

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Twynsta 40 mg/5 mg tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

### Pomocná látka so známym účinkom:

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Modro-biele dvojvrstvé tablety oválneho tvaru s vyrytým kódom lieku A1 na jednej strane a logom spoločnosti na bielej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých:

#### Pridaná liečba

Twynsta 40 mg/5 mg je indikovaná u dospelých, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným 5 mg amlodipínom.

#### Výmena liečby

Dospelí pacienti užívajúci telmisartan a amlodipín v separátnych tabletách môžu namiesto toho užívať Twynstu s obsahom rovnakých dávok jednotlivých zložiek.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka tohto lieku je jedna tableta denne.

Maximálna odporúčaná dávka je jedna tableta 80 mg telmisartanu/10 mg amlodipínu denne. Tento liek je indikovaný na dlhodobú liečbu.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, keďže sa biologická dostupnosť môže u niektorých pacientov zvýšiť a môže mať za následok zvýšený hypotenzný účinok (pozri časť 4.5).

#### Pridaná liečba

Twynsta 40 mg/5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným 5 mg amlodipínom.

Pred prechodom na fixnú kombináciu sa odporúča individuálne stanovenie dávok liečiv (t.j. amlodipínu a telmisartanu). Keď je to klinicky vhodné, môže sa zväžiť priama zmena z monoterapie na fixnú kombináciu.

Pacienti liečení s 10 mg amlodipínu, u ktorých sa vyskytli niektoré z nežiaducich účinkov podmienených dávkou, ako je edém, môžu byť prestavení na Twynstu 40 mg/5 mg raz denne, čím sa zníži dávka amlodipínu bez zníženia celkovej očakávanej antihypertenzívnej odpovede.

#### Výmena liečby

Pacienti užívajúci tablety telmisartanu a amlodipínu jednotlivo, môžu namiesto toho užívať tablety Twynsty obsahujúce rovnaké dávky jednotlivých zložiek v jednej tablete raz denne.

#### Starší pacienti (> 65 rokov)

Nie je potrebná úprava dávkovania u starších pacientov. U veľmi starých pacientov je dostupných veľmi málo informácií.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s hemodialýzou sú k dispozícii obmedzené skúsenosti. Pri používaní telmisartanu/amlodipínu u takýchto pacientov sa odporúča zvýšená opatrnosť pretože amlodipín ani telmisartan nie sú dialyzovateľné (pozri tiež časť 4.4).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

#### Porucha funkcie pečene

Twynsta je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má telmisartan/amlodipín podávať s opatrnosťou. Dávkovanie telmisartanu nemá prekročiť 40 mg raz denne (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť telmisartanu/amlodipínu u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Twynsta sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Twynsta sa odporúča podávať s malým množstvom tekutiny.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Obštrukčné poruchy žlčových ciest a ťažká porucha funkcie pečene
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku)
- Obštrukcia prietoku z ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa)
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu

Súbežné používanie telmisartanu/amlodipínu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.5 a 5.1).

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II sa nemajú podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientok, ktoré plánujú graviditu má byť antihypertenzívna liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri užívaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

### Porucha funkcie pečene

Telmisartan je prevažne eliminovaný žlčou. U pacientov s obštrukčnými žlčovými poruchami alebo pečevnou nedostatočnosťou sa môže očakávať znížený hepatálny klírens. Navyše ako u všetkých kalciových antagonistov, počas amlodipínu je predĺžený u pacientov s poruchou funkcie pečene a odporúčané dávky nie sú stanovené. Telmisartan/amlodipín sa má u týchto pacientov podávať opatrne.

### Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi pôsobiacimi na systém renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a obličkovej nedostatočnosti.

### Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Ak sa telmisartan/amlodipín užíva u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie hladín sérového draslíka a kreatinínu. Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním telmisartanu/amlodipínu pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Telmisartan ani amlodipín nie sú dialyzovateľné.

### Intravaskulárna hypovolémia

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka napr. následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením solí, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke, môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy sa pred podávaním telmisartanu majú upraviť. Pokiaľ sa hypotenzia objaví počas liečby telmisartanom/amlodipínom, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte a ak je to potrebné, má sa mu podať intravenózna infúzia fyziologického roztoku. V liečbe možno pokračovať po stabilizovaní krvného tlaku.

### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

### Iné stavy so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyháváním srdca alebo existujúcou chorobou obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyháváním obličiek (pozri časť 4.8).

### Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie telmisartanu sa preto neodporúča.

### Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách osobitná pozornosť je potrebná u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu.

### Nestabilná angína pectoris, akútny infarkt myokardu

Neexistujú dáta podporujúce užívanie telmisartanu/amlodipínu u nestabilnej angíny pectoris a počas alebo do 1 mesiaca po infarkte myokardu.

### Srdcové zlyhávanie

V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdií (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním NYHA III a IV nie ischemickej etiológie, sa amlodipín v porovnaní s placebom spájal so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému napriek nesignifikantnému rozdielu vo výskyte zhoršeného srdcového zlyhávania (pozri časť 5.1).

### Diabetickí pacienti liečení inzulínom alebo antidiabetikami

U týchto pacientov sa môže pri liečbe telmisartanom objaviť hypoglykémia. Preto sa má u týchto pacientov zväziť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované.

### Hyperkaliémia

Užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, môže spôsobiť hyperkaliémiu. Hyperkaliémia môže byť smrteľná u starších pacientov, u pacientov s renálnou insuficienciou, u diabetikov, u pacientov liečených súčasne inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s pridruženými ochoreniami.

Pred zvážením súbežného použitia liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém sa má zhodnotiť pomer prínosu a rizika.

Najdôležitejšie rizikové faktory pre vznik hyperkaliémie, ktoré treba zväziť sú:

- Diabetes mellitus, porucha funkcie obličiek, vek (>70 rokov).
- Kombinácia s jedným alebo viacerými liekmi, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón a/alebo s náhradami draslíka. Lieky alebo terapeutické skupiny liekov, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu sú: náhrady solí s obsahom draslíka, draslík-šetriace diuretiká, ACE inhibítory, antagonisty receptora angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (NSA, vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim.
- Pridružené udalosti, hlavne dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, zhoršovanie obličkových funkcií, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekčné ochorenie), odumieranie buniek (napr. akútna ischemia končatín, rabdomyolýza, rozsiahla trauma).

Hladina draslíka v sére má byť u týchto pacientov intenzívne sledovaná (pozri časť 4.5).

### Sorbitol

Tento liek obsahuje 168,64 mg sorbitolu v každej tablete.

### Iné

Ako pri inom antihypertenzívnom lieku, nadmerná redukcia krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením môže viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej príhode.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

V klinických štúdiách neboli pozorované žiadne interakcie medzi dvomi zložkami tejto fixnej kombinácie.

### Interakcie spoločné pre kombináciu

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom.

#### Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

##### *Iné antihypertenzívne lieky*

Antihypertenzný účinok telmisartanu/amlodipínu sa môže zvýšiť súčasným užívaním iných antihypertenzív.

##### *Lieky s potenciálom zníženia krvného tlaku*

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá predpokladať, že môžu potenciovat' hypotenzívne účinky všetkých antihypertenzív vrátane tohto lieku, napr. baklofén, amifostín, neuroleptiká alebo antidepresíva. Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zvýšená alkoholom.

##### *Kortikosteroidy (systémové podanie)*

Zníženie antihypertenzného účinku.

### Interakcie súvisiace s telmisartanom

#### Súčasné užívanie, ktoré sa neodporúča

##### *Draslík šetriace diuretiká alebo náhrady draslíka*

Antagonisty receptora angiotenzínu II, ako telmisartan, zmierňujú straty draslíka spôsobené diuretikami. Draslík šetriace diuretiká, napr. spiroolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid, náhrady draslíka alebo náhrady solí s obsahom draslíka môžu viesť k významnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súčasné použitie týchto liečiv indikované pri dokázanej hypokaliémii, majú sa užívať s opatnosťou a majú sa pravidelne monitorovať sérové hladiny draslíka.

##### *Lítium*

Počas súčasného podávania lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a s antagonistami receptora angiotenzínu II, vrátane telmisartanu, boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a toxicita. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladín lítia v sére.

##### *Iné antihypertenzívne látky ovplyvňujúce systém renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

#### Súčasné užívanie vyžadujúce zvýšenú pozornosť

##### *Nesteroidné protizápalové lieky*

NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť antihypertenzný účinok antagonistov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súčasné podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II a liekov, ktoré inhibujú cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhávania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. A preto, táto kombinácia sa má podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zväziť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súčasnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

### *Ramipril*

V jednej štúdií súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu viedlo k 2,5-násobnému zvýšeniu  $AUC_{0-24}$  a  $C_{max}$  ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

*Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy*

### *Digoxín*

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozoroval sa medián zvýšenia maximálnej plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri nasadzovaní, úprave a vysadzovaní telmisartanu monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali hladiny v terapeutickom rozsahu.

### Interakcie súvisiace s amlodipínom

#### *Súčasné užívanie vyžadujúce opatrnosť*

##### *CYP3A4 inhibítory*

Pri súčasnom použití s CYP3A4 inhibítorom erytromycínom u mladých pacientov a prípadne diltiazemom u starších pacientov, sa plazmatická koncentrácia amlodipínu zvýšila o 22 % a prípadne o 50 %. V každom prípade je klinická závažnosť tohto zistenia nejasná. Nedá sa presne určiť či silné inhibítory CYP3A4 (t.j. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie amlodipínu vo väčšom rozsahu ako diltiazem. Amlodipín sa má používať so zvýšenou opatrnosťou spolu s CYP3A4 inhibítormi. V každom prípade, neboli nahlásené žiadne nežiaduce udalosti, ktoré by sa vzťahovali na túto interakciu.

##### *CYP3A4 induktory*

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zvážiť úpravu dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

##### *Grapefruit a grapefruitová šťava*

Súbežné podanie 240 ml grapefruitovej šťavy s jednou perorálnou dávkou 10 mg amlodipínu 20 zdravým dobrovoľníkom nepreukázalo významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti amlodipínu. Súbežné užívanie amlodipínu a grapefruitu alebo grapefruitovej šťavy sa u pacientov naďalej neodporúča, keďže biodostupnosť amlodipínu sa môže u niektorých z nich zvýšiť a môže mať za následok zvýšený hypotenzný účinok.

*Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy*

##### *Takrolimus*

Existuje riziko zvýšených koncentrácií takrolimu v krvi, ak sa súbežne podáva s amlodipínom, ale farmakokinetický mechanizmus tejto interakcie nie je úplne objasnený. Aby sa predišlo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu pacientom liečeným takrolimom si vyžaduje sledovanie krvných koncentrácií takrolimu a úpravu dávky takrolimu, ak je to vhodné.

##### *Cyklosporín*

Neuskutočnili sa žiadne štúdie liekových interakcií s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo u inej populácie s výnimkou pacientov s transplantovanou obličkou, u ktorých sa zistili premenlivé zvýšenia najnižšej koncentrácie (priemer 0% - 40%) cyklosporínu. Je potrebné vziať do úvahy sledovanie koncentrácií cyklosporínu u pacientov s transplantovanou obličkou, ktorí užívajú amlodipín, a podľa potreby sa má znížiť dávka cyklosporínu.

### *Simvastatín*

Súbežné podávanie viacnásobných dávok amlodipínu so simvastatínom 80 mg malo za následok zvýšenie expozície simvastatínu až na 77 % v porovnaní so samotne podávaným simvastatínom. Preto má byť dávka simvastatínu u pacientov užívajúcich amlodipín obmedzená na 20 mg denne.

### *Iné*

Amlodipín sa bezpečne podával s liekmi ako sú digoxín, warfarín, atorvastatín, sildenafil, antacidá (hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý, simetikón), cimetidín, antibiotiká a perorálne antidiabetiká. Keď sa amlodipín a sildenafil použili v kombinácii, každé liečivo nezávisle malo efekt znižovania krvného tlaku.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o používaní telmisartanu/amlodipínu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity s telmisartanom/amlodipínom sa na zvieratách neuskutočnili

### *Telmisartan*

Užívanie antagonistov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Štúdie s telmisartanom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientok, ktoré plánujú graviditu má byť antihypertenzívna liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri užívaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhávanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Novorodenci, ktorých matky užívali antagonistov receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

### *Amlodipín*

Údaje obmedzeného množstva gravidných žien liečených amlodipínom nepreukázali, že amlodipín alebo iný antagonista kalciového receptora má poškodzujúci účinok na zdravie plodu. V každom prípade, existuje však riziko prolongovaného pôrodu.

### Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na deti nie je známy.

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitia telmisartanu počas laktácie, použitie telmisartanu/amlodipínu sa neodporúča a preferuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom v priebehu laktácie, obzvlášť pokiaľ ide o dojčenie novorodencov alebo predčasne narodených detí.



## Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje z kontrolovaných klinických štúdií s kombináciou fixnej dávky alebo s individuálnymi zložkami.

Nevykonalí sa osobitné štúdie reprodukčnej toxicity s kombináciou telmisartanu a amlodipínu. V predklinických štúdiách sa nezistil žiadny účinok telmisartanu na mužskú alebo ženskú plodnosť. Podobne sa nezistil žiadny účinok amlodipínu na mužskú a ženskú plodnosť (pozri časť 5.3).

V predklinických a *in vitro* štúdiách sa pri blokátoroch kalciového kanála pozorovali reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermie, ktoré môžu zhoršiť oplodnenie. Nebola stanovená žiadna klinická významnosť.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tento liek má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení, že počas liečby môžu pociťovať nežiaduce účinky ako synkopa, ospalosť, nevoľnosť alebo závraty (pozri časť 4.8). Preto sa pri vedení auta alebo obsluhu strojov odporúča opatrnosť. Pokiaľ pacienti pociatia uvedené nežiaduce účinky, majú sa potenciálne nebezpečným činnostiam ako sú vedenie vozidiel alebo obsluha strojov vyhnúť.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn profilu bezpečnosti

Veľmi časté nežiaduce účinky zahŕňajú závraty a periférny edém. Zriedkavo sa môže objaviť závažná synkopa (menej než 1 prípad z 1 000 pacientov).

Nežiaduce reakcie, ktoré boli v minulosti hlásené pri jednej z dvoch samostatných zložiek (telmisartan alebo amlodipín), môžu byť potenciálne nežiaducimi reakciami aj u Twynsty, dokonca aj vtedy, ak sa nezistili v klinických štúdiách alebo v priebehu sledovania nasledujúceho po uvedení lieku na trh.

### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Bezpečnosť a znášanlivosť Twynsty sa hodnotila v piatich kontrolovaných klinických štúdiách u viac ako 3 500 pacientov, pričom viac ako 2 500 z nich dostávalo telmisartan v kombinácii s amlodipínom.

Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa názvov frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Amlodipín</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>			
Menej časté		infekcia horných dýchacích ciest vrátane faryngitídy a sinusitídy, infekcia močových ciest vrátane cystidídy	
Zriedkavé	cystitída	sepsa vrátane fatálnych následkov <sup>1</sup>	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			
Menej časté		anémia	
Zriedkavé		trombocytopénia, eozinofília	
Veľmi zriedkavé			leukocytopénia, trombocytopénia
<b>Poruchy imunitného systému</b>			
Zriedkavé		hypersenzitivita, anafylaktická reakcia	
Veľmi zriedkavé			hypersenzitivita
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			
Menej časté		hyperkaliémia	
Zriedkavé		hypoglykémia (u diabetických pacientov)	
Veľmi zriedkavé			hyperglykémia
<b>Psychické poruchy</b>			
Menej časté			zmena nálady
Zriedkavé	depresia, úzkosť, nespavosť		zmätenosť
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Časté	závraty		
Menej časté	ospalosť, migréna, bolesť hlavy, parestéza		
Zriedkavé	synkopa, periférna neuropatia, hypestézia, dysgeúzia, tremor		

Veľmi zriedkavé			extrapyramidový syndróm
<b>Poruchy oka</b>			
Menej časté			poruchy videnia
Zriedkavé		poruchy videnia	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			
Menej časté	vertigo		tinnitus
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			
Menej časté	bradykardia, palpitácie		
Zriedkavé		tachykardia	
Veľmi zriedkavé			infarkt myokardu, arytmia, ventrikulárna tachykardia, atriálna fibrilácia
<b>Poruchy ciev</b>			
Menej časté	hypotenzia, ortostatická hypotenzia, návaly horúčavy		
Veľmi zriedkavé			vaskulitída
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			
Menej časté	kašeľ	dyspnoe	dyspnoe, rinitída
Veľmi zriedkavé	intersticiálna choroba pľúc <sup>3</sup>		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>			
Menej časté	bolesť brucha, hnačka, nauzea	plynatosť	porucha činnosti čriev
Zriedkavé	vracanie, gingiválna hypertrofia, dyspepsia, sucho v ústach	žalúdočný dyskomfort	
Veľmi zriedkavé			pankreatitída, gastritída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			
Zriedkavé		abnormálna funkcia pečene, poruchy pečene <sup>2</sup>	

Veľmi zriedkavé			hepatitída, žltáčka, zvýšené koncentrácie pečeňových enzýmov (väčšinou zodpovedajú cholestáze)
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			
Menej časté	pruritus	hyperhidróza	alopécia, purpura, zmena sfarbenia kože, hyperhidróza
Zriedkavé	ekzém, erytém, vyrážka	angioedém (s fatálnymi dôsledkami), výsev z liekov, toxický kožný výsev, urtikária	
Veľmi zriedkavé			angioedém, multiformný erytém, urtikária, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, fotosenzitivita
Neznáme			toxická epidermálna nekrolýza
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>			
Menej časté	artralgia, svalové kŕče (kŕče v nohách), myalgia		
Zriedkavé	bolesť chrbta, bolesť končatín (bolesť nôh)	bolesť šliach (príznaky podobné tendinitíde)	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			
Menej časté		porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhávania obličiek	porucha močenia, polakizúria
Zriedkavé	noktúria		
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>			
Menej časté	erektilná dysfunkcia		gynekomastia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>			
Časté	periférny edém		
Menej časté	asténia, bolesť na hrudi, únava, edém		bolesť

Zriedkavé	nevoľnosť	ochorenie podobné chrípke	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>			
Menej časté	zvýšenie koncentrácií pečeňových enzýmov	zvýšenie koncentrácie kreatinínu v krvi	zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti
Zriedkavé	zvýšenie koncentrácie kyseliny močovej v krvi	zvýšenie koncentrácie kreatíninfosfokinázy v krvi, zníženie koncentrácie hemoglobínu	

<sup>1</sup>: táto príhoda môže byť náhodná alebo spojená s mechanizmom v súčasnosti neznámym

<sup>2</sup>: väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a porucha pečene sa vyskytli u japonských pacientov po telmisartane po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.

<sup>3</sup>: po uvedení telmisartanu na trh sa na základe skúseností nahlásili prípady intersticiálnej choroby pľúc (prevažne intersticiálnej pneumónie a eozinofilnej pneumónie)

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky

Predpokladá sa, že prejavy a príznaky predávkovania budú v súlade s prehnaným farmakologickým účinkom. Očakáva sa, že výraznejším prejavom predávkovania telmisartanom je hypotenzia a tachykardia; tiež boli hlásené bradykardia, nevoľnosť, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne obličkové zlyhávanie.

Predávkovanie amlodipínom môže vyústiť do excesívnej periférnej vazodilatácie a pravdepodobne reflexnej tachykardie. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne prolongovaná hypotenzia vyúsťujúca až do šoku s následkom smrti.

### Liečba

Pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času, ktorý uplynul od predávkovania a od závažnosti príznakov. Navrhované opatrenia zahŕňajú navodenie vracania a/alebo výplach žalúdka. Pri liečbe predávkovania oboma zložkami, telmisartanom aj amlodipínom, môže byť užitočné aj aktívne uhlie.

Často sa majú sledovať elektrolyty a kreatinín v sére. Pokiaľ sa objaví hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte so zdvihnutými končatinami a majú sa mu urýchlene doplniť tekutiny a soli. Má byť zahájená podporná liečba. Na zvrátenie účinku blokády kalciových kanálov môže byť užitočné intravenózne podanie kalcium glukonátu. Telmisartan ani amlodipín sa nedajú odstrániť hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II a blokátory kalciového kanála; ATC kód: C09DB04.

Twynsta kombinuje dve antihypertenzívne zložky s komplementárnym mechanizmom kontroly krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: antagonistu receptorov angiotenzínu II, telmisartan a dihydropyridínový blokátor kalciových kanálov, amlodipín. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižujúci krvný tlak vo väčšej miere ako každá zložka zvlášť.

Twynsta raz denne spôsobuje efektívne a konzistentné zníženie krvného tlaku počas 24 hodinového terapeutického dávkovacieho intervalu.

### Telmisartan

Telmisartan je perorálne aktívny a špecifický antagonist receptoru angiotenzínu II (typ AT<sub>1</sub>). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptoru AT<sub>1</sub>, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nejaví žiadnu parciálnu agonistickú účinnosť na AT<sub>1</sub> receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT<sub>1</sub> receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT<sub>2</sub> a iné menej charakterizované AT receptory. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich novej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý taktiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva, že sa zosilnia bradykinínom sprostredkované nežiaduce reakcie.

U ľudí, 80 mg dávka telmisartanu takmer úplne inhibuje angiotenzínom II vyvolané zvýšenie krvného tlaku. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná aktivita postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálne zníženie krvného tlaku sa zvyčajne dosiahne za 4 až 8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby.

Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú pomery najnižšej a najvyššej koncentrácie, ktoré sú trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaní. Je zrejmý vzťah dávky k času návratu na základnú úroveň systolického krvného tlaku. Z tohto hľadiska sú údaje týkajúce sa diastolického krvného tlaku rozporné.

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje tak systolický, ako aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Diuretický a natriuretický účinok prínosu lieku k jeho hypotenznému pôsobeniu sa ešte len bude určovať. Antihypertenzný účinok telmisartanu je porovnateľný s účinkom predstaviteľov iných tried antihypertenzív (demonštrovala sa v klinických skúšaní porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lisinoprilom).

Po prerušení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu rebound hypertenzie.

Výskyt suchého kašľa bol významne nižší u pacientov liečených telmisartanom ako u tých, ktorí užívali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúšaní priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzívne liečby.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov.

Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou. Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

### Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonistu kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov srdca a ciev. Mechanizmom antihypertenzívneho účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev vedúci k zníženiu periférnej cievnej rezistencie a tým aj k zníženiu krvného tlaku. Experimentálne dáta dokazujú, že amlodipín sa viaže na oba dihydropyridínový aj non-dihydropyridínový receptor. Amlodipín je relatívne selektívny k cievam s väčším účinkom na vaskulárne hladké svalové bunky ako na svalové bunky srdca.

U pacientov s hypertenziou zabezpečí jedna dávka denne klinicky signifikantné zníženie krvného tlaku v ležiacej aj vzpriamenej polohe počas 24 hodinového intervalu. Vďaka pomalému nástupu účinku sa pri podávaní amlodipínu nevyskytuje akútna hypotenzia.

U pacientov s hypertenziou s normálnymi obličkovými funkciami mali terapeutické dávky amlodipínu za následok zníženie obličkovej vaskulárnej rezistencie, zvýšenie glomerulárnej filtrácie a efektívny obličkový plazmatický prietok bez zmien filtračnej frakcie alebo proteinúrie.

Amlodipín nebol spojený so žiadnymi metabolickými nežiaducimi účinkami alebo zmenami v hladine plazmatických lipídov a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

### Použitie u pacientov so srdcovým zlyhávaním

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie s využitím záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA II-IV preukázali, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

Výsledky placebom kontrolovanej štúdie (PRAISE), v ktorej boli sledovaní pacienti so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA III-IV užívajúci digoxín, diuretiká a ACE inhibítory ukázali, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhávaním.

V následne vykonanej dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním NYHA III a IV bez klinických príznakov objektívneho nálezu svedčiaceho pre ischemickú chorobu, pri stabilných dávkach ACE inhibítormi, digitálistu a diuretikami, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej amlodipínovej skupine populácie bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému napriek nesignifikantnému rozdielu v incidencii zhoršenia srdcového zlyhávania v porovnaní s placebom.

### Telmisartan/Amlodipín

V 8-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej placebom kontrolovanej faktoriálnej štúdií s paralelnými skupinami u 1461 pacientov s ľahkou až závažnou hypertenziou (to znamená diastolický tlak v sede  $\geq 95$  a  $< 119$  mmHg) liečba s každou kombináciou dávky Twynsty viedla k signifikantne väčšej redukcii diastolického aj systolického krvného tlaku a viac pacientov dosiahlo kontrolu krvného tlaku v porovnaní s príslušnou monoterapiou.

Twynsta vykázala redukcii systolického/diastolického krvného tlaku v závislosti na dávke v rámci terapeutického dávkovacieho rozmedzia -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). Redukcia diastolického krvného tlaku  $< 90$  mmHg sa dosiahla u 71,6 %; 74,8 %; 82,1 %; 85,3 % pacientov. Hodnoty sú prispôbené východiskovým hodnotám a krajine.

Väčšina antihypertenzívneho účinku sa dosiahla do 2 týždňov od začiatku liečby. Podskupina 1050 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou (DTK  $\geq 100$  mmHg) 32,7-51,8 % reagovala dostatočne na monoterapiu buď telmisartanom alebo amlodipínom. Pozorované priemerné zmeny v systolickom/diastolickom krvnom tlaku s kombinovanou liečbou obsahujúcou amlodipín 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg s 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg s 80 mg/5 mg) boli porovnateľné alebo vyššie ako hodnoty pozorované pri amlodipíne 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a sú spojené so signifikantne nižšími hodnotami výskytu edémov (1,4 % so 40/5 mg; 0,5 % s 80/5 mg; 17,6 % s amlodipínom 10 mg).

Automatické ambulantly monitorovanie krvného tlaku (ABPM) vykonané v podskupine 562 pacientov potvrdilo výsledky redukcii systolického a diastolického krvného tlaku počas celého 24 hodinového dávkovacieho intervalu.

V ďalšej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, aktívne kontrolovanej, štúdií s paralelnou skupinou, s celkovým počtom 1097 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní amlodipínom 5 mg a dostali Twynstu (40 mg/5 mg alebo 80 mg/5 mg) alebo samotný amlodipín (5 mg or 10 mg). Po 8 týždňovej liečbe, každá z kombinácií bola štatisticky signifikantne účinnejšia ako obe monoterapie amlodipínu v redukcii systolického a diastolického krvného tlaku (-13,6/-9,4 mmHg; -1,0/-10,6 mmHg s 40 mg/5 mg; 80 mg/5 mg verus -6,2/-5,7 mmHg; -11,1/-8,0 mmHg s amlodipínom 5 mg a 10 mg) a dosiahla sa lepšia kontrola diastolického krvného tlaku v porovnaní s respektívnymi monoterapiami (56,7 %; 63,8 % s 40mg/5mg a 80mg/5mg verus 42 %; 56,7 % s amlodipínom 5 mg a 10 mg). Výskyt edémov sa signifikantne znížil s 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg v porovnaní s amlodipínom 10 mg (4,4 % verus 24,9 %).

V inej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, aktívne kontrolovanej, štúdií s paralelnými skupinami, s celkovým počtom 947 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou, ktorí boli neadekvátne kontrolovaní amlodipínom 10 mg a dostali Twynstu (40 mg/10 mg alebo 80 mg/10 mg) alebo samotný amlodipín (10 mg). Po 8 týždňoch liečby, každá kombinácia liečby bola štatisticky signifikantne lepšia ako monoterapia s amlodipínom v redukcii diastolického a systolického krvného tlaku (-11,1/-9,2 mmHg; -11,3/-9,3 mmHg s 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verus -7,4/-6,5 mmHg s amlodipínom 10 mg) a dosiahla sa lepšia kontrola diastolického krvného tlaku v porovnaní s monoterapiou (63,7 %; 66,5 % s 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verus 51,1 % s amlodipínom 10 mg).

V dvoch korešpondujúcich otvorených dlhodobých štúdiách so sledovaním pacientov trvajúcich ďalších 6 mesiacov sa počas celej štúdie zachoval účinok Twynsty. Navyše sa ukázalo, že niektorí pacienti, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní Twynstou 40 mg/10 mg, mali dodatočné zníženie krvného tlaku pri zvýšenej titrácii Twynsty na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežiaducich účinkov pri Twynste bol v programe klinických štúdií nízky, iba 12,7 % liečených pacientov malo skúsenosti s nežiaducimi účinkami. Veľmi časté nežiaduce účinky boli periférny edém a závrat, pozri tiež časť 4.8. Hlásené nežiaduce účinky boli v súlade



s predpokladanými nežiaducimi účinkami na základe bezpečnostných profilov zložiek telmisartanu a amlodipínu. Nezaznamenali sa nové alebo viac závažné nežiaduce účinky. Prípady týkajúce sa výskytu edému (periferálny edém, generalizovaný edém a edém) boli trvalo nižšie u pacientov, ktorí dostávali Twynstu v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali amlodipín 10 mg. Vo faktoriálnom dizajne štúdie boli hodnoty edému s Twynstou 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg 1,3 %; s Twynstou 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg 8,8 % a s amlodipínom 10 mg 18,4 %. U pacientov nekontrolovaných amlodipínom 5 mg boli hodnoty edému 4,4 % pri 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pri amlodipín 10 mg.

Antihypertenzný účinok Twynsty bol podobný nezávisle od veku a pohlavia a bol podobný aj u pacientov s diabetom a bez neho.

Twynsta sa nesledovala v žiadnej inej patientskej populácii okrem tej s hypertenziou. Telmisartan sa sledoval vo veľkej záverečnej štúdií na 25 620 pacientoch s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (ONTARGET). Amlodipín sa sledoval u pacientov s chronickou stabilnou anginou pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky potvrdeným ochorením koronárnych ciev.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Twynstou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Farmakokinetika fixnej kombinácie

Rozsah a miera absorpcie Twynsty sú ekvivalentné biologickej dostupnosti telmisartanu a amlodipínu, keď sú podávané ako individuálne tablety.

#### Absorpcia

Telmisartan sa absorbuje rýchlo, hoci sa absorbované množstvo líši. Priemerná absolútna biologická dostupnosť telmisartanu je okolo 50 %. Keď sa telmisartan užíva s jedlom, redukcia plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času ( $AUC_{0-\infty}$ ) telmisartanu sa mení od približne 6 % (40 mg dávka) do približne 19 % (160 mg dávka). Do 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné.

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a vrcholové hladiny v krvi sa dosiahnu za 6-12 hodín po užití dávky. Zistila sa absolútna biologická dostupnosť v rozpätí 64 a 80 %. Vstrebávanie amlodipínu nie je ovplyvnené príjmom potravy.

#### Distribúcia

Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (>99,5 %), hlavne na albumíny a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zjavný distribučný objem ( $V_{dss}$ ) pri priemernom rovnovážnom stave je približne 500 l.

Distribučný objem amlodipínu je približne 21 l/kg. *In vitro* štúdie ukázali, že u pacientov s hypertenziou je približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu viazaného na plazmatické bielkoviny.

#### Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na glukuronid základnej zlúčeniny. Konjugát nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu.

Amlodipín je extenzívne (priemerne 90 %) metabolizovaný pečeňou na inaktívne metabolity.

#### Eliminácia

Telmisartan je charakterizovaný farmakokinetikou biexponenciálneho rozkladu s terminálnym polčasom eliminácie >20 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) a v menšej miere plocha

pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšuje s dávkou disproportčne. Nie je dôkaz klinicky významnej akumulácie telmisartanu, ak sa užíva v odporúčanej dávke. Plazmatické koncentrácie boli vyššie u žien ako u mužov bez významného vplyvu na účinnosť.

Po perorálnom (a intravenóznom) podaní sa telmisartan takmer výlučne vylučuje stolicou prevažne ako nezmenená zlúčenina. Kumulatívne vylučovanie močom je <1 % dávky. Celkový plazmatický klírens ( $Cl_{tot}$ ) je vysoký (približne 1 000 ml/min) v porovnaní s prietokom krvi v pečeni (okolo 1 500 ml/min).

Eliminácia amlodipínu z plazmy je dvojfázová s terminálnym eliminačným polčasom približne 30 až 50 hodín pri dávkovaní raz denne. Stabilné plazmatické hladiny sa dosiahnu po 7-8 dňoch pravidelného užívania. Desiat percent originálneho amlodipínu a 60 % jeho metabolitov sa vylučuje do moču.

#### Linearita/nelinearita

Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčinilo zníženie terapeutickej účinnosti. Medzi dávkami a plazmatickými hladinami nie je lineárny vzťah.  $C_{max}$  a v menšej miere AUC sa pri dávkach nad 40 mg zvyšujú disproportčne.

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

#### Pediatrická populácia (do 18 rokov)

Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické dáta u detí a dospievajúcich.

#### Pohlavie

Pozorovali sa rozdiely v plazmatických koncentráciách telmisartanu medzi pohlaviami, s  $C_{max}$  a AUC boli približne 3- a 2-násobne vyššie u žien v porovnaní s mužmi.

#### Starší pacienti

U mladých a starších pacientov sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Čas na dosiahnutie vrcholových plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších aj mladších pacientov. U starších pacientov má klírens amlodipínu tendenciu klesať, čo má za následok zväčšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernym až stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobné plazmatické koncentrácie telmisartanu. Avšak u pacientov s renálnou insuficienciou, ktorí sa podrobujú dialýze, sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan má u pacientov s renálnou insuficienciou pevnú väzbu na proteíny plazmy a nemôže sa odstrániť dialýzou. Polčas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nemení. Farmakokinetika amlodipínu nie je významne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek.

#### Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti až do takmer 100 %. Polčas vylučovania telmisartanu sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení. Pacienti s pečňovou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC o približne 40-60 %.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Keďže neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipínu si navzájom neodporujú, nepredpokladá sa zhoršenie toxicity ani u ich kombinácie. Toto sa potvrdilo v subchronickej (13 týždňov) toxikologickej štúdií na potkanoch, u ktorých sa testovali hladiny dávok, 3,2/0,8; 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipínu.

Dostupné predklinické údaje pre zložky tejto fixnej kombinácie sú uvedené nižšie.

### Telmisartan

V predklinických štúdiách bezpečnosti s normotenznými zvieratami dávky porovnateľné s klinickým terapeutickým rozsahom vyvolávali zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), ako aj zvýšenie sérového draslíka. U psov bola pozorovaná dilatácia obličkových kanálikov a atrofia. U potkanov a psov sa tiež zaznamenalo poškodenie žalúdočnej sliznice (erózia, vredy alebo zápal). Týmto farmakologicky sprostredkovaným nežiaducim účinkom, známym z predklinických štúdií s obidvoma inhibítormi ACE a antagonistami receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnou náhradou soli. U oboch druhov sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ako aj skupinový účinok inhibítorov ACE a iných antagonistov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam. Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú mierny vplyv na postnatálny vývoj plodu ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

Nedokázala sa mutagenita a významná klastogénna aktivita v štúdiách *in vitro* ani karcinogenita u potkanov a myši.

### Amlodipín

Predklinické dáta na základe konvenčných štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity opakovaných dávok, genotoxicity ani kancerogénneho potenciálu neodhalili špeciálne riziko pre ľudí.

V reprodukčných štúdiách na potkanoch došlo pri vyšších dávkach k prolongovanému a komplikovanému pôrodu, postihnutiu plodu a skrátenému prežívaniu mláďat. Účinok na fertilitu potkanov liečených perorálnym amlodipínummaleinátom nebol pozorovaný (samce počas 64 dní a samice počas 14 dní pred párením) v dávkach do 10 mg amlodipínu/kg/deň (asi 10 násobná maximálna odporučená klinická dávka 10 mg/deň po prepočítaní na mg/m<sup>2</sup> povrchu).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Koloidný oxid kremičitý bezvodý  
Briliantová modrá FCF (E 133)  
Čierny oxid železitý (E172)  
Žltý oxid železitý (E172)  
Magnéziumstearát  
Kukuričný škrob  
Meglumín  
Mikrokryštalická celulóza  
Povidon K25  
Predželatinovaný škrob (pripravený z kukuričného škrobu)  
Hydroxid sodný  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. Tablety vyberte z blistra bezprostredne pred užitím lieku.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hliník/hliník blistre (PA/Al/PVC/Al) v škatuľke obsahujúcej 14, 28, 56, 98 tabliet alebo hliník/hliník perforované dávkovacie blistre (PA/Al/PVC/Al) v škatuľke obsahujúcej 30 x 1, 90 x 1 tableta a multibalenie obsahujúce 360 (4 balenia po 90 x 1) tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 7. október 2010  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. august 2015

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Twynsta 40 mg/10 mg tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

### Pomocná látka so známym účinkom:

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Modro-biele dvojvrstvé tablety oválneho tvaru s vyrytým kódom lieku A2 na jednej strane a logom spoločnosti na bielej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých:

#### Pridaná liečba

Twynsta 40 mg/10 mg je indikovaná u dospelých, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným 10 mg amlodipínom.

#### Výmena liečby

Dospelí pacienti užívajúci telmisartan a amlodipín v separátnych tabletách môžu namiesto toho užívať Twynstu s obsahom rovnakých dávok jednotlivých zložiek.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka tohto lieku je jedna tableta denne.

Maximálna odporúčaná dávka je jedna tableta 80 mg telmisartanu/10 mg amlodipínu denne. Tento liek je indikovaný na dlhodobú liečbu.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, keďže sa biologická dostupnosť môže u niektorých pacientov zvýšiť a môže mať za následok zvýšený hypotenzný účinok (pozri časť 4.5).

#### Pridaná liečba

Twynsta 40 mg/10 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný so samotným 10 mg amlodipínom.

Pred prechodom na fixnú kombináciu sa odporúča individuálne stanovenie dávok liečiv (t.j. amlodipínu a telmisartanu). Keď je to klinicky vhodné, môže sa zväžiť priama zmena z monoterapie na fixnú kombináciu.

Pacienti liečení s 10 mg amlodipínu, u ktorých sa vyskytli niektoré z nežiaducich účinkov podmienených dávkou, ako je edém, môžu byť prestavení na Twynstu 40 mg/5 mg raz denne, čím sa zníži dávka amlodipínu bez zníženia celkovej očakávanej antihypertenzívnej odpovede.

#### Výmena liečby

Pacienti užívajúci tablety telmisartanu a amlodipínu jednotlivo, môžu namiesto toho užívať tablety Twynsty obsahujúce rovnaké dávky jednotlivých zložiek v jednej tablete raz denne.

#### Starší pacienti (> 65 rokov)

Nie je potrebná úprava dávkovania u starších pacientov. U veľmi starých pacientov je dostupných veľmi málo informácií.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s hemodialýzou sú k dispozícii obmedzené skúsenosti. Pri používaní telmisartanu/amlodipínu u takýchto pacientov sa odporúča zvýšená opatrnosť pretože amlodipín ani telmisartan nie sú dialyzovateľné (pozri tiež časť 4.4).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

#### Porucha funkcie pečene

Twynsta je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má telmisartan/amlodipín podávať s opatrnosťou. Dávkovanie telmisartanu nemá prekročiť 40 mg raz denne (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť telmisartanu/amlodipínu u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Twynsta sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Twynsta sa odporúča podávať s malým množstvom tekutiny.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Obštrukčné poruchy žlčových ciest a ťažká porucha funkcie pečene
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku)
- Obštrukcia prietoku z ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa)
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu

Súbežné používanie telmisartanu/amlodipínu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.5 a 5.1).

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II sa nemajú podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientok, ktoré plánujú graviditu má byť antihypertenzívna liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri užívaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

### Porucha funkcie pečene

Telmisartan je prevažne eliminovaný žlčou. U pacientov s obštrukčnými žlčovými poruchami alebo pečevnou nedostatočnosťou sa môže očakávať znížený hepatálny klírens. Navyše ako u všetkých kalciových antagonistov, počas amlodipínu je predĺžený u pacientov s poškodením funkcie pečene a odporúčané dávky nie sú stanovené. Telmisartan/amlodipín sa má u týchto pacientov podávať opatrne.

### Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi pôsobiace na systém renín-angiotenzín-aldosterón, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a obličkovej nedostatočnosti (RAAS).

### Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Ak sa telmisartan/amlodipín užíva u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie hladín sérového draslíka a kreatinínu. Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním telmisartanu/amlodipínu pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Telmisartan ani amlodipín nie sú dialyzovateľné.

### Intravaskulárna hypovolémia

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka napr. následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením solí, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke, môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy sa pred podávaním telmisartanu majú upraviť. Pokiaľ sa hypotenzia objaví počas liečby telmisartanom/amlodipínom, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte a ak je to potrebné, má sa mu podať intravenózna infúzia fyziologického roztoku. V liečbe možno pokračovať po stabilizovaní krvného tlaku.

### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

### Iné stavy so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyháváním srdca alebo existujúcou chorobou obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyháváním obličiek (pozri časť 4.8).

### Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie telmisartanu sa preto neodporúča.

### Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách osobitná pozornosť je potrebná u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu.

### Nestabilná angína pectoris, akútny infarkt myokardu

Neexistujú dáta podporujúce užívanie telmisartanu/amlodipínu u nestabilnej angíny pectoris a počas alebo do jedného mesiaca po infarkte myokardu.

### Srdcové zlyhávanie

V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdií (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním NYHA III a IV nie ischemickej etiológie, sa amlodipín v porovnaní s placebom spájal so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému napriek nesignifikantnému rozdielu vo výskyte zhoršeného srdcového zlyhávania (pozri časť 5.1).

### Diabetickí pacienti liečení inzulínom alebo antidiabetikami

U týchto pacientov sa môže pri liečbe telmisartanom objaviť hypoglykémia. Preto sa má u týchto pacientov zväziť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované.

### Hyperkaliémia

Užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, môže spôsobiť hyperkaliémiu. Hyperkaliémia môže byť smrteľná u starších pacientov, u pacientov s renálnou insuficienciou, u diabetikov, u pacientov liečených súčasne inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s pridruženými ochoreniami.

Pred zvážením súbežného použitia liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém sa má zhodnotiť pomer prínosu a rizika.

Najdôležitejšie rizikové faktory pre vznik hyperkaliémie, ktoré treba zväziť sú:

- Diabetes mellitus, porucha funkcie obličiek, vek (>70 rokov).
- Kombinácia s jedným alebo viacerými liekmi, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón a/alebo s náhradami draslíka. Lieky alebo terapeutické skupiny liekov, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu sú: náhrady solí s obsahom draslíka, draslík-šetriace diuretiká, ACE inhibítory, antagonisty receptora angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (NSA, vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim.
- Pridružené udalosti, hlavne dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, zhoršovanie obličkových funkcií, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekčné ochorenie), odumieranie buniek (napr. akútna ischemia končatín, rabdomyolýza, rozsiahla trauma).

