevního tlaku včetně šoku a úmrtí.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Twynsta

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vezměte ji, jakmile si vzpomenete, a poté pokračujte jako dříve. Jestliže tabletu jeden den nevezmete, vezměte si normální dávku následující den. **Nezdvojnásobujte** následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Twynsta

Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Twynsta každý den, pokud Váš lékař nerozhodne jinak. Pokud máte pocit, že účinek přípravku Twynsta je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc:

Musíte okamžitě navštívit lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků:

Sepse (často nazývaná "otrava krve", je závažná infekce celého těla s vysokou horečkou a pocitem těžkého onemocnění), rychlý otok kůže a sliznic (angioedém); tyto nežádoucí účinky jsou vzácné (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000), ale jsou extrémně závažné a pacienti by měli tento

přípravek přestat užívat a okamžitě navštívit lékaře. Pokud se tyto nežádoucí účinky neléčí, mohou vést k úmrtí. Zvýšený výskyt sepse byl pozorován pouze u telmisartanu, nicméně může se vyskytnout také u přípravku Twynsta.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10):

Závrať, otoky kotníků (edém)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Spavost, migréna, bolesti hlavy, brnění nebo snížená citlivost rukou nebo nohou, pocity točení hlavy (vertigo), pomalá srdeční frekvence, bušení srdce (uvědomování si, že Vaše srdce tluče), nízký tlak krve (hypotenze), závrať po postavení (ortostatická hypotenze), zčervenání (pocit horka v obličeji), kašel, bolesti žaludku (bolesti břicha), průjem, nevolnost, svědění, bolesti kloubů, svalové křeče, bolesti svalů, neschopnost dosáhnout erekce, slabost, bolesti na hrudi, únava, otok (edém), zvýšení hladin jaterních enzymů.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Infekce močového měchýře, pocity smutku (deprese), pocity úzkosti, nespavost, mdloby, poškození nervů v rukou a nohou, snížení citlivosti při dotyku, změny chuti, třes, zvracení, zbytnění dásní, pocit nepohody v břiše (břišní diskomfort), sucho v ústech, ekzém (onemocnění kůže), zčervenání kůže, vyrážka, bolesti v zádech, bolest nohou, nutkání na močení během noci, pocit nepohody (malátnost), zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10 000):

Progresivní zjizvení plicní tkáně (intersticiální plicní onemocnění [hlavně pneumonie intersticia a pneumonie s nadbytkem eozinofilů]).

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u telmisartanu nebo amlodipinu a mohou se objevit také u přípravku Twynsta:

Telmisartan

U pacientů užívajících samotný telmisartan byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích (například bolesti v krku, zánět vedlejších dutin nosních, běžné nachlazení), nedostatek červených krvinek (anémie), vysoká hladina draslíku v krvi, potíže s dýcháním, nadmutí břicha, zvýšené pocení, zhoršení funkce ledvin včetně náhlé ztráty schopnosti ledvin pracovat, zvýšená hladina kreatininu.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Zvýšení počtu některých typů bílých krvinek (eozinofilie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípavé dýchání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nízká hladina krevního cukru (u diabetických pacientů), poruchy zraku, rychlý tep, žaludeční nevolnost, abnormální funkce jater, rychlý otok kůže a sliznic, který může vést až k úmrtí (angioedém včetně případů vedoucích k úmrtí), kopřivka, poléková vyrážka, zánět šlach, onemocnění připomínající chřipku (například bolesti svalů, pocit celkové nepohody), pokles hemoglobinu (bílkoviny červených krvinek), zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi.

Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater získaných na základě zkušeností po uvedení telmisartanu na trh se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Amlodipin

U pacientů užívajících samotný amlodipin byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Změny nálady, poruchy vidění, zvonění v uších, dušnost, kýchání/rýma, změna vyprazdňování, vypadávání vlasů, neobvyklá tvorba krevních podlitin a krvácení (poškozené červené krvinky), změny barvy kůže, zvýšené pocení, obtíže při močení, zvýšená potřeba močení zejména v noci, zvětšení prsou u mužů, bolesti, zvýšení hmotnosti, pokles hmotnosti.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Zmatenost.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10 000):

Snížení počtu bílých krvinek (leukopenie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípavé dýchání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nadměrné množství cukru v krvi, nekontrolovatelné záškuby nebo trhavé pohyby, srdeční infarkt, nepravidelný srdeční tep, zánět cév, zánět slinivky břišní, zánět žaludeční sliznice (gastritida), zánět jater, žlutavé zbarvení kůže (žloutenka), zvýšení hladiny jaterních enzymů se žloutenkou, rychlý otok kůže a sliznic (angioedém), závažné kožní reakce, kopřivka, závažné alergické reakce s výsevem puchýřů na kůži a sliznicích (exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom), zvýšená citlivost kůže na sluneční záření.

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

Závažné alergické reakce s výsevem puchýřů na kůži a sliznicích (toxická epidermální nekrolýza).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Twynsta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za "EXP". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Vyjměte tabletu přípravku Twynsta z blistru až těsně před použitím.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Twynsta obsahuje

- Léčivými látkami jsou telmisartanum a amlodipinum. Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas).

- Dalšími složkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, brilantní modř FCF (E133), černý oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), magnesium-stearát, kukuřičný škrob, meglumin, mikrokrytalická celulóza, povidon 25, předbobtnalý škrob připravený z kukuřičného škrobu, hydroxid sodný, sorbitol (E420).

Jak Twynsta vypadá a co obsahuje toto balení

Twynsta 80 mg/5 mg jsou modrobílé oválné dvouvrstvé tablety s vyrytým kódem přípravku A3 a logem společnosti na bílé vrstvě.

Přípravek Twynsta je dodáván v krabičkách obsahujících 14, 28, 56, 98 tablet v Al/Al blistru nebo obsahujících 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tablet v Al/Al perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

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

Portugal

Boehringer Ingelheim, 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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Twynsta 80 mg/10 mg tablety telmisartanum/amlodipinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Twynsta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Twynsta užívat
3. Jak se Twynsta užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Twynsta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Twynsta a k čemu se používá

Tablety Twynsta obsahují dvě léčivé látky nazývané telmisartan a amlodipin. Obě tyto látky pomáhají kontrolovat Váš vysoký krevní tlak:

- Telmisartan patří do skupiny látek nazývaných „antagonisté (blokátory) receptoru angiotenzinu II“. Angiotenzin II je látka vznikající v těle, která způsobuje zúžení cév, což vede ke zvýšení krevního tlaku. Telmisartan působí blokádu účinku angiotenzinu II.
 - Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin zastavuje přesun vápníku do stěny krevních cév, což brání jejich zúžení.
- To znamená, že obě tyto léčivé látky působí společně a snižují napětí stěn cév. Následkem toho se cévy uvolňují a krevní tlak klesá.

Twynsta se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku

- u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován samotným amlodipinem.
- u dospělých pacientů, kteří již užívají telmisartan a amlodipin v oddělených tabletách, a kteří si pro pohodlnější podávání přejí užívat místo toho stejné dávky v jediné tabletě.

Jestliže vysoký krevní tlak není léčen, může poškodit cévy v řadě orgánů, což může někdy vést k srdečnímu infarktu, k selhání srdce nebo ledvin, k cévní mozkové příhodě nebo ke slepotě.

V době před vznikem poškození zvýšený krevní tlak obvykle nemá žádné příznaky. Proto je velmi důležité pravidelným měřením ověřovat, zda jsou hodnoty krevního tlaku v normálním rozmezí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Twynsta užívat

Neužívejte přípravek Twynsta

- jestliže jste alergický(á) na telmisartan nebo amlodipin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický/á na jiné léky dihydropyridinového typu (jeden z typů blokátorů vápníkového kanálu).