Hladina draslíka v sére má byť u týchto pacientov intenzívne sledovaná (pozri časť 4.5).

### Sorbitol

Tento liek obsahuje 168,64 mg sorbitolu v každej tablete.

### Iné

Ako pri inom antihypertenzívnom lieku, nadmerná redukcia krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením môže viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej príhode.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

V klinických štúdiách neboli pozorované žiadne interakcie medzi dvomi zložkami tejto fixnej kombinácie.



### Interakcie spoločné pre kombináciu

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom.

#### Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

##### *Iné antihypertenzívne lieky*

Antihypertenzný účinok telmisartanu/amlodipínu sa môže zvýšiť súčasným užívaním iných antihypertenzív.

##### *Lieky s potenciálom zníženia krvného tlaku*

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá predpokladať, že môžu potenciovat' hypotenzívne účinky všetkých antihypertenzív vrátane tohto lieku, napr. baklofén, amifostín, neuroleptiká alebo antidepresíva. Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zvýšená alkoholom.

##### *Kortikosteroidy (systémové podanie)*

Zníženie antihypertenzného účinku.

### Interakcie súvisiace s telmisartanom

#### Súčasné užívanie, ktoré sa neodporúča

##### *Draslík šetriace diuretiká alebo náhrady draslíka*

Antagonisty receptora angiotenzínu II, ako telmisartan, zmierňujú straty draslíka spôsobené diuretikami. Draslík šetriace diuretiká, napr. spirolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid, náhrady draslíka alebo náhrady solí s obsahom draslíka môžu viesť k významnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súčasné použitie týchto liečiv indikované pri dokázanej hypokaliémii, majú sa užívať s opatnosťou a majú sa pravidelne monitorovať sérové hladiny draslíka.

##### *Lítium*

Počas súčasného podávania lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a s antagonistami receptora angiotenzínu II, vrátane telmisartanu, boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a toxicita. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladín lítia v sére.

##### *Iné antihypertenzívne látky ovplyvňujúce systém renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

#### Súčasné užívanie vyžadujúce zvýšenú pozornosť

##### *Nesteroidné protizápalové lieky*

NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť antihypertenzný účinok antagonistov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaný pacient alebo starší pacient so zníženou funkciou obličiek) súčasné podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II a liekov, ktoré inhibujú cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhávania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. A preto, táto kombinácia sa má podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zväziť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súčasnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

### *Ramipril*

V jednej štúdií súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu viedlo k 2,5-násobnému zvýšeniu  $AUC_{0-24}$  a  $C_{max}$  ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

*Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy*

### *Digoxín*

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozoroval sa medián zvýšenia maximálnej plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri nasadzovaní, úprave a vysadzovaní telmisartanu monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali hladiny v terapeutickom rozsahu.

### Interakcie súvisiace s amlodipínom

#### *Súčasné užívanie vyžadujúce opatrnosť*

##### *CYP3A4 inhibítory*

Pri súčasnom použití s CYP3A4 inhibítormi erytromycínom u mladých pacientov a prípadne diltiazemom u starších pacientov, sa plazmatická koncentrácia amlodipínu zvýšila o 22 % a prípadne o 50 %. V každom prípade je klinická závažnosť tohto zistenia nejasná. Nedá sa presne určiť či silné inhibítory CYP3A4 (t.j. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie amlodipínu vo väčšom rozsahu ako diltiazem. Amlodipín sa má používať so zvýšenou opatrnosťou spolu s CYP3A4 inhibítormi. V každom prípade, neboli nahlásené žiadne nežiaduce udalosti, ktoré by sa vzťahovali na túto interakciu.

##### *CYP3A4 induktory*

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zvážiť úpravu dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

##### *Grapefruit a grapefruitová šťava*

Súbežné podanie 240 ml grapefruitovej šťavy s jednou perorálnou dávkou 10 mg amlodipínu 20 zdravým dobrovoľníkom nepreukázalo významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti amlodipínu. Súbežné užívanie amlodipínu a grapefruitu alebo grapefruitovej šťavy sa u pacientov naďalej neodporúča, keďže biodostupnosť amlodipínu sa môže u niektorých z nich zvýšiť a môže mať za následok zvýšený hypotenzný účinok.

*Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy*

##### *Takrolimus*

Existuje riziko zvýšených koncentrácií takrolimu v krvi, ak sa súbežne podáva s amlodipínom, ale farmakokinetický mechanizmus tejto interakcie nie je úplne objasnený. Aby sa predišlo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu pacientom liečeným takrolimom si vyžaduje sledovanie krvných koncentrácií takrolimu a úpravu dávky takrolimu, ak je to vhodné.

##### *Cyklosporín*

Neuskutočnili sa žiadne štúdie liekových interakcií s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo u inej populácie s výnimkou pacientov s transplantovanou obličkou, u ktorých sa zistili premenlivé zvýšenia najnižšej koncentrácie (priemer 0% - 40%) cyklosporínu. Je potrebné vziať do úvahy sledovanie koncentrácií cyklosporínu u pacientov s transplantovanou obličkou, ktorí užívajú amlodipín, a podľa potreby sa má znížiť dávka cyklosporínu.

### *Simvastatín*

Súbežné podávanie viacnásobných dávok amlodipínu so simvastatínom 80 mg malo za následok zvýšenie expozície simvastatínu až na 77 % v porovnaní so samotne podávaným simvastatínom. Preto má byť dávka simvastatínu u pacientov užívajúcich amlodipín obmedzená na 20 mg denne.

### *Iné*

Amlodipín sa bezpečne podával s liekmi ako sú digoxín, warfarín, atorvastatín, sildenafil, antacidá (hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý, simetikón), cimetidín, antibiotiká a perorálne antidiabetiká. Keď sa amlodipín a sildenafil použili v kombinácii, každé liečivo nezávisle malo efekt znižovania krvného tlaku.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o používaní telmisartanu/amlodipínu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity s telmisartanom/amlodipínom sa na zvieratách neuskutočnili.

### *Telmisartan*

Užívanie antagonistov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Štúdie s telmisartanom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientok, ktoré plánujú graviditu má byť antihypertenzívna liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri užívaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhávanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Novorodenci, ktorých matky užívali antagonistov receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

### *Amlodipín*

Údaje obmedzeného množstva gravidných žien liečených amlodipínom nepreukázali, že amlodipín alebo iný antagonista kalciového receptora má poškodzujúci účinok na zdravie plodu. V každom prípade, existuje však riziko prolongovaného pôrodu.

### Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na deti nie je známy.

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitia telmisartanu počas laktácie, použitie telmisartanu/amlodipínu sa neodporúča a preferuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným

bezpečnostným profilom v priebehu laktácie, obzvlášť pokiaľ ide o dojčenie novorodencov alebo predčasne narodených detí.

#### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje z kontrolovaných klinických štúdií s kombináciou fixnej dávky alebo s individuálnymi zložkami.

Nevykonal sa osobitné štúdie reprodukčnej toxicity s kombináciou telmisartanu a amlodipínu. V predklinických štúdiách sa nezistil žiadny účinok telmisartanu na mužskú alebo ženskú plodnosť. Podobne sa nezistil žiadny účinok amlodopínu na mužskú a ženskú plodnosť (pozri časť 5.3).

V predklinických a *in vitro* štúdiách sa pri blokátoroch kalciového kanála pozorovali reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermie, ktoré môžu zhoršiť oplodnenie. Nebola stanovená žiadna klinická významnosť.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tento liek má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení, že počas liečby môžu pociťovať nežiaduce účinky ako synkopa, ospalosť, nevoľnosť alebo závraty (pozri časť 4.8). Preto sa pri vedení auta alebo obsluhu strojov odporúča opatrnosť. Pokiaľ pacienti pocítia uvedené nežiaduce účinky, majú sa potenciálne nebezpečným činnostiam ako sú vedenie vozidiel alebo obsluha strojov vyhnúť.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn profilu bezpečnosti

Veľmi časté nežiaduce účinky zahŕňajú závraty a periférny edém. Zriedkavo sa môže objaviť závažná synkopa (menej než 1 prípad z 1 000 pacientov).

Nežiaduce reakcie, ktoré boli v minulosti hlásené pri jednej z dvoch samostatných zložiek (telmisartan alebo amlodipín), môžu byť potenciálne nežiaducimi reakciami aj u Twynsty, dokonca aj vtedy, ak sa nezistili v klinických štúdiách alebo v priebehu sledovania nasledujúceho po uvedení lieku na trh.

#### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Bezpečnosť a znášanlivosť Twynsty sa hodnotila v piatich kontrolovaných klinických štúdiách u viac ako 3 500 pacientov, pričom viac ako 2 500 z nich dostávalo telmisartan v kombinácii s amlodipínom.

Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa názvov frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Amlodipín</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>			
Menej časté		infekcia horných dýchacích ciest vrátane faryngitídy a sinusitídy, infekcia močových ciest vrátane cystidídy	
Zriedkavé	cystitída	sepsa vrátane fatálnych následkov <sup>1</sup>	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			
Menej časté		anémia	
Zriedkavé		trombocytopénia, eozinofília	
Veľmi zriedkavé			leukocytopénia, trombocytopénia
<b>Poruchy imunitného systému</b>			
Zriedkavé		hypersenzitivita, anafylaktická reakcia	
Veľmi zriedkavé			hypersenzitivita
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			
Menej časté		hyperkaliémia	
Zriedkavé		hypoglykémia (u diabetických pacientov)	
Veľmi zriedkavé			hyperglykémia
<b>Psychické poruchy</b>			
Menej časté			zmena nálady
Zriedkavé	depresia, úzkosť, nespavosť		zmätenosť
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Časté	závraty		
Menej časté	ospalosť, migréna, bolesť hlavy, parestéza		
Zriedkavé	synkopa, periférna neuropatia, hypestézia, dysgeúzia, tremor		

Veľmi zriedkavé			extrapyramidový syndróm
<b>Poruchy oka</b>			
Menej časté			poruchy videnia
Zriedkavé		poruchy videnia	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			
Menej časté	vertigo		tinnitus
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			
Menej časté	bradykardia, palpitácie		
Zriedkavé		tachykardia	
Veľmi zriedkavé			infarkt myokardu, arytmia, ventrikulárna tachykardia, atriálna fibrilácia
<b>Poruchy ciev</b>			
Menej časté	hypotenzia, ortostatická hypotenzia, návaly horúčavy		
Veľmi zriedkavé			vaskulitída
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			
Menej časté	kašeľ	dyspnoe	dyspnoe, rinitída
Veľmi zriedkavé	intersticiálna choroba pľúc <sup>3</sup>		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>			
Menej časté	bolesť brucha, hnačka, nauzea	plynatosť	porucha činnosti čriev
Zriedkavé	vracanie, gingiválna hypertrofia, dyspepsia, sucho v ústach	žalúdočný dyskomfort	
Veľmi zriedkavé			pankreatitída, gastritída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			
Zriedkavé		abnormálna funkcia pečene, poruchy pečene <sup>2</sup>	

Veľmi zriedkavé			hepatitída, žltáčka, zvýšené koncentrácie pečenej enzýmov (väčšinou zodpovedajú cholestáze)
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			
Menej časté	pruritus	hyperhidróza	alopécia, purpura, zmena sfarbenia kože, hyperhidróza
Zriedkavé	ekzém, erytém, vyrážka	angioedém (s fatálnymi dôsledkami), výsev z liekov, toxický kožný výsev, urtikária	
Veľmi zriedkavé			angioedém, multiformný erytém, urtikária, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, fotosenzitivita
Neznáme			toxická epidermálna nekrolýza
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>			
Menej časté	artralgia, svalové kŕče (kŕče v nohách), myalgia		
Zriedkavé	bolesť chrbta, bolesť končatín (bolesť nôh)	bolesť šliach (príznaky podobné tendinitíde)	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			
Menej časté		porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek	porucha močenia, polakizúria
Zriedkavé	noktúria		
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>			
Menej časté	erektilná dysfunkcia		gynekomastia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>			
Časté	periférny edém		
Menej časté	asténia, bolesť na hrudi, únava, edém		bolesť

Zriedkavé	nevoľnosť	ochorenie podobné chrípke	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>			
Menej časté	zvýšenie koncentrácií pečeňových enzýmov	zvýšenie koncentrácie kreatinínu v krvi	zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti
Zriedkavé	zvýšenie koncentrácie kyseliny močovej v krvi	zvýšenie koncentrácie kreatíninfosfokinázy v krvi, zníženie koncentrácie hemoglobínu	

<sup>1</sup>: táto príhoda môže byť náhodná alebo spojená s mechanizmom v súčasnosti neznámym

<sup>2</sup>: väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a porucha pečene sa vyskytli u japonských pacientov po telmisartane po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.

<sup>3</sup>: po uvedení telmisartanu na trh sa na základe skúseností nahlásili prípady intersticiálnej choroby pľúc (prevažne intersticiálnej pneumónie a eozinofilnej pneumónie)

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky

Predpokladá sa, že prejavy a príznaky predávkovania budú v súlade s prehnaným farmakologickým účinkom. Očakáva sa, že výraznejším prejavom predávkovania telmisartanom je hypotenzia a tachykardia; tiež boli hlásené bradykardia, nevoľnosť, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne obličkové zlyhávanie.

Predávkovanie amlodipínom môže vyústiť do excesívnej periférnej vazodilatácie a pravdepodobne reflexnej tachykardie. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne prolongovaná hypotenzia vyúsťujúca až do šoku s následkom smrti.

### Liečba

Pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času, ktorý uplynul od predávkovania a od závažnosti príznakov. Navrhované opatrenia zahŕňajú navodenie vracania a/alebo výplach žalúdka. Pri liečbe predávkovania oboma zložkami, telmisartanom aj amlodipínom, môže byť užitočné aj aktívne uhlie.

Často sa majú sledovať elektrolyty a kreatinín v sére. Pokiaľ sa objaví hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte so zdvihnutými končatinami a majú sa mu urýchlene doplniť tekutiny a soli. Má byť zahájená podporná liečba. Na zvrátenie účinku blokády kalciových kanálov môže byť užitočné intravenózne podanie kalcium glukonátu. Telmisartan ani amlodipín sa nedajú odstrániť hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II a blokátory kalciového kanála; ATC kód: C09DB04.



Twynsta kombinuje dve antihypertenzívne zložky s komplementárnym mechanizmom kontroly krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: antagonistu receptorov angiotenzínu II, telmisartan a dihydropyridínový blokátor kalciových kanálov, amlodipín. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižujúci krvný tlak vo väčšej miere ako každá zložka zvlášť.

Twynsta raz denne spôsobuje efektívne a konzistentné zníženie krvného tlaku počas 24 hodinového terapeutického dávkovacieho intervalu.

### Telmisartan

Telmisartan je perorálne aktívny a špecifický antagonist receptoru angiotenzínu II (typ AT<sub>1</sub>). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptoru AT<sub>1</sub>, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nejaví žiadnu parciálnu agonistickú účinnosť na AT<sub>1</sub> receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT<sub>1</sub> receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT<sub>2</sub> a iné menej charakterizované AT receptory. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich novej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý taktiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva, že sa zosilnia bradykinínom sprostredkované nežiaduce reakcie.

U ľudí, 80 mg dávka telmisartanu takmer úplne inhibuje angiotenzínom II vyvolané zvýšenie krvného tlaku. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná aktivita postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálne zníženie krvného tlaku sa zvyčajne dosiahne za 4 až 8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby.

Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú pomery najnižšej a najvyššej koncentrácie, ktoré sú trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach. Je zrejmý vzťah dávky k času návratu na základnú úroveň systolického krvného tlaku. Z tohto hľadiska sú údaje týkajúce sa diastolického krvného tlaku rozporné.

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje tak systolický, ako aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Diuretický a natriuretický účinok prínosu lieku k jeho hypotenznému pôsobeniu sa ešte len bude určovať. Antihypertenzný účinok telmisartanu je porovnateľný s účinkom predstaviteľov iných tried antihypertenzív (demonštrovala sa v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lisinoprilom).

Po prerušení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu rebound hypertenzie.

Výskyt suchého kašľa bol významne nižší u pacientov liečených telmisartanom ako u tých, ktorí užívali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúšaniach priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzívne liečby.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov.

Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou. Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

### Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov srdca a ciev. Mechanizmom antihypertenzívneho účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev vedúci k zníženiu periférnej cievnej rezistencie a tým aj k zníženiu krvného tlaku. Experimentálne dáta dokazujú, že amlodipín sa viaže na oba dihydropyridínový aj non-dihydropyridínový receptor. Amlodipín je relatívne selektívny k cievam s väčším účinkom na vaskulárne hladké svalové bunky ako na svalové bunky srdca.

U pacientov s hypertenziou zabezpečí jedna dávka denne klinicky signifikantné zníženie krvného tlaku v ležiacej aj vzpriamenej polohe počas 24 hodinového intervalu. Vďaka pomalému nástupu účinku sa pri podávaní amlodipínu nevyskytuje akútna hypotenzia.

U pacientov s hypertenziou s normálnymi obličkovými funkciami mali terapeutické dávky amlodipínu za následok zníženie obličkovej vaskulárnej rezistencie, zvýšenie glomerulárnej filtrácie a efektívny obličkový plazmatický prietok bez zmien filtračnej frakcie alebo proteinúrie.

Amlodipín nebol spojený so žiadnymi metabolickými nežiaducimi účinkami alebo zmenami v hladine plazmatických lipidov a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

### Použitie u pacientov so srdcovým zlyhávaním

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie s využitím záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA II-IV preukázali, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

Výsledky placebom kontrolovanej štúdie (PRAISE), v ktorej boli sledovaní pacienti so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA III-IV užívajúci digoxín, diuretiká a ACE inhibítory ukázali, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhávaním.

V následne vykonanej dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním NYHA III a IV bez klinických príznakov objektívneho nálezu svedčiaceho pre ischemickú chorobu, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov, digitálistu a diuretik, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej amlodipínovej skupine populácie bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému napriek nesignifikantnému rozdielu v incidencii zhoršenia srdcového zlyhávania v porovnaní s placebom.

### Telmisartan/Amlodipín

V 8-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej placebom kontrolovanej faktoriálnej štúdií s paralelnými skupinami u 1461 pacientov s ľahkou až závažnou hypertenziou (to znamená diastolický tlak v sede  $\geq 95$  a  $< 119$  mmHg) liečba s každou kombináciou dávky Twynsty viedla k signifikantne väčšej redukcii diastolického aj systolického krvného tlaku a viac pacientov dosiahlo kontrolu krvného tlaku v porovnaní s príslušnou monoterapiou.

Twynsta vykázala redukcii systolického/diastolického krvného tlaku v závislosti na dávke v rámci terapeutického dávkovacieho rozmedzia -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). Redukcia diastolického krvného tlaku  $< 90$  mmHg sa dosiahla u 71,6 %; 74,8 %; 82,1 %; 85,3 % pacientov. Hodnoty sú prispôbené východiskovým hodnotám a krajine.

Väčšina antihypertenzívneho účinku sa dosiahla do 2 týždňov od začiatku liečby. Podskupina 1050 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou (DTK  $\geq 100$  mmHg) 32,7-51,8 % reagovala dostatočne na monoterapiu buď telmisartanom alebo amlodipínom. Pozorované priemerné zmeny v systolickom/diastolickom krvnom tlaku s kombinovanou liečbou obsahujúcou amlodipín 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg s 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg s 80 mg/5 mg) boli porovnateľné alebo vyššie ako hodnoty pozorované pri amlodipíne 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a sú spojené so signifikantne nižšími hodnotami výskytu edémov (1,4 % so 40/5 mg; 0,5 % s 80/5 mg; 17,6 % s amlodipínom 10 mg).

Automatické ambulantly monitorovanie krvného tlaku (ABPM) vykonané v podskupine 562 pacientov potvrdilo výsledky redukcii systolického a diastolického krvného tlaku počas celého 24 hodinového dávkovacieho intervalu.

V ďalšej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, aktívne kontrolovanej, štúdií s paralelnou skupinou, s celkovým počtom 1097 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní amlodipínom 5 mg a dostali Twynstu (40 mg/5 mg alebo 80 mg/5 mg) alebo samotný amlodipín (5 mg or 10 mg). Po 8 týždňovej liečbe, každá z kombinácií bola štatisticky signifikantne účinnejšia ako obe monoterapie amlodipínu v redukcii systolického a diastolického krvného tlaku (-13,6/-9,4 mmHg; -1,0/-10,6 mmHg s 40 mg/5 mg; 80 mg/5 mg verus -6,2/-5,7 mmHg; -11,1/-8,0 mmHg s amlodipínom 5 mg a 10 mg) a dosiahla sa lepšia kontrola diastolického krvného tlaku v porovnaní s respektívnymi monoterapiami (56,7 %; 63,8 % s 40mg/5mg a 80mg/5mg verus 42 %; 56,7 % s amlodipínom 5 mg a 10 mg). Výskyt edémov sa signifikantne znížil s 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg v porovnaní s amlodipínom 10 mg (4,4 % verus 24,9 %).

V inej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, aktívne kontrolovanej, štúdií s paralelnými skupinami, s celkovým počtom 947 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou, ktorí boli neadekvátne kontrolovaní amlodipínom 10 mg a dostali Twynstu (40 mg/10 mg alebo 80 mg/10 mg) alebo samotný amlodipín (10 mg). Po 8 týždňoch liečby, každá kombinácia liečby bola štatisticky signifikantne lepšia ako monoterapia s amlodipínom v redukcii diastolického a systolického krvného tlaku (-11,1/-9,2 mmHg; -11,3/-9,3 mmHg s 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verus -7,4/-6,5 mmHg s amlodipínom 10 mg) a dosiahla sa lepšia kontrola diastolického krvného tlaku v porovnaní s monoterapiou (63,7 %; 66,5 % s 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verus 51,1 % s amlodipínom 10 mg).

V dvoch korešpondujúcich otvorených dlhodobých štúdiách so sledovaním pacientov trvajúcich ďalších 6 mesiacov sa počas celej štúdie zachoval účinok Twynsty. Navyše sa ukázalo, že niektorí pacienti, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní Twynstou 40 mg/10 mg, mali dodatočné zníženie krvného tlaku pri zvýšenej titracii Twynsty na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežiaducich účinkov pri Twynste bol v programe klinických štúdií nízky, iba 12,7 % liečených pacientov malo skúsenosti s nežiaducimi účinkami. Veľmi časté nežiaduce účinky boli periférny edém a závrat, pozri tiež časť 4.8. Hlásené nežiaduce účinky boli v súlade

s predpokladanými nežiaducimi účinkami na základe bezpečnostných profilov zložiek telmisartanu a amlodipínu. Nezaznamenali sa nové alebo viac závažné nežiaduce účinky. Prípady týkajúce sa výskytu edému (periferálny edém, generalizovaný edém a edém) boli trvalo nižšie u pacientov, ktorí dostávali Twynstu v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali amlodipín 10 mg. Vo faktoriálnom dizajne štúdie boli hodnoty edému s Twynstou 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg 1,3 %; s Twynstou 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg 8,8 % a s amlodipínom 10 mg 18,4 %. U pacientov nekontrolovaných amlodipínom 5 mg boli hodnoty edému 4,4 % pri 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pri amlodipín 10 mg.

Antihypertenzný účinok Twynsty bol podobný nezávisle od veku a pohlavia a bol podobný aj u pacientov s diabetom a bez neho.

Twynsta sa nesledovala v žiadnej inej patientskej populácii okrem tej s hypertenziou. Telmisartan sa sledoval vo veľkej záverečnej štúdií na 25 620 pacientoch s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (ONTARGET). Amlodipín sa sledoval u pacientov s chronickou stabilnou anginou pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky potvrdeným ochorením koronárnych ciev.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Twynstou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Farmakokinetika fixnej kombinácie

Rozsah a miera absorpcie Twynsty sú ekvivalentné biologickej dostupnosti telmisartanu a amlodipínu, keď sú podávané ako individuálne tablety.

#### Absorpcia

Telmisartan sa absorbuje rýchlo, hoci sa absorbované množstvo líši. Priemerná absolútna biologická dostupnosť telmisartanu je okolo 50 %. Keď sa telmisartan užíva s jedlom, redukcia plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času ( $AUC_{0-\infty}$ ) telmisartanu sa mení od približne 6 % (40 mg dávka) do približne 19 % (160 mg dávka). Do 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné.

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a vrcholové hladiny v krvi sa dosiahnu za 6-12 hodín po užití dávky. Zistila sa absolútna biologická dostupnosť v rozpätí 64 a 80 %. Vstrebávanie amlodipínu nie je ovplyvnené príjmom potravy.

#### Distribúcia

Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (>99,5 %), hlavne na albumíny a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zjavný distribučný objem ( $V_{dss}$ ) pri priemernom rovnovážnom stave je približne 500 l.

Distribučný objem amlodipínu je približne 21 l/kg. *In vitro* štúdie ukázali, že u pacientov s hypertenziou je približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu viazaného na plazmatické bielkoviny.

#### Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na glukuronid základnej zlúčeniny. Konjugát nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu.

Amlodipín je extenzívne (priemerne 90 %) metabolizovaný pečeňou na inaktívne metabolity.

#### Eliminácia

Telmisartan je charakterizovaný farmakokinetikou biexponenciálneho rozkladu s terminálnym polčasom eliminácie >20 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) a v menšej miere plocha

pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšuje s dávkou disproportčne. Nie je dôkaz klinicky významnej akumulácie telmisartanu, ak sa užíva v odporúčanej dávke. Plazmatické koncentrácie boli vyššie u žien ako u mužov bez významného vplyvu na účinnosť.

Po perorálnom (a intravenóznom) podaní sa telmisartan takmer výlučne vylučuje stolicou prevažne ako nezmenená zlúčenina. Kumulatívne vylučovanie močom je <1 % dávky. Celkový plazmatický klírens ( $Cl_{tot}$ ) je vysoký (približne 1 000 ml/min) v porovnaní s prietokom krvi v pečeni (okolo 1 500 ml/min).

Eliminácia amlodipínu z plazmy je dvojfázová s terminálnym eliminačným polčasom približne 30 až 50 hodín pri dávkovaní raz denne. Stabilné plazmatické hladiny sa dosiahnu po 7-8 dňoch pravidelného užívania. Desiat percent originálneho amlodipínu a 60 % jeho metabolitov sa vylučuje do moču.

#### Linearita/nelinearita

Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčinilo zníženie terapeutickej účinnosti. Medzi dávkami a plazmatickými hladinami nie je lineárny vzťah.  $C_{max}$  a v menšej miere AUC sa pri dávkach nad 40 mg zvyšujú disproportčne.

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

#### Pediatrická populácia (do 18 rokov)

Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické dáta u detí a dospelých.

#### Pohlavie

Pozorovali sa rozdiely v plazmatických koncentráciách telmisartanu medzi pohlaviami, s  $C_{max}$  a AUC boli približne 3- a 2-násobne vyššie u žien v porovnaní s mužmi.

#### Starší pacienti

U mladých a starších pacientov sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Čas na dosiahnutie vrcholových plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších aj mladších pacientov. U starších pacientov má klírens amlodipínu tendenciu klesať, čo má za následok zväčšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobné plazmatické koncentrácie telmisartanu. Avšak u pacientov s renálnou insuficienciou, ktorí sa podrobujú dialýze, sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan má u pacientov s renálnou insuficienciou pevnú väzbu na proteíny plazmy a nemôže sa odstrániť dialýzou. Polčas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nemení. Farmakokinetika amlodipínu nie je významne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek.

#### Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti až do takmer 100 %. Polčas vylučovania telmisartanu sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení. Pacienti s pečennou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC o približne 40-60 %.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Keďže neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipínu si navzájom neodporujú, nepredpokladá sa zhoršenie toxicity ani u ich kombinácie. Toto sa potvrdilo v subchronickej (13 týždňov) toxikologickej štúdií na potkanoch, u ktorých sa testovali hladiny dávok, 3,2/0,8; 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipínu.

Dostupné predklinické údaje pre zložky tejto fixnej kombinácie sú uvedené nižšie.

### Telmisartan

V predklinických štúdiách bezpečnosti s normotenznými zvieratami dávky porovnateľné s klinickým terapeutickým rozsahom vyvolávali zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), ako aj zvýšenie sérového draslíka. U psov bola pozorovaná dilatácia obličkových kanálikov a atrofia. U potkanov a psov sa tiež zaznamenalo poškodenie žalúdočnej sliznice (erózia, vredy alebo zápal). Týmto farmakologicky sprostredkovaným nežiaducim účinkom, známym z predklinických štúdií s obidvoma inhibítormi ACE a antagonistami receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnou náhradou soli. U oboch druhov sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ako aj skupinový účinok inhibítorov ACE a iných antagonistov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam. Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú mierny vplyv na postnatálny vývoj plodu ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

Nedokázala sa mutagenita a významná klastogénna aktivita v štúdiách *in vitro* ani karcinogenita u potkanov a myši.

### Amlodipín

Predklinické dáta na základe konvenčných štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity opakovaných dávok, genotoxicity ani kancerogénneho potenciálu neodhalili špeciálne riziko pre ľudí.

V reprodukčných štúdiách na potkanoch došlo pri vyšších dávkach k prolongovanému a komplikovanému pôrodu, postihnutiu plodu a skrátenému prežívaniu mláďat. Účinok na fertilitu potkanov liečených perorálnym amlodipínummaleinátom nebol pozorovaný (samce počas 64 dní a samice počas 14 dní pred párením) v dávkach do 10 mg amlodipínu/kg/deň (asi 10 násobná maximálna odporučená klinická dávka 10 mg/deň po prepočítaní na mg/m<sup>2</sup> povrchu).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Koloidný oxid kremičitý bezvodý  
Briliantová modrá FCF (E 133)  
Čierny oxid železitý (E172)  
Žltý oxid železitý (E172)  
Magnéziumstearát  
Kukuričný škrob  
Meglumín  
Mikrokryštalická celulóza  
Povidon K25  
Predželatinovaný škrob (pripravený z kukuričného škrobu)  
Hydroxid sodný  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.  
Tablety vyberte z blistra bezprostredne pred užitím lieku.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hliník/hliník blistre (PA/Al/PVC/Al) v škatuľke obsahujúcej 14, 28, 56, 98 tabliet alebo hliník/hliník perforované dávkovacie blistre (PA/Al/PVC/Al) v škatuľke obsahujúcej 30 x 1, 90 x 1 tableta a multibalenie obsahujúce 360 (4 balenia po 90 x 1) tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 7. október 2010  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. august 2015

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Twynsta 80 mg/5 mg tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

### Pomocná látka so známym účinkom:

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Modro-biele dvojvrstvé tablety oválneho tvaru s vyrytým kódom lieku A3 na jednej strane a logom spoločnosti na bielej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých:

#### Pridaná liečba

Twynsta 80 mg/5 mg je indikovaná u dospelých, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný Twynstou 40 mg/5 mg.

#### Výmena liečby

Dospelí pacienti užívajúci telmisartan a amlodipín v separátnych tabletách môžu namiesto toho užívať Twynstu s obsahom rovnakých dávok jednotlivých zložiek.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka tohto lieku je jedna tableta denne.

Maximálna odporúčaná dávka je jedna tableta 80 mg telmisartanu/10 mg amlodipínu denne. Tento liek je indikovaný na dlhodobú liečbu.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, keďže sa biologická dostupnosť môže u niektorých pacientov zvýšiť a môže mať za následok zvýšený hypotenzný účinok (pozri časť 4.5).

#### Pridaná liečba

Twynsta 80 mg/5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný s liekom Twynsta 40 mg/5 mg.



Pred prechodom na fixnú kombináciu sa odporúča individuálne stanovenie dávok liečiv (t.j. amlodipínu a telmisartanu). Keď je to klinicky vhodné, môže sa zväžiť priama zmena z monoterapie na fixnú kombináciu.

Pacienti liečení s 10 mg amlodipínu, u ktorých sa vyskytli niektoré z nežiaducich účinkov podmienených dávkou, ako je edém, môžu byť prestavení na Twynstu 40 mg/5 mg raz denne, čím sa zníži dávka amlodipínu bez zníženia celkovej očakávanej antihypertenzívnej odpovede.

#### Výmena liečby

Pacienti užívajúci tablety telmisartanu a amlodipínu jednotlivo, môžu namiesto toho užívať tablety Twynsty obsahujúce rovnaké dávky jednotlivých zložiek v jednej tablete raz denne.

#### Starší pacienti (> 65 rokov)

Nie je potrebná úprava dávkovania u starších pacientov. U veľmi starých pacientov je dostupných veľmi málo informácií.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s hemodialýzou sú k dispozícii obmedzené skúsenosti. Pri používaní telmisartan/amlodipínu u takýchto pacientov sa odporúča zvýšená opatrnosť pretože amlodipín ani telmisartan nie sú dialyzovateľné (pozri tiež časť 4.4).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

#### Porucha funkcie pečene

Twynsta je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má telmisartan/amlodipín podávať s opatrnosťou. Dávkovanie telmisartanu nemá prekročiť 40 mg raz denne (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť telmisartanu/amlodipínu u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Twynsta sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Twynsta sa odporúča podávať s malým množstvom tekutiny.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Obštrukčné poruchy žlčových ciest a ťažká porucha funkcie pečene
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku)
- Obštrukcia prietoku z ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa)
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu

Súbežné používanie telmisartan/amlodipínu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.5 a 5.1).

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II sa nemajú podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientok, ktoré plánujú graviditu má byť antihypertenzívna liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri užívaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

### Porucha funkcie pečene

Telmisartan je prevažne eliminovaný žlčou. U pacientov s obštrukčnými žlčovými poruchami alebo pečevnou nedostatočnosťou sa môže očakávať znížený hepatálny klírens. Navyše ako u všetkých kalciových antagonistov, počas amlodipínu je predĺžený u pacientov s poruchou funkcie pečene a odporúčané dávky nie sú stanovené. Telmisartan/amlodipín sa má u týchto pacientov podávať opatrne.

### Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi pôsobiacimi na systém renín-angiotenzín-aldosterón, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a obličkovej nedostatočnosti (RAAS).

### Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Ak sa telmisartan/amlodipín užíva u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie hladín sérového draslíka a kreatinínu. Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním telmisartanu/amlodipínu pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Telmisartan ani amlodipín nie sú dialyzovateľné.

### Intravaskulárna hypovolémia

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka napr. následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením solí, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke, môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy sa pred podávaním telmisartanu majú upraviť. Pokiaľ sa hypotenzia objaví počas liečby telmisartanom/amlodipínom, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte a ak je to potrebné, má sa mu podať intravenózna infúzia fyziologického roztoku. V liečbe možno pokračovať po stabilizovaní krvného tlaku.

### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

### Iné stavy so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyháváním srdca alebo existujúcou chorobou obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém spája s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyháváním obličiek (pozri časť 4.8).

### Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie telmisartanu sa preto neodporúča.

### Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách osobitná pozornosť je potrebná u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu.

### Nestabilná angína pectoris, akútny infarkt myokardu

Neexistujú dáta podporujúce užívanie telmisartanu/amlodipínu u nestabilnej angíny pectoris a počas alebo do 1 mesiaca po infarkte myokardu.

### Srdcové zlyhávanie

V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním NYHA III a IV nie ischemickej etiológie, sa amlodipín v porovnaní s placebom spájal so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému napriek nesignifikantnému rozdielu vo výskyte zhoršeného srdcového zlyhávania (pozri časť 5.1).

### Diabetickí pacienti liečení inzulínom alebo antidiabetikami

U týchto pacientov sa môže pri liečbe telmisartanom objaviť hypoglykémia. Preto sa má u týchto pacientov zvážiť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované.

### Hyperkaliémia

Užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, môže spôsobiť hyperkaliémiu. Hyperkaliémia môže byť smrteľná u starších pacientov, u pacientov s renálnou insuficienciou, u diabetikov, u pacientov liečených súčasne inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s pridruženými ochoreniami.

Pred zvážením súbežného použitia liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém sa má zhodnotiť pomer prínosu a rizika.

Najdôležitejšie rizikové faktory pre vznik hyperkaliémie, ktoré treba zvážiť sú:

- Diabetes mellitus, porucha funkcie obličiek, vek (>70 rokov).
- Kombinácia s jedným alebo viacerými liekmi, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón a/alebo s náhradami draslíka. Lieky alebo terapeutické skupiny liekov, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu sú: náhrady solí s obsahom draslíka, draslík-šetriace diuretiká, ACE inhibítory, antagonisty receptora angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (NSA, vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim.
- Pridružené udalosti, hlavne dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, zhoršovanie obličkových funkcií, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekčné ochorenie), odumieranie buniek (napr. akútna ischemia končatín, rbdomyolýza, rozsiahla trauma).

Hladina draslíka v sére má byť u týchto pacientov intenzívne sledovaná (pozri časť 4.5).

### Sorbitol

Tento liek obsahuje 337,28 mg sorbitolu v každej tablete.

Sorbitol je zdrojom fruktózy. Twynstu sa neodporúča používať u pacientov s dedičnou neznášanlivosťou fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance).

### Iné

Ako pri inom antihypertenzívnom lieku, nadmerná redukcia krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením môže viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej príhode.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

V klinických štúdiách neboli pozorované žiadne interakcie medzi dvomi zložkami tejto fixnej kombinácie.

### Interakcie spoločné pre kombináciu

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom.

### Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

#### *Iné antihypertenzívne lieky*

Antihypertenzný účinok telmisartanu/amlodipínu sa môže zvýšiť súčasným užívaním iných antihypertenzív.

#### *Lieky s potenciálom zníženia krvného tlaku*

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá predpokladať, že môžu potenciovať hypotenzívne účinky všetkých antihypertenzív vrátane tohto lieku, napr. baklofén, amifostín, neuroleptiká alebo antidepresíva. Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zvýšená alkoholom.

#### *Kortikosteroidy (systémové podanie)*

Zníženie antihypertenzného účinku.

### Interakcie súvisiace s telmisartanom

#### Súčasné užívanie, ktoré sa neodporúča

##### *Draslík šetriace diuretiká alebo náhrady draslíka*

Antagonisty receptora angiotenzínu II, ako telmisartan, zmierňujú straty draslíka spôsobené diuretikami. Draslík šetriace diuretiká, napr. spirolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid, náhrady draslíka alebo náhrady solí s obsahom draslíka môžu viesť k významnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súčasné použitie týchto liečiv indikované pri dokázanej hypokaliémii, majú sa užívať s opatnosťou a majú sa pravidelne monitorovať sérové hladiny draslíka.

##### *Lítium*

Počas súčasného podávania lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a s antagonistami receptora angiotenzínu II, vrátane telmisartanu, boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a toxicita. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladín lítia v sére.

##### *Iné antihypertenzívne látky ovplyvňujúce systém renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

#### Súčasné užívanie vyžadujúce zvýšenú pozornosť

##### *Nesteroidné protizápalové lieky*

NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť antihypertenzný účinok antagonistov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súčasné podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II a liekov, ktoré inhibujú cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného

akútneho zlyhávania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. A preto, táto kombinácia sa má podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zväžiť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súbežnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

#### *Ramipril*

V jednej štúdií súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu viedlo k 2,5-násobnému zvýšeniu  $AUC_{0-24}$  a  $C_{max}$  ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

#### *Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy*

#### *Digoxín*

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozoroval sa medián zvýšenia maximálnej plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri nasadzovaní, úprave a vysadzovaní telmisartanu monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali hladiny v terapeutickom rozsahu.

#### Interakcie súvisiace s amlodipínom

#### *Súčasné užívanie vyžadujúce opatrnosť*

#### *CYP3A4 inhibítory*

Pri súčasnom použití s CYP3A4 inhibítorom erytromycínom u mladých pacientov a prípadne diltiazemom u starších pacientov, sa plazmatická koncentrácia amlodipínu zvýšila o 22 % a prípadne o 50 %. V každom prípade je klinická závažnosť tohto zistenia nejasná. Nedá sa presne určiť či silné inhibítory CYP3A4 (t.j. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie amlodipínu vo väčšom rozsahu ako diltiazem. Amlodipín sa má používať so zvýšenou opatrnosťou spolu s CYP3A4 inhibítormi. V každom prípade, neboli nahlásené žiadne nežiaduce udalosti, ktoré by sa vzťahovali na túto interakciu.

#### *CYP3A4 induktory*

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zväžiť úpravu dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

#### *Grapefruit a grapefruitová šťava*

Súbežné podanie 240 ml grapefruitovej šťavy s jednou perorálnou dávkou 10 mg amlodipínu 20 zdravým dobrovoľníkom nepreukázalo významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti amlodipínu. Súbežné užívanie amlodipínu a grapefruitu alebo grapefruitovej šťavy sa u pacientov naďalej neodporúča, keďže biodostupnosť amlodipínu sa môže u niektorých z nich zvýšiť a môže mať za následok zvýšený hypotenzný účinok.

#### *Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy*

#### *Takrolimus*

Existuje riziko zvýšených koncentrácií takrolimu v krvi, ak sa súbežne podáva s amlodipínom, ale farmakokinetický mechanizmus tejto interakcie nie je úplne objasnený. Aby sa predišlo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu pacientom liečeným takrolimom si vyžaduje sledovanie krvných koncentrácií takrolimu a úpravu dávky takrolimu, ak je to vhodné.

#### *Cyklosporín*

Neuskutočnili sa žiadne štúdie liekových interakcií s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo u inej populácie s výnimkou pacientov s transplantovanou obličkou, u ktorých sa zistili premenlivé zvýšenia najnižšej koncentrácie (priemer 0% - 40%) cyklosporínu. Je potrebné vziať

do úvahy sledovanie koncentrácií cyklosporínu u pacientov s transplantovanou obličkou, ktorí užívajú amlodipín, a podľa potreby sa má znížiť dávka cyklosporínu.

#### *Simvastatín*

Súbežné podávanie viacnásobných dávok amlodopínu so simvastatínom 80 mg malo za následok zvýšenie expozície simvastatínu až na 77 % v porovnaní so samotne podávaným simvastatínom. Preto má byť dávka simvastatínu u pacientov užívajúcich amlodipín obmedzená na 20 mg denne.

#### *Iné*

Amlodipín sa bezpečne podával s liekmi ako sú digoxín, warfarín, atorvastatín, sildenafil, antacidá (hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý, simetikón), cimetidín, antibiotiká a perorálne antidiabetiká. Keď sa amlodipín a sildenafil použili v kombinácii, každé liečivo nezávisle malo efekt znižovania krvného tlaku.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o používaní telmisartanu/amlodipínu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity s telmisartanom/amlodipínom sa na zvieratách neuskutočnili.