- jestliže jste déle než 3 měsíce těhotná (Také je lepší vyhnout se užívání přípravku Twynsta na začátku těhotenství – viz bod Těhotenství).
- jestliže trpíte závažným onemocněním jater nebo obstrukcí žlučových cest (problémy s odtokem žluči z jater a žlučníku).
- jestliže trpíte nízkým srdečním výdejem z důvodu závažných srdečních potíží.
- pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi předtím, než začnete přípravek Twynsta užívat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Twynsta se poradte se svým lékařem, jestliže trpíte nebo jste někdy trpěl(a) některým z následujících stavů nebo onemocnění:

- Onemocnění ledvin nebo transplantace ledvin.
- Zúžení tepny vedoucí k jedné nebo k oběma ledvinám (stenóza renální tepny).
- Onemocnění jater.
- Problémy se srdcem.
- Zvýšená hladina hormonu aldosteronu (což vede k zadržování vody a soli v těle spolu s kolísáním různých minerálů v krvi).
- Nízký krevní tlak (hypotenze), který s vyšší pravděpodobností může nastat v případě dehydratace organismu (tj. při nadměrné ztrátě vody z těla) nebo při nedostatku soli v těle způsobeným močopudnou (diuretickou) léčbou (t.j. „tabletami na odvodnění“, tzv. diuretiky), při stravě s nízkým obsahem soli, při průjmech nebo zvracení.
- Zvýšená hladina draslíku v krvi.
- Cukrovka (diabetes).
- Zúžení aorty (aortální stenóza).
- Bolesti na hrudi srdečního původu také v klidu nebo při minimální námaze (nestabilní angina pectoris).
- Srdeční infarkt v průběhu posledních čtyř týdnů.

Před užitím přípravku Twynsta se poradte se svým lékařem:

- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku: -inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem. -aliskiren. -Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi. Viz bod „Neužívejte přípravek Twynsta“.
- jestliže užíváte digoxin, lék používaný k léčbě srdečního selhání.

V případě operace nebo narkózy je nutno sdělit lékaři, že užíváte přípravek Twynsta.

Děti a dospívající

Přípravek Twynsta se u dětí a dospívajících ve věku do 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Twynsta

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Váš lékař může dospět k závěru, že je třeba změnit dávkování některých jiných léčivých přípravků, které užíváte, nebo že je nutno přijmout další opatření. V některých případech možná budete muset užívání některého léku ukončit. Toto se týká zejména léků uvedených níže, pokud se užívají současně s přípravkem Twynsta:

- Léky obsahující lithium, užívané k léčbě některých typů deprese.
- Léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, jako jsou náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící močopudné léky (draslík šetřící diuretika tzv. „tablety na odvodnění“).
- Blokátory receptorů pro angiotenzin II.
- Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek Twynsta“ a „Upozornění a opatření“).
- NSA (nesteroidní protizánětlivé léky, například kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen), heparin, imunosupresiva (například cyklosporin nebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.
- Rifampicin, erythromycin, klarithromycin (antibiotika).
- Přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).
- Léky používané při HIV/AIDS (např. ritonavir) nebo k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol).
- Diltiazem (lék na srdce).
- Simvastatin užívaný k léčbě zvýšených hladin cholesterolu.
- Digoxin.

Podobně jako u jiných léků na snížení krevního tlaku může být účinek přípravku Twynsta oslaben současným užíváním léků ze skupiny NSA (nesteroidních protizánětlivých léků, například kyseliny acetylsalicylové nebo ibuprofenu) nebo kortikosteroidy.

Přípravek Twynsta může zesilovat účinek jiných léků, které jsou užívány k léčbě vysokého krevního tlaku a snižují krevní tlak, nebo může zesilovat účinek léků s potenciálem ke snížení krevního tlaku (jako je například baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva).

Twynsta s jídlem a pitím

Nízký krevní tlak může být zhoršen alkoholem. Zjistíte to jako závrať, když vstanete.