#### *Telmisartan*

Užívanie antagonistov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Štúdie s telmisartanom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientok, ktoré plánujú graviditu má byť antihypertenzívna liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri užívaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhávanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky. Novorodenci, ktorých matky užívali antagonistov receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### *Amlodipín*

Údaje obmedzeného množstva gravidných žien liečených amlodipínom nepreukázali, že amlodipín alebo iný antagonista kalciového receptora má poškodzujúci účinok na zdravie plodu. V každom prípade, existuje však riziko prolongovaného pôrodu.

### Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na deti nie je známy.

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitia telmisartanu počas laktácie, použitie telmisartanu/amlodipínu sa neodporúča a preferuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom v priebehu laktácie, obzvlášť pokiaľ ide o dojčenie novorodencov alebo predčasne narodených detí.

#### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje z kontrolovaných klinických štúdií s kombináciou fixnej dávky alebo s individuálnymi zložkami.

Nevykonalí sa osobitné štúdie reprodukčnej toxicity s kombináciou telmisartanu a amlodipínu. V predklinických štúdiách sa nezistil žiadny účinok telmisartanu na mužskú alebo ženskú plodnosť. Podobne sa nezistil žiadny účinok amlodipínu na mužskú a ženskú plodnosť (pozri časť 5.3).

V predklinických a *in vitro* štúdiách sa pri blokátoroch kalciového kanála pozorovali reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermie, ktoré môžu zhoršiť oplodnenie. Nebola stanovená žiadna klinická významnosť.

#### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tento liek má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení, že počas liečby môžu pociťovať nežiaduce účinky ako synkopa, ospalosť, nevoľnosť alebo závraty (pozri časť 4.8). Preto sa pri vedení auta alebo obsluhu strojov odporúča opatrnosť. Pokiaľ pacienti pociatia uvedené nežiaduce účinky, majú sa potenciálne nebezpečným činnostiam ako sú vedenie vozidiel alebo obsluha strojov vyhnúť.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn profilu bezpečnosti

Veľmi časté nežiaduce účinky zahŕňajú závraty a periférny edém. Zriedkavo sa môže objaviť závažna synkopa (menej než 1 prípad z 1 000 pacientov).

Nežiaduce reakcie, ktoré boli v minulosti hlásené pri jednej z dvoch samostatných zložiek (telmisartan alebo amlodipín), môžu byť potenciálne nežiaducimi reakciami aj u Twynsty, dokonca aj vtedy, ak sa nezistili v klinických štúdiách alebo v priebehu sledovania nasledujúceho po uvedení lieku na trh.

##### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Bezpečnosť a znášanlivosť Twynsty sa hodnotila v piatich kontrolovaných klinických štúdiách u viac ako 3 500 pacientov, pričom viac ako 2 500 z nich dostávalo telmisartan v kombinácii s amlodipínom.

Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa názvov frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Amlodipín</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>			
Menej časté		infekcia horných dýchacích ciest vrátane faryngitídy a sinusitídy, infekcia močových ciest vrátane cystidídy	
Zriedkavé	cystitída	sepsa vrátane fatálnych následkov <sup>1</sup>	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			
Menej časté		anémia	
Zriedkavé		trombocytopénia, eozinofília	
Veľmi zriedkavé			leukocytopénia, trombocytopénia
<b>Poruchy imunitného systému</b>			
Zriedkavé		hypersenzitivita, anafylaktická reakcia	
Veľmi zriedkavé			hypersenzitivita
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			
Menej časté		hyperkaliémia	
Zriedkavé		hypoglykémia (u diabetických pacientov)	
Veľmi zriedkavé			hyperglykémia
<b>Psychické poruchy</b>			
Menej časté			zmena nálady
Zriedkavé	depresia, úzkosť, nespavosť		zmätenosť
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Časté	závraty		
Menej časté	ospalosť, migréna, bolesti hlavy, parestéza		
Zriedkavé	synkopa, periférna neuropatia, hypestézia, dysgeúzia, tremor		



Veľmi zriedkavé			extrapyramídálny syndróm
<b>Poruchy oka</b>			
Menej časté			poruchy videnia
Zriedkavé		poruchy videnia	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			
Menej časté	vertigo		tinnitus
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			
Menej časté	bradykardia, palpitácie		
Zriedkavé		tachykardia	
Veľmi zriedkavé			infarkt myokardu, arytmia, ventrikulárna tachykardia, atriálna fibrilácia
<b>Poruchy ciev</b>			
Menej časté	hypotenzia, ortostatická hypotenzia, návaly horúčavy		
Veľmi zriedkavé			vaskulitída
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			
Menej časté	kašeľ	dyspnoe	dyspnoe, rinitída
Veľmi zriedkavé	intersticiálna choroba pľúc <sup>3</sup>		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>			
Menej časté	bolesť brucha, hnačka, nauzea	plynatosť	porucha činnosti čriev
Zriedkavé	vracanie, gingiválna hypertrofia, dyspepsia, sucho v ústach	žalúdočný dyskomfort	
Veľmi zriedkavé			pankreatitída, gastritída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			
Zriedkavé		abnormálna funkcia pečene, poruchy pečene <sup>2</sup>	

Veľmi zriedkavé			hepatitída, žltáčka, zvýšené koncentrácie pečeňových enzýmov (väčšinou zodpovedajú cholestáze)
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			
Menej časté	pruritus	hyperhidróza	alopécia, purpura, zmena sfarbenia kože, hyperhidróza
Zriedkavé	ekzém, erytém, vyrážka	angioedém (s fatálnymi dôsledkami), výsev z liekov, toxický kožný výsev, urtikária	
Veľmi zriedkavé			angioedém, multiformný erytém, urtikária, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, fotosenzitivita
Neznáme			toxická epidermálna nekrolýza
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>			
Menej časté	artralgia, svalové kŕče (kŕče v nohách), myalgia		
Zriedkavé	bolesť chrbta, bolesť končatín (bolesť nôh)	bolesť šliach (príznaky podobné tendinitíde)	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			
Menej časté		porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek	porucha močenia, polakiúria
Zriedkavé	noktúria		
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>			
Menej časté	erektilná dysfunkcia		gynekomastia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>			
Časté	periférny edém		
Menej časté	asténia, bolesť na hrudi, únava, edém		bolesť

Zriedkavé	nevoľnosť	ochorenie podobné chrípke	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>			
Menej časté	zvýšenie koncentrácií pečeňových enzýmov	zvýšenie koncentrácie kreatinínu v krvi	zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti
Zriedkavé	zvýšenie koncentrácie kyseliny močovej v krvi	zvýšenie koncentrácie kreatíninfosfokinázy v krvi, zníženie koncentrácie hemoglobínu	

<sup>1</sup>: táto príhoda môže byť náhodná alebo spojená s mechanizmom v súčasnosti neznámym

<sup>2</sup>: väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a porucha pečene sa vyskytli u japonských pacientov po telmisartane po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.

<sup>3</sup>: po uvedení telmisartanu na trh sa na základe skúseností nahlásili prípady intersticiálnej choroby pľúc (prevažne intersticiálnej pneumónie a eozinofilnej pneumónie)

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky

Predpokladá sa, že prejavy a príznaky predávkovania budú v súlade s prehnaným farmakologickým účinkom. Očakáva sa, že výraznejším prejavom predávkovania telmisartanom je hypotenzia a tachykardia; tiež boli hlásené bradykardia, nevoľnosť, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne obličkové zlyhávanie.

Predávkovanie amlodipínom môže vyústiť do excesívnej periférnej vazodilatácie a pravdepodobne reflexnej tachykardie. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne prolongovaná hypotenzia vyúsťujúca až do šoku s následkom smrti.

### Liečba

Pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času, ktorý uplynul od predávkovania a od závažnosti príznakov. Navrhované opatrenia zahŕňajú navodenie vracania a/alebo výplach žalúdka. Pri liečbe predávkovania oboma zložkami, telmisartanom aj amlodipínom, môže byť užitočné aj aktívne uhlie.

Často sa majú sledovať elektrolyty a kreatinín v sére. Pokiaľ sa objaví hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte so zdvihnutými končatinami a majú sa mu urýchlene doplniť tekutiny a soli. Má byť zahájená podporná liečba. Na zvrátenie účinku blokády kalciových kanálov môže byť užitočné intravenózne podanie kalcium glukonátu. Telmisartan ani amlodipín sa nedajú odstrániť hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II a blokátory kalciového kanála; ATC kód: C09DB04.

Twynsta kombinuje dve antihypertenzívne zložky s komplementárnym mechanizmom kontroly krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: antagonistu receptorov angiotenzínu II, telmisartan a dihydropyridínový blokátor kalciových kanálov, amlodipín. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižujúci krvný tlak vo väčšej miere ako každá zložka zvlášť.

Twynsta raz denne spôsobuje efektívne a konzistentné zníženie krvného tlaku počas 24 hodinového terapeutického dávkovacieho intervalu.

### Telmisartan

Telmisartan je perorálne aktívny a špecifický antagonist receptoru angiotenzínu II (typ AT<sub>1</sub>). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptoru AT<sub>1</sub>, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nejaví žiadnu parciálnu agonistickú účinnosť na AT<sub>1</sub> receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT<sub>1</sub> receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT<sub>2</sub> a iné menej charakterizované AT receptory. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý taktiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva, že sa zosilnia bradykinínom sprostredkované nežiaduce reakcie.

U ľudí, 80 mg dávka telmisartanu takmer úplne inhibuje angiotenzínom II vyvolané zvýšenie krvného tlaku. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzívna aktivita postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálne zníženie krvného tlaku sa zvyčajne dosiahne za 4 až 8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby.

Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú pomery najnižšej a najvyššej koncentrácie, ktoré sú trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach. Je zrejmý vzťah dávky k času návratu na základnú úroveň systolického krvného tlaku. Z tohto hľadiska sú údaje týkajúce sa diastolického krvného tlaku rozporné.

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje tak systolický, ako aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Diuretický a natriuretický účinok prínosu lieku k jeho hypotenznému pôsobeniu sa ešte len bude určovať. Antihypertenzný účinok telmisartanu je porovnateľný s účinkom predstaviteľov iných tried antihypertenzív (demonštrovala sa v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lisinoprilom).

Po prerušení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu rebound hypertenzie.

Výskyt suchého kašľa bol významne nižší u pacientov liečených telmisartanom ako u tých, ktorí užívali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúšaniach priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzívne liečby.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov.

Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou. Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

### Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov srdca a ciev. Mechanizmom antihypertenzívneho účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev vedúci k zníženiu periférnej cievnej rezistencie a tým aj k zníženiu krvného tlaku. Experimentálne dáta dokazujú, že amlodipín sa viaže na oba dihydropyridínový aj non-dihydropyridínový receptor. Amlodipín je relatívne selektívny k cievam s väčším účinkom na vaskulárne hladké svalové bunky ako na svalové bunky srdca.

U pacientov s hypertenziou zabezpečí jedna dávka denne klinicky signifikantné zníženie krvného tlaku v ležiacej aj vzpriamenej polohe počas 24 hodinového intervalu. Vďaka pomalému nástupu účinku sa pri podávaní amlodipínu nevyskytuje akútna hypotenzia.

U pacientov s hypertenziou s normálnymi obličkovými funkciami mali terapeutické dávky amlodipínu za následok zníženie obličkovej vaskulárnej rezistencie, zvýšenie glomerulárnej filtrácie a efektívny obličkový plazmatický prietok bez zmien filtračnej frakcie alebo proteinúrie.

Amlodipín nebol spojený so žiadnymi metabolickými nežiaducimi účinkami alebo zmenami v hladine plazmatických lipidov a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

### Použitie u pacientov so srdcovým zlyhávaním

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie s využitím záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA II-IV preukázali, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

Výsledky placebom kontrolovanej štúdie (PRAISE), v ktorej boli sledovaní pacienti so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA III-IV užívajúci digoxín, diuretiká a ACE inhibítory ukázali, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhávaním.

V následne vykonanej dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním NYHA III a IV bez klinických príznakov objektívneho nálezu svedčiaceho pre ischemickú chorobu, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov, digitálistu a diuretík, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej amlodipínovej skupine populácie bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému napriek nesignifikantnému rozdielu v incidencii zhoršenia srdcového zlyhávania v porovnaní s placebom.

### Telmisartan/Amlodipín

V 8-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej placebom kontrolovanej faktoriálnej štúdií s paralelnými skupinami u 1461 pacientov s ľahkou až závažnou hypertenziou (to znamená diastolický tlak v sede  $\geq 95$  a  $< 119$  mmHg) liečba s každou kombináciou dávky Twynsty viedla k signifikantne väčšej redukcii diastolického aj systolického krvného tlaku a viac pacientov dosiahlo kontrolu krvného tlaku v porovnaní s príslušnou monoterapiou.

Twynsta vykázala redukcii systolického/diastolického krvného tlaku v závislosti na dávke v rámci terapeutického dávkovacieho rozmedzia -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). Redukcia diastolického krvného tlaku  $< 90$  mmHg sa dosiahla u 71,6 %; 74,8 %; 82,1 %; 85,3 % pacientov. Hodnoty sú prispôbené východiskovým hodnotám a krajine.

Väčšina antihypertenzívneho účinku sa dosiahla do 2 týždňov od začiatku liečby. Podskupina 1050 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou (DTK  $\geq 100$  mmHg) 32,7-51,8 % reagovala dostatočne na monoterapiu buď telmisartanom alebo amlodipínom. Pozorované priemerné zmeny v systolickom/diastolickom krvnom tlaku s kombinovanou liečbou obsahujúcou amlodipín 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg s 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg s 80 mg/5 mg) boli porovnateľné alebo vyššie ako hodnoty pozorované pri amlodipíne 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a sú spojené so signifikantne nižšími hodnotami výskytu edémov (1,4 % so 40/5 mg; 0,5 % s 80/5 mg; 17,6 % s amlodipínom 10 mg).

Automatické ambulantly monitorovanie krvného tlaku (ABPM) vykonané v podskupine 562 pacientov potvrdilo výsledky redukcii systolického a diastolického krvného tlaku počas celého 24 hodinového dávkovacieho intervalu.

V ďalšej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, aktívne kontrolovanej, štúdií s paralelnou skupinou, s celkovým počtom 1097 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní amlodipínom 5 mg a dostali Twynstu (40 mg/5 mg alebo 80 mg/5 mg) alebo samotný amlodipín (5 mg or 10 mg). Po 8 týždňovej liečbe, každá z kombinácií bola štatisticky signifikantne účinnejšia ako obe monoterapie amlodipínu v redukcii systolického a diastolického krvného tlaku (-13,6/-9,4 mmHg; -1,0/-10,6 mmHg s 40 mg/5 mg; 80 mg/5 mg verus -6,2/-5,7 mmHg; -11,1/-8,0 mmHg s amlodipínom 5 mg a 10 mg) a dosiahla sa lepšia kontrola diastolického krvného tlaku v porovnaní s respektívnymi monoterapiami (56,7 %; 63,8 % s 40mg/5mg a 80mg/5mg verus 42 %; 56,7 % s amlodipínom 5 mg a 10 mg). Výskyt edémov sa signifikantne znížil s 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg v porovnaní s amlodipínom 10 mg (4,4 % verus 24,9 %).

V inej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, aktívne kontrolovanej, štúdií s paralelnými skupinami, s celkovým počtom 947 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou, ktorí boli neadekvátne kontrolovaní amlodipínom 10 mg a dostali Twynstu (40 mg/10 mg alebo 80 mg/10 mg) alebo samotný amlodipín (10 mg). Po 8 týždňoch liečby, každá kombinácia liečby bola štatisticky signifikantne lepšia ako monoterapia s amlodipínom v redukcii diastolického a systolického krvného tlaku (-11,1/-9,2 mmHg; -11,3/-9,3 mmHg s 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verus -7,4/-6,5 mmHg s amlodipínom 10 mg) a dosiahla sa lepšia kontrola diastolického krvného tlaku v porovnaní s monoterapiou (63,7 %; 66,5 % s 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verus 51,1 % s amlodipínom 10 mg).

V dvoch korešpondujúcich otvorených dlhodobých štúdiách so sledovaním pacientov trvajúcich ďalších 6 mesiacov sa počas celej štúdie zachoval účinok Twynsty. Navyše sa ukázalo, že niektorí pacienti, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní Twynstou 40 mg/10 mg, mali dodatočné zníženie krvného tlaku pri zvýšenej titrácii Twynsty na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežiaducich účinkov pri Twynste bol v programe klinických štúdií nízky, iba 12,7 % liečených pacientov malo skúsenosti s nežiaducimi účinkami. Veľmi časté nežiaduce účinky boli periférny edém a závrat, pozri tiež časť 4.8. Hlásené nežiaduce účinky boli v súlade

s predpokladanými nežiaducimi účinkami na základe bezpečnostných profilov zložiek telmisartanu a amlodipínu. Nezaznamenali sa nové alebo viac závažné nežiaduce účinky. Prípady týkajúce sa výskytu edému (periferálny edém, generalizovaný edém a edém) boli trvalo nižšie u pacientov, ktorí dostávali Twynstu v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali amlodipín 10 mg. Vo faktoriálnom dizajne štúdie boli hodnoty edému s Twynstou 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg 1,3 %; s Twynstou 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg 8,8 % a s amlodipínom 10 mg 18,4 %. U pacientov nekontrolovaných amlodipínom 5 mg boli hodnoty edému 4,4 % pri 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pri amlodipín 10 mg.

Antihypertenzný účinok Twynsty bol podobný nezávisle od veku a pohlavia a bol podobný aj u pacientov s diabetom a bez neho.

Twynsta sa nesledovala v žiadnej inej patientskej populácii okrem tej s hypertenziou. Telmisartan sa sledoval vo veľkej záverečnej štúdií na 25 620 pacientoch s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (ONTARGET). Amlodipín sa sledoval u pacientov s chronickou stabilnou anginou pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky potvrdeným ochorením koronárnych ciev.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Twynstou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Farmakokinetika fixnej kombinácie

Rozsah a miera absorpcie Twynsty sú ekvivalentné biologickej dostupnosti telmisartanu a amlodipínu, keď sú podávané ako individuálne tablety.

#### Absorpcia

Telmisartan sa absorbuje rýchlo, hoci sa absorbované množstvo líši. Priemerná absolútna biologická dostupnosť telmisartanu je okolo 50 %. Keď sa telmisartan užíva s jedlom, redukcia plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času ( $AUC_{0-\infty}$ ) telmisartanu sa mení od približne 6 % (40 mg dávka) do približne 19 % (160 mg dávka). Do 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné.

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a vrcholové hladiny v krvi sa dosiahnu za 6-12 hodín po užití dávky. Zistila sa absolútna biologická dostupnosť v rozpätí 64 a 80 %. Vstrebávanie amlodipínu nie je ovplyvnené príjmom potravy.

#### Distribúcia

Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (>99,5 %), hlavne na albumíny a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zjavný distribučný objem ( $V_{dss}$ ) pri priemernom rovnovážnom stave je približne 500 l.

Distribučný objem amlodipínu je približne 21 l/kg. *In vitro* štúdie ukázali, že u pacientov s hypertenziou je približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu viazaného na plazmatické bielkoviny.

#### Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na glukuronid základnej zlúčeniny. Konjugát nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu.

Amlodipín je extenzívne (priemerne 90 %) metabolizovaný pečeňou na inaktívne metabolity.

#### Eliminácia

Telmisartan je charakterizovaný farmakokinetikou biexponenciálneho rozkladu s terminálnym polčasom eliminácie >20 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) a v menšej miere plocha

pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšuje s dávkou disproportčne. Nie je dôkaz klinicky významnej akumulácie telmisartanu, ak sa užíva v odporúčanej dávke. Plazmatické koncentrácie boli vyššie u žien ako u mužov bez významného vplyvu na účinnosť.

Po perorálnom (a intravenóznom) podaní sa telmisartan takmer výlučne vylučuje stolicou prevažne ako nezmenená zlúčenina. Kumulatívne vylučovanie močom je <1 % dávky. Celkový plazmatický klírens ( $Cl_{tot}$ ) je vysoký (približne 1 000 ml/min) v porovnaní s prietokom krvi v pečeni (okolo 1 500 ml/min).

Eliminácia amlodipínu z plazmy je dvojfázová s terminálnym eliminačným polčasom približne 30 až 50 hodín pri dávkovaní raz denne. Stabilné plazmatické hladiny sa dosiahnu po 7-8 dňoch pravidelného užívania. Desiat percent originálneho amlodipínu a 60 % jeho metabolitov sa vylučuje do moču.

#### Linearita/nelinearita:

Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčinilo zníženie terapeutickej účinnosti. Medzi dávkami a plazmatickými hladinami nie je lineárny vzťah.  $C_{max}$  a v menšej miere AUC sa pri dávkach nad 40 mg zvyšujú disproportčne.

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

#### Pediatrická populácia (do 18 rokov)

Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické dáta u detí a dospievajúcich.

#### Pohlavie

Pozorovali sa rozdiely v plazmatických koncentráciách telmisartanu medzi pohlaviami, s  $C_{max}$  a AUC boli približne 3- a 2-násobne vyššie u žien v porovnaní s mužmi.

#### Starší pacienti

U mladých a starších pacientov sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Čas na dosiahnutie vrcholových plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších aj mladších pacientov. U starších pacientov má klírens amlodipínu tendenciu klesať, čo má za následok zväčšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobné plazmatické koncentrácie telmisartanu. Avšak u pacientov s renálnou insuficienciou, ktorí sa podrobujú dialýze, sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan má u pacientov s renálnou insuficienciou pevnú väzbu na proteíny plazmy a nemôže sa odstrániť dialýzou. Polčas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nemení. Farmakokinetika amlodipínu nie je významne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek.

#### Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti až do takmer 100 %. Polčas vylučovania telmisartanu sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení. Pacienti s pečňovou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC o približne 40-60 %.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Keďže neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipínu si navzájom neodporujú, nepredpokladá sa zhoršenie toxicity ani u ich kombinácie. Toto sa potvrdilo v subchronickej (13 týždňov) toxikologickej štúdií na potkanoch, u ktorých sa testovali hladiny dávok, 3,2/0,8; 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipínu.



Dostupné predklinické údaje pre zložky tejto fixnej kombinácie sú uvedené nižšie.

### Telmisartan

V predklinických štúdiách bezpečnosti s normotenznými zvieratami dávky porovnateľné s klinickým terapeutickým rozsahom vyvolávali zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), ako aj zvýšenie sérového draslíka. U psov bola pozorovaná dilatácia obličkových kanálikov a atrofia. U potkanov a psov sa tiež zaznamenalo poškodenie žalúdočnej sliznice (erózia, vredy alebo zápal). Týmto farmakologicky sprostredkovaným nežiaducim účinkom, známym z predklinických štúdií s obidvoma inhibítormi ACE a antagonistami receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnou náhradou soli. U oboch druhov sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ako aj skupinový účinok inhibítorov ACE a iných antagonistov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam. Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú mierny vplyv na postnatálny vývoj plodu ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

Nedokázala sa mutagenita a významná klastogénna aktivita v štúdiách *in vitro* ani karcinogenita u potkanov a myši.

### Amlodipín

Predklinické dáta na základe konvenčných štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity opakovaných dávok, genotoxicity ani kancerogénneho potenciálu neodhalili špeciálne riziko pre ľudí.

V reprodukčných štúdiách na potkanoch došlo pri vyšších dávkach k prolongovanému a komplikovanému pôrodu, postihnutiu plodu a skrátenému prežívaniu mláďat. Účinok na fertilitu potkanov liečených perorálnym amlodipínummaleinátom nebol pozorovaný (samce počas 64 dní a samice počas 14 dní pred párením) v dávkach do 10 mg amlodipínu/kg/deň (asi 10 násobná maximálna odporučená klinická dávka 10 mg/deň po prepočítaní na mg/m<sup>2</sup> povrchu).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Koloidný oxid kremičitý bezvodý  
Briliantová modrá FCF (E 133)  
Čierny oxid železitý (E172)  
Žltý oxid železitý (E172)  
Magnéziumstearát  
Kukuričný škrob  
Meglumín  
Mikrokryštalická celulóza  
Povidon K25  
Predželatinovaný škrob pripravený z kukuričného škrobu  
Hydroxid sodný  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.  
Tablety vyberte z blistra bezprostredne pred užitím lieku.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hliník/hliník blistre (PA/Al/PVC/Al) v škatuľke obsahujúcej 14, 28, 56, 98 tabliet alebo hliník/hliník perforované dávkovacie blistre (PA/Al/PVC/Al) v škatuľke obsahujúcej 30 x 1, 90 x 1 tableta a multibalenie obsahujúce 360 (4 balenia po 90 x 1) tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 7. október 2010  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. august 2015

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Twynsta 80 mg/10 mg tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

### Pomocná látka so známym účinkom:

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Modro-biele dvojvrstvé tablety oválneho tvaru s vyrytým kódom lieku A4 na jednej strane a logom spoločnosti na bielej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých:

#### Pridaná liečba

Twynsta 80 mg/10 mg je indikovaná u dospelých, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný Twynstou 40 mg/10 mg alebo Twynstou 80 mg/5 mg.

#### Výmena liečby

Dospelí pacienti užívajúci telmisartan a amlodipín v separátnych tabletách môžu namiesto toho užívať Twynstu s obsahom rovnakých dávok jednotlivých zložiek.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka tohto lieku je jedna tableta denne.

Maximálna odporúčaná dávka je jedna tableta 80 mg telmisartanu/10 mg amlodipínu denne. Tento liek je indikovaný na dlhodobú liečbu.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, keďže sa biologická dostupnosť môže u niektorých pacientov zvýšiť a môže mať za následok zvýšený hypotenzný účinok (pozri časť 4.5).

#### Pridaná liečba

Twynsta 80 mg/10 mg tablety sa môžu podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný Twynstou 40 mg/10 mg alebo Twynstou 80 mg/5 mg.

Pred prechodom na fixnú kombináciu sa odporúča individuálne stanovenie dávok liečiv (t.j. amlodipínu a telmisartanu). Keď je to klinicky vhodné, môže sa zväžiť priama zmena z monoterapie na fixnú kombináciu.

Pacienti liečení s 10 mg amlodipínu, u ktorých sa vyskytli niektoré z nežiaducich účinkov podmienených dávkou, ako je edém, môžu byť prestavení na Twynstu 40 mg/5 mg raz denne, čím sa zníži dávka amlodipínu bez zníženia celkovej očakávanej antihypertenzívnej odpovede.

#### Výmena liečby

Pacienti užívajúci tablety telmisartanu a amlodipínu jednotlivo, môžu namiesto toho užívať tablety Twynsty obsahujúce rovnaké dávky jednotlivých zložiek v jednej tablete raz denne.

#### Starší pacienti (> 65 rokov)

Nie je potrebná úprava dávkovania u starších pacientov. U veľmi starých pacientov je dostupných veľmi málo informácií.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s hemodialýzou sú k dispozícii obmedzené skúsenosti. Pri používaní telmisartanu/amlodipínu u takýchto pacientov sa odporúča zvýšená opatrnosť pretože amlodipín ani telmisartan nie sú dialyzovateľné (pozri tiež časť 4.4).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

#### Porucha funkcie pečene

Twynsta je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Twynsta podávať s opatrnosťou. Dávkovanie telmisartanu nemá prekročiť 40 mg raz denne (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť telmisartanu/amlodipínu u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Twynsta sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Twynsta sa odporúča podávať s malým množstvom tekutiny.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Obštrukčné poruchy žlčových ciest a ťažká porucha funkcie pečene
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku)
- Obštrukcia prietoku z ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa)
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu

Súbežné používanie telmisartanu/amlodipínu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.5 a 5.1).

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II sa nemajú podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientok, ktoré plánujú graviditu má byť antihypertenzívna liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri užívaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

### Porucha funkcie pečene

Telmisartan je prevažne eliminovaný žlčou. U pacientov s obštrukčnými žlčovými poruchami alebo pečevnou nedostatočnosťou sa môže očakávať znížený hepatálny klírens. Navyše ako u všetkých kalciových antagonistov, počas amlodipínu je predĺžený u pacientov s poškodením funkcie pečene a odporúčané dávky nie sú stanovené. Telmisartan/amlodipín sa má u týchto pacientov podávať opatrne.

### Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi pôsobiacimi na systém renín-angiotenzín-aldosterón, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a obličkovej nedostatočnosti (RAAS).

### Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Ak sa telmisartan/amlodipín užíva u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie hladín sérového draslíka a kreatinínu. Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním telmisartanu/amlodipínu pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Telmisartan ani amlodipín nie sú dialyzovateľné.

### Intravaskulárna hypovolémia

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka napr. následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením solí, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke, môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy sa pred podávaním telmisartanu majú upraviť. Pokiaľ sa hypotenzia objaví počas liečby telmisartanom/amlodipínom, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte a ak je to potrebné, má sa mu podať intravenózna infúzia fyziologického roztoku. V liečbe možno pokračovať po stabilizovaní krvného tlaku.

### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

### Iné stavy so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhávaním srdca alebo existujúcou chorobou obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhávaním obličiek (pozri časť 4.8).

### Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie telmisartanu sa preto neodporúča.

### Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách osobitná pozornosť je potrebná u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu.

### Nestabilná angína pectoris, akútny infarkt myokardu

Neexistujú dáta podporujúce užívanie telmisartanu/amlodipínu u nestabilnej angíny pectoris a počas alebo do jedného mesiaca po infarkte myokardu.

### Srdcové zlyhávanie

V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdií (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním NYHA III a IV nie ischemickej etiológie, sa amlodipín v porovnaní s placebom spájal so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému napriek nesignifikantnému rozdielu vo výskyte zhoršeného srdcového zlyhávania (pozri časť 5.1).

### Diabetickí pacienti liečení inzulínom alebo antidiabetikami

U týchto pacientov sa môže pri liečbe telmisartanom objaviť hypoglykémia. Preto sa má u týchto pacientov zväziť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované.

### Hyperkaliémia

Užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, môže spôsobiť hyperkaliémiu. Hyperkaliémia môže byť smrteľná u starších pacientov, u pacientov s renálnou insuficienciou, u diabetikov, u pacientov liečených súčasne inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s pridruženými ochoreniami.

Pred zvážením súbežného použitia liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém sa má zhodnotiť pomer prínosu a rizika.

Najdôležitejšie rizikové faktory pre vznik hyperkaliémie, ktoré treba zväziť sú:

- Diabetes mellitus, porucha funkcie obličiek, vek (>70 rokov).
- Kombinácia s jedným alebo viacerými liekmi, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón a/alebo s náhradami draslíka. Lieky alebo terapeutické skupiny liekov, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu sú: náhrady solí s obsahom draslíka, draslík-šetriace diuretiká, ACE inhibítory, antagonisti receptora angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (NSA, vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim.
- Pridružené udalosti, hlavne dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, zhoršovanie obličkových funkcií, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekčné ochorenie), odumieranie buniek (napr. akútna ischemia končatín, rabdomyolýza, rozsiahla trauma).

Hladina draslíka v sére má byť u týchto pacientov intenzívne sledovaná (pozri časť 4.5).

### Sorbitol

Tento liek obsahuje 337,28 mg sorbitolu v každej tablete.

Sorbitol je zdrojom fruktózy. Twynstu sa neodporúča používať u pacientov s dedičnou neznášanlivosťou fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance).

### Iné

Ako pri inom antihypertenzívnom lieku, nadmerná redukcia krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením môže viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej príhode.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

V klinických štúdiách neboli pozorované žiadne interakcie medzi dvomi zložkami tejto fixnej kombinácie.

### Interakcie spoločné pre kombináciu

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom.

### Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

#### *Iné antihypertenzívne lieky*

Antihypertenzný účinok telmisartanu/amlodipínu sa môže zvýšiť súčasným užívaním iných antihypertenzív.

#### *Lieky s potenciálom zníženia krvného tlaku*

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá predpokladať, že môžu potenciovat' hypotenzné účinky všetkých antihypertenzív vrátane tohto lieku, napr. baklofén, amifostín, neuroleptiká alebo antidepresíva. Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zvýšená alkoholom.

#### *Kortikosteroidy (systémové podanie)*

Zníženie antihypertenzného účinku.

### Interakcie súvisiace s telmisartanom

#### Súčasné užívanie, ktoré sa neodporúča

#### *Draslík šetriace diuretiká alebo náhrady draslíka*

Antagonisty receptora angiotenzínu II, ako telmisartan, zmierňujú straty draslíka spôsobené diuretikami. Draslík šetriace diuretiká, napr. spirolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid, náhrady draslíka alebo náhrady solí s obsahom draslíka môžu viesť k významnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súčasne použitie týchto liečiv indikované pri dokázanej hypokaliémii, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa pravidelne monitorovať sérové hladiny draslíka.

#### *Lítium*

Počas súčasného podávania lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a s antagonistami receptora angiotenzínu II, vrátane telmisartanu, boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a toxicita. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladín lítia v sére.

#### *Iné antihypertenzívne látky ovplyvňujúce systém renín-angiotenzín-aldosterón(RAAS)*

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

#### Súčasné užívanie vyžadujúce zvýšenú pozornosť

#### *Nesteroidné protizápalové lieky*

NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť antihypertenzný účinok antagonistov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaný pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súčasné podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II a liekov, ktoré inhibujú cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhávania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. A preto, táto kombinácia sa má podávať veľmi opatrne, obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zvýšiť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súčasnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

### *Ramipril*

V jednej štúdií súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu viedlo k 2,5-násobnému zvýšeniu  $AUC_{0-24}$  a  $C_{max}$  ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

*Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy*

### *Digoxín*

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozoroval sa medián zvýšenia maximálnej plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri nasadzovaní, úprave a vysadzovaní telmisartanu monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali hladiny v terapeutickom rozsahu.

### Interakcie súvisiace s amlodipínom

#### *Súčasné užívanie vyžadujúce opatrnosť*

##### *CYP3A4 inhibítory*

Pri súčasnom použití s CYP3A4 inhibítorom erytromycínom u mladých pacientov a prípadne diltiazemom u starších pacientov, sa plazmatická koncentrácia amlodipínu zvýšila o 22 % a prípadne o 50 %. V každom prípade je klinická závažnosť tohto zistenia nejasná. Nedá sa presne určiť či silné inhibítory CYP3A4 (t.j. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie amlodipínu vo väčšom rozsahu ako diltiazem. Amlodipín sa má používať so zvýšenou opatrnosťou spolu s CYP3A4 inhibítormi. V každom prípade, neboli nahlásené žiadne nežiaduce udalosti, ktoré by sa vzťahovali na túto interakciu.

##### *CYP3A4 induktory*

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zväžiť úpravu dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

##### *Grapefruit a grapefruitová šťava*

Súbežné podanie 240 ml grapefruitovej šťavy s jednou perorálnou dávkou 10 mg amlodipínu 20 zdravým dobrovoľníkom nepreukázalo významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti amlodipínu. Súbežné užívanie amlodipínu a grapefruitu alebo grapefruitovej šťavy sa u pacientov naďalej neodporúča, keďže biodostupnosť amlodipínu sa môže u niektorých z nich zvýšiť a môže mať za následok zvýšený hypotenzný účinok.

*Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy*

##### *Takrolimus*

Existuje riziko zvýšených koncentrácií takrolimu v krvi, ak sa súbežne podáva s amlodipínom, ale farmakokinetický mechanizmus tejto interakcie nie je úplne objasnený. Aby sa predišlo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu pacientom liečeným takrolimom si vyžaduje sledovanie krvných koncentrácií takrolimu a úpravu dávky takrolimu, ak je to vhodné.

##### *Cyklosporín*

Neuskutočnili sa žiadne štúdie liekových interakcií s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo u inej populácie s výnimkou pacientov s transplantovanou obličkou, u ktorých sa zistili premenlivé zvýšenia najnižšej koncentrácie (priemer 0% - 40%) cyklosporínu. Je potrebné vziať do úvahy sledovanie koncentrácií cyklosporínu u pacientov s transplantovanou obličkou, ktorí užívajú amlodipín, a podľa potreby sa má znížiť dávka cyklosporínu.



### *Simvastatín*

Súbežné podávanie viacnásobných dávok amlodipínu so simvastatínom 80 mg malo za následok zvýšenie expozície simvastatínu až na 77 % v porovnaní so samotne podávaným simvastatínom. Preto má byť dávka simvastatínu u pacientov užívajúcich amlodipín obmedzená na 20 mg denne.

### *Iné*

Amlodipín sa bezpečne podával s liekmi ako sú digoxín, warfarín, atorvastatín, sildenafil, antacidá (hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý, simetikón), cimetidín, antibiotiká a perorálne antidiabetiká. Keď sa amlodipín a sildenafil použili v kombinácii, každé liečivo nezávisle malo efekt znižovania krvného tlaku.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o používaní telmisartanu/amlodipínu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity s telmisartanom/amlodipínom sa na zvieratách neuskutočnili.

### *Telmisartan*

Užívanie antagonistov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Štúdie s telmisartanom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientok, ktoré plánujú graviditu má byť antihypertenzívna liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri užívaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhávanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Novorodenci, ktorých matky užívali antagonistov receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

### *Amlodipín*

Údaje obmedzeného množstva gravidných žien liečených amlodipínom nepreukázali, že amlodipín alebo iný antagonista kalciového receptora má poškodzujúci účinok na zdravie plodu. V každom prípade, existuje však riziko prolongovaného pôrodu.

### Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na deti nie je známy.

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitia telmisartanu počas laktácie, použitie telmisartanu/amlodipínu sa neodporúča a preferuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným

bezpečnostným profilom v priebehu laktácie, obzvlášť pokiaľ ide o dojčenie novorodencov alebo predčasne narodených detí.

#### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje z kontrolovaných klinických štúdií s kombináciou fixnej dávky alebo s individuálnymi zložkami.

Nevykonal sa osobitné štúdie reprodukčnej toxicity s kombináciou telmisartanu a amlodipínu. V predklinických štúdiách sa nezistil žiadny účinok telmisartanu na mužskú alebo ženskú plodnosť. Podobne sa nezistil žiadny účinok amlodopínu na mužskú a ženskú plodnosť (pozri časť 5.3).

V predklinických a *in vitro* štúdiách sa pri blokátoroch kalciového kanála pozorovali reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermie, ktoré môžu zhoršiť oplodnenie. Nebola stanovená žiadna klinická významnosť.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tento liek má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení, že počas liečby môžu pociťovať nežiaduce účinky ako synkopa, ospalosť, nevoľnosť alebo závraty (pozri časť 4.8). Preto sa pri vedení auta alebo obsluhu strojov odporúča opatrnosť. Pokiaľ pacienti pocítia uvedené nežiaduce účinky, majú sa potenciálne nebezpečným činnostiam ako sú vedenie vozidiel alebo obsluha strojov vyhnúť.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn profilu bezpečnosti

Veľmi časté nežiaduce účinky zahŕňajú závraty a periférny edém. Zriedkavo sa môže objaviť závažná synkopa (menej než 1 prípad z 1 000 pacientov).

Nežiaduce reakcie, ktoré boli v minulosti nahlásené pri jednej z dvoch samostatných zložiek (telmisartan alebo amlodipín), môžu byť potenciálne nežiaducimi reakciami aj u Twynsty, dokonca aj ak sa nezistili v klinických štúdiách alebo v priebehu sledovania nasledujúceho po uvedení lieku na trh.

#### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Bezpečnosť a znášateľnosť Twynsty sa hodnotila v piatich kontrolovaných klinických štúdiách u viac ako 3 500 pacientov, pričom viac ako 2 500 z nich dostávalo telmisartan v kombinácii s amlodipínom.

Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa názvov frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Twynsta</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Amlodipín</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>			
Menej časté		infekcia horných dýchacích ciest vrátane faryngitídy a sinusitídy, infekcia močových ciest vrátane cystidídy	
Zriedkavé	cystitída	sepsa vrátane fatálnych následkov <sup>1</sup>	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			
Menej časté		anémia	
Zriedkavé		trombocytopénia, eozinofília	
Veľmi zriedkavé			leukocytopénia, trombocytopénia
<b>Poruchy imunitného systému</b>			
Zriedkavé		hypersenzitivita, anafylaktická reakcia	
Veľmi zriedkavé			hypersenzitivita
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			
Menej časté		hyperkaliémia	
Zriedkavé		hypoglykémia (u diabetických pacientov)	
Veľmi zriedkavé			hyperglykémia
<b>Psychické poruchy</b>			
Menej časté			zmena nálady
Zriedkavé	depresia, úzkosť, nespavosť		zmätenosť
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Časté	závraty		
Menej časté	ospalosť, migréna, bolesť hlavy, parestéza		
Zriedkavé	synkopa, periférna neuropatia, hypestézia, dysgeúzia, tremor		

Veľmi zriedkavé			extrapyramidový syndróm
<b>Poruchy oka</b>			
Menej časté			poruchy videnia
Zriedkavé		poruchy videnia	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			
Menej časté	vertigo		tinnitus
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			
Menej časté	bradykardia, palpitácie		
Zriedkavé		tachykardia	
Veľmi zriedkavé			infarkt myokardu, arytmia, ventrikulárna tachykardia, atriálna fibrilácia
<b>Poruchy ciev</b>			
Menej časté	hypotenzia, ortostatická hypotenzia, návaly horúčavy		
Veľmi zriedkavé			vaskulitída
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			
Menej časté	kašeľ	dyspnoe	dyspnoe, rinitída
Veľmi zriedkavé	intersticiálna choroba pľúc <sup>3</sup>		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>			
Menej časté	bolesť brucha, hnačka, nauzea	plynatosť	porucha činnosti čriev
Zriedkavé	vracanie, gingiválna hypertrofia, dyspepsia, sucho v ústach	žalúdočný dyskomfort	
Veľmi zriedkavé			pankreatitída, gastritída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			
Zriedkavé		abnormálna funkcia pečene, poruchy pečene <sup>2</sup>	

Veľmi zriedkavé			hepatitída, žltáčka, zvýšené koncentrácie pečenej enzýmov (väčšinou zodpovedajú cholestáze)
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			
Menej časté	pruritus	hyperhidróza	alopécia, purpura, zmena sfarbenia kože, hyperhidróza
Zriedkavé	ekzém, erytém, vyrážka	angioedém (s fatálnymi dôsledkami), výsev z liekov, toxický kožný výsev, urtikária	
Veľmi zriedkavé			angioedém, multiformný erytém, urtikária, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, fotosenzitivita
Neznáme			toxická epidermálna nekrolýza
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>			
Menej časté	artralgia, svalové kŕče (kŕče v nohách), myalgia		
Zriedkavé	bolesť chrbta, bolesť končatín (bolesť nôh)	bolesť šliach (príznaky podobné tendinitíde)	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			
Menej časté		porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek	porucha močenia, polakizúria
Zriedkavé	noktúria		
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>			
Menej časté	erektilná dysfunkcia		gynekomastia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>			
Časté	periférny edém		
Menej časté	asténia, bolesť na hrudi, únava, edém		bolesť

Zriedkavé	nevoľnosť	ochorenie podobné chrípke	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>			
Menej časté	zvýšenie koncentrácií pečeňových enzýmov	zvýšenie koncentrácie kreatinínu v krvi	zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti
Zriedkavé	zvýšenie koncentrácie kyseliny močovej v krvi	zvýšenie koncentrácie kreatíninfosfokinázy v krvi, zníženie koncentrácie hemoglobínu	

<sup>1</sup>: táto príhoda môže byť náhodná alebo spojená s mechanizmom v súčasnosti neznámym

<sup>2</sup>: väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a porucha pečene sa vyskytli u japonských pacientov po telmisartane po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.