Grapefruit a grapefruitová šťáva se nesmí konzumovat, pokud užíváte přípravek Twynsta. Je to proto, že grapefruit a grapefruitová šťáva mohou u některých pacientů způsobit zvýšení hladiny léčivé látky amlodipinu v krvi, a tím může dojít k zesílení účinku přípravku Twynsta na snížení krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Lékař Vám obvykle poradí přestat s užíváním přípravku Twynsta dříve, než otěhotníte, nebo jakmile zjistíte, že jste těhotná, a doporučí užívat jiný lék místo přípravku Twynsta. Twynsta se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí se užívat, jestliže jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může v období po třetím měsíci těhotenství způsobit při užívání závažné poškození dítěte.

Kojení

Amlodipin prokazatelně přechází do mateřského mléka v malých množstvích. Poradte se s lékařem, pokud kojíte nebo začínáte s kojením. Užívání přípravku Twynsta se nedoporučuje u kojících matek a lékař Vám zřejmě zvolí jinou léčbu, pokud si budete přát kojít, zejména u novorozenců nebo předčasně narozených dětí.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé mohou během léčby vysokého krevního tlaku pociťovat nežádoucí účinky, jako je mdloba, spavost, závrať nebo pocity točení hlavy (vertigo). Pokud pociťujete tyto nežádoucí účinky, neřidte a neobsluhujte stroje.

Přípravek Twynsta obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 337,28 mg sorbitolu v jedné tabletě.

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře, než užitete nebo než je Vám podán tento léčivý přípravek.

3. Jak se Twynsta užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Twynsta je jedna tableta denně. Snažte se užívat tablety každý den ve stejnou dobu. Vyjměte tabletu přípravku Twynsta z blistru až těsně před použitím.

Můžete přípravek Twynsta užívat s jídlem nebo bez něj. Tablety je třeba spolknout a zapít vodou nebo nějakým jiným nealkoholickým nápojem.

Pokud trpíte poruchou činnosti jater, pak by obvyklá dávka neměla přesáhnout jednu tabletu 40 mg/5 mg nebo jednu tabletu 40 mg/10 mg denně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Twynsta, než jste měl(a)

Jestliže jste nedopatřením užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře, lékárníka nebo pohotovostní oddělení nejbližší nemocnice. Můžete pociťovat nízký krevní tlak a rychlé bušení srdce. Také byla hlášena pomalá srdeční činnost, závratě, pokles funkce ledvin včetně selhání ledvin a výrazné a dlouhodobé snížení krevního tlaku včetně šoku a úmrtí.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Twynsta

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vezměte ji, jakmile si vzpomenete, a poté pokračujte jako dříve. Jestliže tabletu jeden den nevezmete, vezměte si normální dávku následující den. **Nezdvojnásobujte** následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Twynsta

Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Twynsta každý den, pokud Váš lékař nerozhodne jinak. Pokud máte pocit, že účinek přípravku Twynsta je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc:

Musíte okamžitě navštívit lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků:

Sepse (často nazývaná "otrava krve", je závažná infekce celého těla s vysokou horečkou a pocitem těžkého onemocnění), rychlý otok kůže a sliznic (angioedém); tyto nežádoucí účinky jsou vzácné (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000), ale jsou extrémně závažné a pacienti by měli tento přípravek přestat užívat a okamžitě navštívit lékaře. Pokud se tyto nežádoucí účinky neléčí, mohou

vést k úmrtí. Zvýšený výskyt sepse byl pozorován pouze u telmisartanu, nicméně může se vyskytnout také u přípravku Twynsta.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10):

Závrať, otoky kotníků (edém)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Spavost, migréna, bolesti hlavy, brnění nebo snížená citlivost rukou nebo nohou, pocity točení hlavy (vertigo), pomalá srdeční frekvence, bušení srdce (uvědomování si, že Vaše srdce tluče), nízký tlak krve (hypotenze), závrať po postavení (ortostatická hypotenze), zčervenání (pocit horka v obličeji), kašel, bolesti žaludku (bolesti břicha), průjem, nevolnost, svědění, bolesti kloubů, svalové křeče, bolesti svalů, neschopnost dosáhnout erekce, slabost, bolesti na hrudi, únava, otok (edém), zvýšení hladin jaterních enzymů.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Infekce močového měchýře, pocity smutku (deprese), pocity úzkosti, nespavost, mdloby, poškození nervů v rukou a nohou, snížení citlivosti při dotyku, změny chuti, třes, zvracení, zbytnění dásní, pocit nepohody v břiše (břišní diskomfort), sucho v ústech, ekzém (onemocnění kůže), zčervenání kůže, vyrážka, bolesti v zádech, bolest nohou, nutkání na močení během noci, pocit nepohody (malátnost), zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10 000):

Progresivní zjizvení plicní tkáně (intersticiální plicní onemocnění [hlavně pneumonie intersticia a pneumonie s nadbytkem eozinofilů]).