<sup>3</sup>: po uvedení telmisartanu na trh sa na základe skúseností nahlásili prípady intersticiálnej choroby pľúc (prevažne intersticiálnej pneumónie a eozinofilnej pneumónie)

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky

Predpokladá sa, že prejavy a príznaky predávkovania budú v súlade s prehnaným farmakologickým účinkom. Očakáva sa, že výraznejším prejavom predávkovania telmisartanom je hypotenzia a tachykardia; tiež boli hlásené bradykardia, nevoľnosť, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne obličkové zlyhávanie.

Predávkovanie amlodipínom môže vyústiť do excesívnej periférnej vazodilatácie a pravdepodobne reflexnej tachykardie. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne prolongovaná hypotenzia vyúsťujúca až do šoku s následkom smrti.

### Liečba

Pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času, ktorý uplynul od predávkovania a od závažnosti príznakov. Navrhované opatrenia zahŕňajú navodenie vracania a/alebo výplach žalúdka. Pri liečbe predávkovania oboma zložkami, telmisartanom aj amlodipínom, môže byť užitočné aj aktívne uhlie.

Často sa majú sledovať elektrolyty a kreatinín v sére. Pokiaľ sa objaví hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte so zdvihnutými končatinami a majú sa mu urýchlene doplniť tekutiny a soli. Má byť zahájená podporná liečba. Na zvrátenie účinku blokády kalciových kanálov môže byť užitočné intravenózne podanie kalcium glukonátu. Telmisartan ani amlodipín sa nedajú odstrániť hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II a blokátory kalciového kanála; ATC kód: C09DB04.

Twynsta kombinuje dve antihypertenzívne zložky s komplementárnym mechanizmom kontroly krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: antagonistu receptorov angiotenzínu II, telmisartan a dihydropyridínový blokátor kalciových kanálov, amlodipín.

Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižujúci krvný tlak vo väčšej miere ako každá zložka zvlášť.

Twynsta raz denne spôsobuje efektívne a konzistentné zníženie krvného tlaku počas 24 hodinového terapeutického dávkovacieho intervalu.

### Telmisartan

Telmisartan je perorálne aktívny a špecifický antagonist receptoru angiotenzínu II (typ AT<sub>1</sub>). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptoru AT<sub>1</sub>, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nejaví žiadnu parciálnu agonistickú účinnosť na AT<sub>1</sub> receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT<sub>1</sub> receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT<sub>2</sub> a iné menej charakterizované AT receptory. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý taktiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva, že sa zosilnia bradykinínom sprostredkované nežiaduce reakcie.

U ľudí, 80 mg dávka telmisartanu takmer úplne inhibuje angiotenzínom II vyvolané zvýšenie krvného tlaku. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná aktivita postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálne zníženie krvného tlaku sa zvyčajne dosiahne za 4 až 8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby.

Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú pomery najnižšej a najvyššej koncentrácie, ktoré sú trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach. Je zrejmý vzťah dávky k času návratu na základnú úroveň systolického krvného tlaku. Z tohto hľadiska sú údaje týkajúce sa diastolického krvného tlaku rozporné.

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje tak systolický, ako aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Diuretický a natriuretický účinok prínosu lieku k jeho hypotenznému pôsobeniu sa ešte len bude určovať. Antihypertenzný účinok telmisartanu je porovnateľný s účinkom predstaviteľov iných tried antihypertenzív (demonštrovala sa v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lisinoprilom).

Po prerušení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu rebound hypertenzie.

Výskyt suchého kašľa bol signifikantne nižší u pacientov liečených telmisartanom ako u tých, ktorí užívali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúšaniach priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzívne liečby.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov.

Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou. Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

### Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonistu kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov srdca a ciev. Mechanizmom antihypertenzívneho účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev vedúci k zníženiu periférnej cievnej rezistencie a tým aj k zníženiu krvného tlaku. Experimentálne dáta dokazujú, že amlodipín sa viaže na oba dihydropyridínový aj non-dihydropyridínový receptor. Amlodipín je relatívne selektívny k cievam s väčším účinkom na vaskulárne hladké svalové bunky ako na svalové bunky srdca.

U pacientov s hypertenziou zabezpečí jedna dávka denne klinicky signifikantné zníženie krvného tlaku v ležiacej aj vzpriamenej polohe počas 24 hodinového intervalu. Vďaka pomalému nástupu účinku sa pri podávaní amlodipínu nevyskytuje akútna hypotenzia.

U pacientov s hypertenziou s normálnymi obličkovými funkciami mali terapeutické dávky amlodipínu za následok zníženie obličkovej vaskulárnej rezistencie, zvýšenie glomerulárnej filtrácie a efektívny obličkový plazmatický prietok bez zmien filtračnej frakcie alebo proteinúrie.

Amlodipín nebol spojený so žiadnymi metabolickými nežiaducimi účinkami alebo zmenami v hladine plazmatických lipidov a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

### Použitie u pacientov so srdcovým zlyhávaním

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie s využitím záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA II-IV preukázali, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

Výsledky placebom kontrolovanej štúdie (PRAISE), v ktorej boli sledovaní pacienti so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA III-IV užívajúci digoxín, diuretiká a ACE inhibítory ukázali, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhávaním.

V následne vykonanej dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním NYHA III a IV bez klinických príznakov objektívneho nálezu svedčiaceho pre ischemickú chorobu, pri stabilných dávkach ACE inhibítormi, digitálistu a diuretikami, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej amlodipínovej skupine populácie bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému napriek nesignifikantnému rozdielu v incidencii zhoršenia srdcového zlyhávania v porovnaní s placebom.



### Telmisartan/Amlodipín

V 8-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej placebom kontrolovanej faktoriálnej štúdií s paralelnými skupinami u 1461 pacientov s ľahkou až závažnou hypertenziou (to znamená diastolický tlak v sede  $\geq 95$  a  $< 119$  mmHg) liečba s každou kombináciou dávky Twynsty viedla k signifikantne väčšej redukcii diastolického aj systolického krvného tlaku a viac pacientov dosiahlo kontrolu krvného tlaku v porovnaní s príslušnou monoterapiou.

Twynsta vykázala redukcii systolického/diastolického krvného tlaku v závislosti na dávke v rámci terapeutického dávkovacieho rozmedzia -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). Redukcia diastolického krvného tlaku  $< 90$  mmHg sa dosiahla u 71,6 %; 74,8 %; 82,1 %; 85,3 % pacientov. Hodnoty sú prispôbené východiskovým hodnotám a krajine.

Väčšina antihypertenzívneho účinku sa dosiahla do 2 týždňov od začiatku liečby. Podskupina 1050 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou (DTK  $\geq 100$  mmHg) 32,7-51,8 % reagovala dostatočne na monoterapiu buď telmisartanom alebo amlodipínom. Pozorované priemerné zmeny v systolickom/diastolickom krvnom tlaku s kombinovanou liečbou obsahujúcou amlodipín 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg s 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg s 80 mg/5 mg) boli porovnateľné alebo vyššie ako hodnoty pozorované pri amlodipíne 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a sú spojené so signifikantne nižšími hodnotami výskytu edémov (1,4 % so 40/5 mg; 0,5 % s 80/5 mg; 17,6 % s amlodipínom 10 mg).

Automatické ambulantly monitorovanie krvného tlaku (ABPM) vykonané v podskupine 562 pacientov potvrdilo výsledky redukcie systolického a diastolického krvného tlaku počas celého 24 hodinového dávkovacieho intervalu.

V ďalšej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, aktívne kontrolovanej, štúdií s paralelnou skupinou, s celkovým počtom 1097 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní amlodipínom 5 mg a dostali Twynstu (40 mg/5 mg alebo 80 mg/5 mg) alebo samotný amlodipín (5 mg or 10 mg). Po 8 týždňovej liečbe, každá z kombinácií bola štatisticky signifikantne účinnejšia ako obe monoterapie amlodipínu v redukcii systolického a diastolického krvného tlaku (-13,6/-9,4 mmHg; -1,0/-10,6 mmHg s 40 mg/5 mg; 80 mg/5 mg verzus -6,2/-5,7 mmHg; -11,1/-8,0 mmHg s amlodipínom 5 mg a 10 mg) a dosiahla sa lepšia kontrola diastolického krvného tlaku v porovnaní s respektívnymi monoterapiami (56,7 %; 63,8 % s 40mg/5mg a 80mg/5mg verzus 42 %; 56,7 % s amlodipínom 5 mg a 10 mg). Výskyt edémov sa signifikantne znížil s 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg v porovnaní s amlodipínom 10 mg (4,4 % verzus 24,9 %).

V inej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, aktívne kontrolovanej, štúdií s paralelnými skupinami, s celkovým počtom 947 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou, ktorí boli neadekvátne kontrolovaní amlodipínom 10 mg a dostali Twynstu (40 mg/10 mg alebo 80 mg/10 mg) alebo samotný amlodipín (10 mg). Po 8 týždňoch liečby, každá kombinácia liečby bola štatisticky signifikantne lepšia ako monoterapia s amlodipínom v redukcii diastolického a systolického krvného tlaku (-11,1/-9,2 mmHg; -11,3/-9,3 mmHg s 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus -7,4/-6,5 mmHg s amlodipínom 10 mg) a dosiahla sa lepšia kontrola diastolického krvného tlaku v porovnaní s monoterapiou (63,7 %; 66,5 % s 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus 51,1 % s amlodipínom 10 mg).

V dvoch korešpondujúcich otvorených dlhodobých štúdiách so sledovaním pacientov trvajúcich ďalších 6 mesiacov sa počas celej štúdie zachoval účinok Twynsty. Navyše sa ukázalo, že niektorí pacienti, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní Twynstou 40 mg/10 mg, mali dodatočné zníženie krvného tlaku pri zvýšenej titrácii Twynsty na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežiaducich účinkov pri Twynste bol v programe klinických štúdií nízky, iba 12,7 % liečených pacientov malo skúsenosti s nežiaducimi účinkami. Veľmi časté nežiaduce účinky boli periférny edém a závrat, pozri tiež časť 4.8. Hlásené nežiaduce účinky boli v súlade s predpokladanými nežiaducimi účinkami na základe bezpečnostných profilov zložiek telmisartanu a

amlodipínu. Nezaznamenali sa nové alebo viac závažné nežiaduce účinky. Prípady týkajúce sa výskytu edému (periferálny edém, generalizovaný edém a edém) boli trvalo nižšie u pacientov, ktorí dostávali Twynstu v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali amlodipín 10 mg. Vo faktoriálnom dizajne štúdie boli hodnoty edému s Twynstou 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg 1,3 %; s Twynstou 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg 8,8 % a s amlodipínom 10 mg 18,4 %. U pacientov nekontrolovaných amlodipínom 5 mg boli hodnoty edému 4,4 % pri 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pri amlodipíne 10 mg.

Antihypertenzný účinok Twynsty bol podobný nezávisle od veku a pohlavia a bol podobný aj u pacientov s diabetom a bez neho.

Twynsta sa nesledovala v žiadnej inej patientskej populácii okrem tej s hypertenziou. Telmisartan sa sledoval vo veľkej záverečnej štúdií na 25 620 pacientoch s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (ONTARGET). Amlodipín sa sledoval u pacientov s chronickou stabilnou anginou pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky potvrdeným ochorením koronárnych ciev.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Twynstou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Farmakokinetika fixnej kombinácie

Rozsah a miera absorpcie Twynsty sú ekvivalentné biologickej dostupnosti telmisartanu a amlodipínu, keď sú podávané ako individuálne tablety.

### Absorpcia

Telmisartan sa absorbuje rýchlo, hoci sa absorbované množstvo líši. Priemerná absolútna biologická dostupnosť telmisartanu je okolo 50 %. Keď sa telmisartan užíva s jedlom, redukcia plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času ( $AUC_{0-\infty}$ ) telmisartanu sa mení od približne 6 % (40 mg dávka) do približne 19 % (160 mg dávka). Do 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné.

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a vrcholové hladiny v krvi sa dosiahnu za 6-12 hodín po užití dávky. Zistila sa absolútna biologická dostupnosť v rozpätí 64 a 80 %. Vstrebávanie amlodipínu nie je ovplyvnené príjmom potravy.

### Distribúcia

Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (>99,5 %), hlavne na albumíny a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zjavný distribučný objem ( $V_{dss}$ ) pri priemernom rovnovážnom stave je približne 500 l.

Distribučný objem amlodipínu je približne 21 l/kg. *In vitro* štúdie ukázali, že u pacientov s hypertenziou je približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu viazaného na plazmatické bielkoviny.

### Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na glukuronid základnej zlúčeniny. Konjugát nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu.

Amlodipín je extenzívne (priemerne 90 %) metabolizovaný pečeňou na inaktívne metabolity.

### Eliminácia

Telmisartan je charakterizovaný farmakokinetikou biexponenciálneho rozkladu s terminálnym polčasom eliminácie >20 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) a v menšej miere plocha

pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšuje s dávkou disproportčne. Nie je dôkaz klinicky významnej akumulácie telmisartanu, ak sa užíva v odporúčanej dávke. Plazmatické koncentrácie boli vyššie u žien ako u mužov bez významného vplyvu na účinnosť.

Po perorálnom (a intravenóznom) podaní sa telmisartan takmer výlučne vylučuje stolicou prevažne ako nezmenená zlúčenina. Kumulatívne vylučovanie močom je < % dávky. Celkový plazmatický klírens ( $Cl_{tot}$ ) je vysoký (približne 1 000 ml/min) v porovnaní s prietokom krvi v pečeni (okolo 1 500 ml/min).

Eliminácia amlodipínu z plazmy je dvojfázová s terminálnym eliminačným polčasom približne 30 až 50 hodín pri dávkovaní raz denne. Stabilné plazmatické hladiny sa dosiahnu po 7-8 dňoch pravidelného užívania. Desiat percent originálneho amlodipínu a 60 % jeho metabolitov sa vylučuje do moču.

#### Linearita/nelinearita

Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčinilo zníženie terapeutickú účinnosti. Medzi dávkami a plazmatickými hladinami nie je lineárny vzťah.  $C_{max}$  a v menšej miere AUC sa pri dávkach nad 40 mg zvyšujú disproportčne.

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

#### Pediatrická populácia (do 18 rokov)

Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické dáta u detí a dospelých.

#### Pohlavie

Pozorovali sa rozdiely v plazmatických koncentráciách telmisartanu medzi pohlaviami, s  $C_{max}$  a AUC boli približne 3- a 2-násobne vyššie u žien v porovnaní s mužmi.

#### Starší pacienti

U mladých a starších pacientov sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Čas na dosiahnutie vrcholových plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších aj mladších pacientov. U starších pacientov má klírens amlodipínu tendenciu klesať, čo má za následok zväčšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernym až stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobné plazmatické koncentrácie telmisartanu. Avšak u pacientov s renálnou insuficienciou, ktorí sa podrobujú dialýze, sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan má u pacientov s renálnou insuficienciou pevnú väzbu na proteíny plazmy a nemôže sa odstrániť dialýzou. Polčas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nemení. Farmakokinetika amlodipínu nie je významne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek.

#### Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti až do takmer 100 %. Polčas vylučovania telmisartanu sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení. Pacienti s pečňovou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC o približne 40-60 %.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Keďže neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipínu si navzájom neodporujú, nepredpokladá sa zhoršenie toxicity ani u ich kombinácie. Toto sa potvrdilo v subchronickej (13 týždňov) toxikologickej štúdií na potkanoch, u ktorých sa testovali hladiny dávok, 3,2/0,8; 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipínu.

Dostupné predklinické údaje pre zložky tejto fixnej kombinácie sú uvedené nižšie.

### Telmisartan

V predklinických štúdiách bezpečnosti s normotenznými zvieratami dávky porovnateľné s klinickým terapeutickým rozsahom vyvolávali zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), ako aj zvýšenie sérového draslíka. U psov bola pozorovaná dilatácia obličkových kanálikov a atrofia. U potkanov a psov sa tiež zaznamenalo poškodenie žalúdočnej sliznice (erózia, vredy alebo zápal). Týmto farmakologicky sprostredkovaným nežiaducim účinkom, známym z predklinických štúdií s obidvoma inhibítormi ACE a antagonistami receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnou náhradou soli. U oboch druhov sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ako aj skupinový účinok inhibítorov ACE a iných antagonistov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam. Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú mierny vplyv na postnatálny vývoj plodu ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

Nedokázala sa mutagenita a významná klastogénna aktivita v štúdiách *in vitro* ani karcinogenita u potkanov a myši.

### Amlodipín

Predklinické dáta na základe konvenčných štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity opakovaných dávok, genotoxicity ani kancerogénneho potenciálu neodhalili špeciálne riziko pre ľudí.

V reprodukčných štúdiách na potkanoch došlo pri vyšších dávkach k prolongovanému a komplikovanému pôrodu, postihnutiu plodu a skrátenému prežívaniu mláďat. Účinok na fertilitu potkanov liečených perorálnym amlodipínummaleinátom nebol pozorovaný (samce počas 64 dní a samice počas 14 dní pred párením) v dávkach do 10 mg amlodipínu/kg/deň (asi 10 násobná maximálna odporučená klinická dávka 10 mg/deň po prepočítaní na mg/m<sup>2</sup> povrchu).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Koloidný oxid kremičitý bezvodý  
Briliantová modrá FCF (E 133)  
Čierny oxid železitý (E172)  
Žltý oxid železitý (E172)  
Magnéziumstearát  
Kukuričný škrob  
Meglumín  
Mikrokryštalická celulóza  
Povidon K25  
Predželatinovaný škrob (pripravený z kukuričného škrobu)  
Hydroxid sodný  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.  
Tablety vyberte z blistra bezprostredne pred užitím lieku.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hliník/hliník blistre (PA/Al/PVC/Al) v škatuľke obsahujúcej 14, 28, 56, 98 tabliet alebo hliník/hliník perforované dávkovacie blistre (PA/Al/PVC/Al) v škatuľke obsahujúcej 30 x 1, 90 x 1 tableta a multibalenie obsahujúce 360 (4 balenia po 90 x 1) tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 7. október 2010  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. august 2015

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY  
REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

Neaplikovateľné.