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u telmisartanu nebo amlodipinu a mohou se objevit také u přípravku Twynsta:

Telmisartan

U pacientů užívajících samotný telmisartan byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích (například bolesti v krku, zánět vedlejších dutin nosních, běžné nachlazení), nedostatek červených krvinek (anémie), vysoká hladina draslíku v krvi, potíže s dýcháním, nadmutí břicha, zvýšené pocení, zhoršení funkce ledvin včetně náhlé ztráty schopnosti ledvin pracovat, zvýšená hladina kreatininu.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Zvýšení počtu některých typů bílých krvinek (eozinofilie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípavé dýchání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nízká hladina krevního cukru (u diabetických pacientů), poruchy zraku, rychlý tep, žaludeční nevolnost, abnormální funkce jater, rychlý otok kůže a sliznic, který může vést až k úmrtí (angioedém včetně případů vedoucích k úmrtí), kopřivka, poléková vyrážka, zánět šlach, onemocnění připomínající chřipku (například bolesti svalů, pocit celkové nepohody), pokles hemoglobinu (bílkoviny červených krvinek), zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi.

Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater získaných na základě zkušeností po uvedení telmisartanu na trh se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Amlodipin

U pacientů užívajících samotný amlodipin byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Změny nálady, poruchy vidění, zvonění v uších, dušnost, kýchání/rýma, změna vyprazdňování, vypadávání vlasů, neobvyklá tvorba krevních podlitin a krvácení (poškozené červené krvinky), změny

barvy kůže, zvýšené pocení, obtíže při močení, zvýšená potřeba močení zejména v noci, zvětšení prsou u mužů, bolesti, zvýšení hmotnosti, pokles hmotnosti.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Zmatenost.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10 000):

Snížení počtu bílých krvinek (leukopenie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípavé dýchání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nadměrné množství cukru v krvi, nekontrolovatelné záškuby nebo trhavé pohyby, srdeční infarkt, nepravidelný srdeční tep, zánět cév, zánět slinivky břišní, zánět žaludeční sliznice (gastritida), zánět jater, žlutavé zbarvení kůže (žloutenka), zvýšení hladiny jaterních enzymů se žloutenkou, rychlý otok kůže a sliznic (angioedém), závažné kožní reakce, kopřivka, závažné alergické reakce s výsevem puchýřů na kůži a sliznicích (exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom), zvýšená citlivost kůže na sluneční záření.

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

Závažné alergické reakce s výsevem puchýřů na kůži a sliznicích (toxická epidermální nekrolýza).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Twynsta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za “EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Vyjměte tabletu přípravku Twynsta z blistru až těsně před použitím.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Twynsta obsahuje

- Léčivými látkami jsou telmisartanum a amlodipinum. Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas).
- Dalšími složkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, brilantní modř FCF (E133), černý oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), magnesium-stearát, kukuřičný škrob, meglumin, mikrokrytalická celulóza, povidon 25, předbobtnalý škrob připravený z kukuřičného škrobu, hydroxid sodný, sorbitol (E420).

Jak Twynsta vypadá a co obsahuje toto balení

Twynsta 80 mg/10 mg jsou modrobílé oválné dvouvrstvé tablety s vyrytým kódem přípravku A4 a logem společnosti na bílé vrstvě.

Přípravek Twynsta je dodáván v krabičkách obsahujících 14, 28, 56, 98 tablet v Al/Al blistru nebo obsahujících 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tablet v Al/Al perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

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

Portugal

Boehringer Ingelheim, 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.