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUEKA – 40 mg/5 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 40 mg/5 mg tablety  
telmisartan/amlodipín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje sorbitol (E420).  
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

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

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale, na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC: {číslo} [kód lieku]  
SN: {číslo} [sériové číslo]  
NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ OBSAHUJÚCOM 360  
TABLIET (4 BALENIA 90 x 1 TABLETA) – BEZ „BLUE BOX“ – 40 mg/5 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 40 mg/5 mg tablety  
telmisartan/amlodipín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje sorbitol (E420).  
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

90 tabliet  
Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ ŠTÍTOK SPOLOČNÉHO BALENIA OBSAHUJÚCEHO 360 TABLIET  
(4 BALENIA 90 x 1 TABLETA) – VRÁTANE „BLUE BOX“ – 40 mg/5 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 40 mg/5 mg tablets  
telmisartan/amlodipín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje sorbitol (E420).  
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Viacpočetné balenie pozostávajúce zo 4 balení, pričom každé obsahuje 90 x 1 tabletu

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Blister so 7 tabletami – 40 mg/5 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 40 mg/5 mg tablety  
telmisartan/amlodipín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Perforovaný dávkovací blister s 10 tabletami – 40 mg/5 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 40 mg/5 mg tablety  
telmisartan/amlodipín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUEKA – 40 mg/10 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 40 mg/10 mg tablety  
telmisartan/amlodipín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje sorbitol (E420).  
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

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

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC: {číslo} [kód lieku]  
SN: {číslo} [sériové číslo]  
NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ OBSAHUJÚCOM 360  
TABLIET (4 BALENIA 90 x 1 TABLETA) – BEZ „BLUE BOX“ – 40 mg/10 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 40 mg/10 mg tablety  
telmisartan/amlodipín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje sorbitol (E420).  
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

90 tabliet  
Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ ŠTÍTOK SPOLOČNÉHO BALENIA OBSAHUJÚCEHO 360 TABLIET  
(4 BALENIA 90 x 1 TABLETA) BALENIE – VRÁTANE „BLUE BOX“ – 40 mg/10 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 40 mg/10 mg tablets  
telmisartan/amlodipín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje sorbitol (E420).  
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Viacpočetné balenie pozostávajúce zo 4 balení, pričom každé obsahuje 90 x 1 tabletu

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Blister so 7 tabletami – 40 mg/10 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 40 mg/10 mg tablety  
telmisartan/amlodipín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Perforovaný dávkovací blister s 10 tabletami – 40 mg/10 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 40 mg/10 mg tablety  
telmisartan/amlodipín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUEKA – 80 mg/5 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 80 mg/5 mg tablety  
telmisartan/amlodipín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje sorbitol (E420).  
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

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

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC: {číslo} [kód lieku]  
SN: {číslo} [sériové číslo]  
NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ OBSAHUJÚCOM 360  
TABLIET (4 BALENIA 90 x 1 TABLETA) – BEZ „BLUE BOX“ – 80 mg/5 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 80 mg/5 mg tablety  
telmisartan/amlodipín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje sorbitol (E420).  
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

90 tabliet  
Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ ŠTÍTKO SPOLOČNÉHO BALENIA OBSAHUJÚCEHO 360 TABLIET  
(4 BALENIA 90 x 1 TABLETA) – VRÁTANE „BLUE BOX“ – 80 mg/5 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 80 mg/5 mg tablets  
telmisartan/amlodipín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Obsahuje sorbitol (E420).  
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Viacpočetné balenie pozostávajúce zo 4 balení, pričom každé obsahuje 90 x 1 tabletu

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

Blister so 7 tabletami – 80 mg/5 mg

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 80 mg/5 mg tablety  
telmisartan/amlodipín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Perforovaný dávkovací blister s 10 tabletami – 80 mg/5 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 80 mg/5 mg tablety  
telmisartan/amlodipín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUEKA – 80 mg/10 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 80 mg/10 mg tablety  
telmisartan/amlodipín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje sorbitol (E420).  
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

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

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC: {číslo} [kód lieku]  
SN: {číslo} [sériové číslo]  
NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ OBSAHUJÚCOM 360  
TABLIET (4 BALENIA 90 x 1 TABLETA) – BEZ „BLUE BOX“ – 80 mg/10 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 80 mg/10 mg tablety  
telmisartan/amlodipín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje sorbitol (E420).  
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

90 tabliet  
Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ ŠTÍTOK SPOLOČNÉHO BALENIA OBSAHUJÚCEHO 360 TABLIET  
(4 BALENIA 90 x 1 TABLETA) – VRÁTANE „BLUE BOX“ – 80 mg/10 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 80 mg/10 mg tablets  
telmisartan/amlodipín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje sorbitol (E420).  
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Viacpočetné balenie pozostávajúce zo 4 balení, pričom každé obsahuje 90 x 1 tabletu

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

Blister so 7 tabletami – 80 mg/10 mg

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 80 mg/10 mg tablety  
telmisartan/amlodipín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Perforovaný dávkovací blister s 10 tabletami – 80 mg/10 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Twynsta 80 mg/10 mg tablety  
telmisartan/amlodipín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

**Písomná informácia pre používateľa**  
**Twynsta 40 mg/5 mg tablety**  
telmisartan/amlodipín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Twynsta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Twynstu
3. Ako užívať Twynstu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Twynstu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

## **1. Čo je Twynsta a na čo sa používa**

Tablety Twynsty obsahujú dve liečivá nazývané telmisartan a amlodipín. Obe tieto zložky pomáhajú kontrolovať váš vysoký krvný tlak:

- Telmisartan patrí do skupiny liečiv s názvom “antagonisty receptorov angiotenzínu II”. Angiotenzín II je látka produkovaná v tele, ktorá spôsobuje zúženie krvných ciev a tým zvýšenie krvného tlaku. Telmisartan účinkuje tak, že blokuje účinok angiotenzínu II.
- Amlodipín patrí do skupiny liečiv nazývaných “blokátory kalciového kanála”. Amlodipín bráni prechodu vápnika do steny krvných ciev, čím predchádza zužovaniu krvných ciev. To znamená, že obe tieto liečivá spolu pomáhajú zabrániť zúženiu krvných ciev. Výsledkom je, že krvné cievy sa uvoľnia a krvný tlak sa zníži.

**Twynsta sa používa** na liečbu vysokého krvného tlaku

- u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným amlodipínom.
- u dospelých pacientov, ktorí už užívajú telmisartan a amlodipín v oddelených tabletách a ktorí si kvôli väčšiemu pohodliu želajú namiesto toho užívať tie isté dávky v jednej tablete.

Neliečený vysoký krvný tlak môže poškodiť krvné cievy vo viacerých orgánoch, čo pre pacientov znamená riziko závažných príhod ako sú srdcový záchvat, srdcové alebo obličkové zlyhanie, náhla cievna mozgová príhoda alebo slepota. Pred výskytom týchto poškodení zvyčajne nie sú žiadne príznaky vysokého krvného tlaku. Preto je dôležité pravidelné meranie krvného tlaku na zistenie, či je v normálnom rozsahu.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Twynstu**

**Neužívajte Twynstu**

- ak ste alergický na telmisartan alebo amlodipín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický na iné lieky dihydropyridínového typu (jeden z typov blokátorov kalciového kanála).

- ak ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace. (Vhodnejšie je vyhnúť sa užívaniu Twynsty vo včasnom štádiu tehotenstva - pozri časť Tehotenstvo.)
- ak máte závažné problémy s pečňou alebo biliárnu obštrukciu (problémy s odvádzaním žlče z pečene a žlčníka).
- ak trpíte na nízky srdcový výdaj v dôsledku závažného problému so srdcom.
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskirén.

Ak spozorujete niektorý z uvedených príznakov, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi skôr ako začnete užívať Twynstu.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Twynstu, obráťte sa na svojho lekára, ak trpíte alebo sa niekedy u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich stavov alebo ochorení:

- ochorenie obličiek alebo transplantácia obličky.
- zúženie krvných ciev vedúcich do jednej alebo oboch obličiek (renálna arteriálna stenóza).
- ochorenie pečene.
- problémy so srdcom.
- zvýšená hladina aldosterónu (ktorá môže viesť k zadržiavaniu vody a solí v tele spolu s nerovnováhou rôznych minerálov v krvi).
- nízky krvný tlak (hypotenzia), môže sa vyskytnúť, ak ste dehydrovaný (nadmerná strata vody z tela) alebo máte nedostatok soli kvôli diuretickej liečbe ("tabletky na odvodnenie"), diéty s nízkym obsahom soli, hnačku alebo vracanie.
- zvýšená hladina draslíka v krvi.
- cukrovka.
- zúženie aorty (aortálna stenóza).
- bolesť na hrudi spôsobená srdcovými problémami v pokoji alebo pri minimálnej námahe (nestabilná angina pectoris).
- srdcový záchvat za posledné štyri týždne.

Predtým, ako začnete užívať Twynstu, obráťte sa na svojho lekára:

- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
  - aliskirén.
 Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi. Pozri tiež „Neužívajte Twynstu“
- ak užívate digoxín, liek používaný na liečbu srdcového zlyhávania.

V prípade chirurgického zákroku alebo anestézie musíte informovať svojho lekára, že užívate Twynstu.

### Deti a dospelí

Twynsta sa neodporúča u detí a dospelých vo veku do 18 rokov.

### Iné lieky a Twynsta

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár možno bude potrebovať zmeniť dávkovanie iných liekov alebo bude musieť urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno budete musieť prestať užívať jeden z týchto liekov. Vztahuje sa to najmä na lieky uvedené nižšie, ak sa užívajú súčasne s Twynstou:

- lieky s obsahom lítia, na liečbu niektorých druhov depresie.
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka v krvi, ako sú náhrady soli obsahujúce draslík, draslík šetriace diuretiká (niektoré 'tablety na odvodnenie').
- antagonisty receptora pre angiotenzín II.
- ak užívate inhibítor ACE alebo aliskirén (pozri tiež informácie v častiach "Neužívajte Twynstu" a „Upozornenia a opatrenia“).
- NSA (nesteroidné protizápalové lieky, napr. kyselina acetylsalicylová alebo ibuprofén), heparín, imunosupresíva (napr. cyklosporín alebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.
- rifampicín, erytromycín, klaritromycín (antibiotiká).
- ľubovník bodkovaný.
- lieky na liečbu HIV/AIDS (napr. ritonavir) alebo na liečbu plesňových infekcií (napr. ketokonazol).
- diltiazem (liek na srdce).
- simvastatín na liečbu zvýšených hladín cholesterolu.
- digoxín.

Ako pri iných liekoch znižujúcich krvný tlak, účinok Twynsty sa môže znížiť, ak užívate NSA (nesteroidné protizápalové lieky, ako napr. kyselina acetylsalicylová alebo ibuprofén) alebo kortikosteroidy.

Twynsta môže zvýšiť účinok iných liekov znižujúcich krvný tlak používaných na liečbu vysokého krvného tlaku alebo liekov, ktoré majú potenciál znižovať krvný tlak (napr. baklofén, amifostin, neuroleptiká alebo antidepresíva).

### **Twynsta a jedlo a nápoje**

Alkohol môže zhoršiť nízky krvný tlak. Môžete to spozorovať ako závrat pri vstávaní.

Ak užívate Twynstu, grapefruitová šťava a grapefruit sa nemajú konzumovať. Je to preto, že grapefruit a grapefruitová šťava môžu viesť u niektorých pacientov ku zvýšeniu hladín liečiva amlodipínu v krvi a môžu zvýšiť krvný tlak znižujúci tak účinok Twynsty.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

#### Tehotenstvo

Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár vám zvyčajne odporučí ukončiť užívanie Twynsty pred otehotnením alebo čo najskôr keď zistíte, že ste tehotná a odporučí vám, užívať iný liek namiesto Twynsty. Twynsta sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po treťom mesiaci tehotenstva.

#### Dojčenie

Ukázalo sa, že amlodipín prechádza v malých množstvách do materského mlieka. Povedzte svojmu lekárovi, ak dojdíte alebo začínate dojčiť. Twynsta sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia a váš lekár vám môže vybrať inú liečbu ak si želáte dojčiť, zvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo sa narodilo predčasne.

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

U niektorých ľudí sa pri liečbe vysokého krvného tlaku môžu vyskytnúť vedľajšie účinky ako mdloby, ospalosť, závraty alebo pocit točenia (vertigo). Ak pociťujete tieto vedľajšie účinky, neved'te vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

### Twynsta obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 168,64 mg sorbitolu v každej tablete.

## 3. Ako užívať Twynstu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne. Dbajte na to, aby ste tablety užívali každý deň v rovnakom čase. Tabletu Twynsty vyberte z blistra len bezprostredne pre užitím.

Twynstu môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť vodou alebo iným nealkoholickým nápojom.

Ak vaša pečeň nefunguje správne, zvyčajná dávka nemá prekročiť jednu 40 mg/5 mg tabletu alebo jednu 40 mg/10 mg tabletu denne.

### Ak užijete viac Twynsty, ako máte

Ak náhodne užijete priveľa tabliet, bezodkladne kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo najbližšiu pohotovosť. Môže sa stať, že budete mať nízky krvný tlak a rýchly tep srdca. Bol hlásený aj pomalý tep srdca, závraty, znížená funkcia obličiek vrátane zlyhania obličiek a taktiež výrazný a dlhodobo nízky krvný tlak, vrátane šoku a smrti.

### Ak zabudnete užiť Twynstu

Ak zabudnete užiť váš liek, užite ho ihneď ako si spomeniete a potom pokračujte v užívaní ako zvyčajne. Ak jeden deň neužijete vašu tabletu, užite svoju zvyčajnú dávku v nasledujúci deň. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### Ak prestanete užívať Twynstu

Je dôležité, aby ste užívali Twynstu každý deň, až kým vám váš lekár neurčí inak. Ak máte pocit, že účinok Twynsty je príliš silný alebo príliš slabý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a môžu si vyžadovať okamžitú lekársku starostlivosť:

Ak máte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite vyhľadajte svojho lekára:

sepsa (často nazývaná „otrava krvi“, je závažnou infekciou celého tela sprevádzaná vysokou horúčkou a pocitom, že ste ťažko chorý/á), náhly opuch kože a slizníc (angioedém); tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb), no extrémne závažné a pacienti majú ukončiť

užívanie lieku a okamžite vyhľadať svojho lekára. Ak sa tieto účinky neliečia, môžu byť smrteľné. Zvýšený výskyt sepsy sa zaznamenal len u telmisartanu, avšak pre Twynstu sa nedá vylúčiť.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):  
závraty, opuch členku (edém).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):  
ospalivosť, migréna, bolesti hlavy, brnenie alebo trpnutie rúk alebo nôh, pocit závratu (vertigo), pomalý tep srdca, palpitácie (uvedomovanie si tlkotu srdca), nízky tlak krvi (hypotenzia), závraty pri postavení sa (ortostatická hypotenzia), návaly horúčavy, kašeľ, bolesť žalúdka (bolesť brucha), hnačka, napínanie na vracanie (nauzea), svrbenie, bolesti kĺbov, svalové kŕče, bolesti svalov, neschopnosť erekcie, slabosť, bolesť v hrudníku, únava, opuch (edém), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):  
infekcia močového mechúra, pocit smútku (depresia), pocit úzkosti, nespavosť, mdloby, poškodenie nervov rúk alebo nôh, znížená citlivosť pri dotyku, porucha chuti, tras, pocit na zvracanie, zväčšenie dŕasien, nepohodlie v oblasti brucha, sucho v ústach, ekzém (ochorenie kože), začervenanie kože, vyrážka, bolesť v chrbte, bolesť nôh, pocit nutkania na močenie počas noci, pocit nepohody (nepokoj), zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):  
progresívne zjazvenie pľúcneho tkaniva (intersticiálna choroba pľúc [hlavne pneumónia interstícia s nadmerným počtom eozinofilov]).

Pri užívaní liečiv telmisartanu alebo amlodipínu sa pozorovali nasledovné vedľajšie účinky a môžu sa vyskytnúť aj pri užívaní Twynsty:

#### Telmisartan

U pacientov, ktorí užívali samotný telmisartan, boli hlásené tieto ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):  
infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest (napr. bolesť hrdla, zápal prínosových dutín, prechladnutie), nedostatok červených krviniek (anémia), vysoké hladiny draslíka v krvi, dýchavičnosť, plynatosť, zvýšené potenie, poškodenie obličiek vrátane náhleho zlyhania obličiek, zvýšené hladiny kreatinínu.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):  
zvýšenie určitého druhu bielych krviniek (eozinofília), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), alergická reakcia (napríklad vyrážka, svrbenie, sťažené dýchanie, pískavé dýchanie, opuch tváre alebo nízky krvný tlak), nízka hladina cukru v krvi (u pacientov s cukrovkou), porucha zraku, rýchly tep srdca, žalúdočné ťažkosti, abnormálna funkcia pečene, žihľavka (urtikária), vyrážka vyvolaná liekom, zápal šliach, ochorenie podobné chrípke (napríklad bolesť svalov, pocit celkového nepokoja), znížený hemoglobín (krvná bielkovina), zvýšená hladina kreatíninfosfokinázy v krvi.

Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a porucha pečene sa vyskytli u japonských pacientov po telmisartane po uvedení lieku na trh. Tento vedľajší účinok sa pravdepodobnejšie vyskytne u japonských pacientov.

#### Amlodipín

U pacientov, ktorí užívali samotný amlodipín, boli hlásené tieto ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

zmeny nálady, porucha zraku, zvonenie v ušiach, dýchavičnosť, kýchanie/nachladnutie, zmeny vo vyprázdňovaní čriev, strata vlasov, neobvyklá podliatina a krvácanie (poškodenie červených krviniek), strata farby kože, zvýšené potenie, ťažkosti pri močení, častejší pocit nutkania na močenie najmä počas noci, zväčšenie prsných žliaz u mužov, bolesť, zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

zmätenosť.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

znížený počet bielych krviniek (leukopénia), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), alergická reakcia (napr. vyrážka, svrbenie, sťažené dýchanie, dýchavičnosť, opuch tváre alebo nízky krvný tlak), zvýšenie hladiny cukru v krvi, nekontrolovateľné trhavé a šklbavé pohyby, srdcový záchvat, nepravidelný tep srdca, zápal krvných ciev, zápal pankreasu, zápal sliznice žalúdka (gastritída), zápal pečene, zožltnutie pokožky (žltáčka), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov so žltáčkou, rýchly opuch kože a sliznice (angioedém), závažné kožné reakcie, žihľavka (urtikária), závažné alergické reakcie s tvorbou pľuzgierov na koži a slizniciach (exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm), zvýšená citlivosť kože na slnečné svetlo.

Neznáme: frekvencia sa nedá stanoviť z dostupných údajov:

Závažné alergické reakcie s tvorbou pľuzgierov na koži a slizniciach (toxická epidermálna nekrolýza).

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Twynstu**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Vyberte tabletu Twynsty z blistra bezprostredne pred jej užitím.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Twynsta obsahuje**

- Liečivá sú telmisartan a amlodipín.  
Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).
- Ďalšie zložky sú koloidný oxid kremičitý bezvodý, briliantová modrá FCF (E133), čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), magnéziumstearát, kukuričný škrob, meglumín, mikrokryštalická celulóza, povidon K25, predželatinovaný škrob (pripravený z kukuričného škrobu), hydroxid sodný, sorbitol (E420).



### **Ako vyzerá Twynsta a obsah balenia**

Twynsta 40 mg/5 mg tablety sú modro-biele, dvojvrstvové tablety oválneho tvaru s vyrytým kódom lieku A1 na jednej strane a logom spoločnosti na bielej strane.

Twynsta je dostupná v škatuľke obsahujúcej 14, 28, 56, 98 tabliet v blistroch hliník/hliník alebo obsahujúcej 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabliet v perforovaných dávkovacích blistroch hliník/hliník.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

#### **Výrobca**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. S r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

**Písomná informácia pre používateľa**  
**Twynsta 40 mg/10 mg tablety**  
telmisartan/amlodipín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Twynsta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Twynstu
3. Ako užívať Twynstu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Twynstu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

## **1. Čo je Twynsta a na čo sa používa**

Tablety Twynsty obsahujú dve liečivá nazývané telmisartan a amlodipín. Obe tieto zložky pomáhajú kontrolovať váš vysoký krvný tlak:

- Telmisartan patrí do skupiny liečiv s názvom “antagonisty receptorov angiotenzínu II”. Angiotenzín II je látka produkovaná v tele, ktorá spôsobuje zúženie krvných ciev a tým zvýšenie krvného tlaku. Telmisartan účinkuje tak, že blokuje účinok angiotenzínu II.
- Amlodipín patrí do skupiny liečiv nazývaných “blokátory kalciového kanála”. Amlodipín bráni prechodu vápnika do steny krvných ciev, čím predchádza zužovaniu krvných ciev. To znamená, že obe tieto liečivá spolu pomáhajú zabrániť zúženiu krvných ciev. Výsledkom je, že krvné cievy sa uvoľnia a krvný tlak sa zníži.

**Twynsta sa používa** na liečbu vysokého krvného tlaku

- u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným amlodipínom.
- u dospelých pacientov, ktorí už užívajú telmisartan a amlodipín v oddelených tabletách a ktorí si kvôli väčšiemu pohodliu želajú namiesto toho užívať tie isté dávky v jednej tablete.

Neliečený vysoký krvný tlak môže poškodiť krvné cievy vo viacerých orgánoch, čo pre pacientov znamená riziko závažných príhod ako sú srdcový záchvat, srdcové alebo obličkové zlyhanie, náhla cievna mozgová príhoda alebo slepota. Pred výskytom týchto poškodení zvyčajne nie sú žiadne príznaky vysokého krvného tlaku. Preto je dôležité pravidelné meranie krvného tlaku na zistenie, či je v normálnom rozsahu.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Twynstu**

**Neužívajte Twynstu**

- ak ste alergický na telmisartan alebo amlodipín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- ak ste alergický na iné lieky dihydropyridínového typu (jeden z typov blokátorov kalciového kanála).
- ak ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace. (Vhodnejšie je vyhnúť sa užívaniu Twynsty vo včasnom štádiu tehotenstva - pozri časť Tehotenstvo.).
- ak máte závažné problémy s pečeňou alebo biliárnu obštrukciu (problémy s odvádzaním žlče z pečene a žlčníka).
- ak trpíte na nízky srdcový výdaj v dôsledku závažného problému so srdcom.
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskirén.

Ak spozorujete niektorý z uvedených príznakov, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi skôr ako začnete užívať Twynstu.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Twynstu, obráťte sa na svojho lekára, ak trpíte alebo sa niekedy u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich stavov alebo ochorení:

- ochorenie obličiek alebo transplantácia obličky.
- zúženie krvných ciev vedúcich do jednej alebo oboch obličiek (renálna arteriálna stenóza).
- ochorenie pečene.
- problémy so srdcom.
- zvýšená hladina aldosterónu (ktorá môže viesť k zadržiavaniu vody a solí v tele spolu s nerovnováhou rôznych minerálov v krvi).
- nízky krvný tlak (hypotenzia), môže sa vyskytnúť, ak ste dehydrovaný (nadmerná strata vody z tela) alebo máte nedostatok soli kvôli diuretickej liečbe ('tabletky na odvodnenie'), diétu s nízkym obsahom soli, hnačku alebo vracanie.
- zvýšená hladina draslíka v krvi.
- cukrovka.
- zúženie aorty (aortálna stenóza).
- bolesť na hrudi spôsobená srdcovými problémami v pokoji alebo pri minimálnej námahe (nestabilná angina pectoris).
- srdcový záchvat za posledné štyri týždne.

Predtým, ako začnete užívať Twynstu, obráťte sa na svojho lekára:

- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
  - aliskirén.
 Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi. Pozri tiež „Neužívajte Twynstu“
- ak užívate digoxín, liek používaný na liečbu srdcového zlyhávania.

V prípade chirurgického zákroku alebo anestézie musíte informovať svojho lekára, že užívate Twynstu.

### Deti a dospelí

Twynsta sa neodporúča u detí a dospelých vo veku do 18 rokov.

### Iné lieky a Twynsta

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár možno bude potrebovať zmeniť dávkovanie iných liekov alebo bude musieť urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno budete musieť prestať užívať

jeden z týchto liekov. Vzťahuje sa to najmä na lieky uvedené nižšie, ak sa užívajú súčasne s Twynstou:

- lieky s obsahom lítia, na liečbu niektorých druhov depresie.
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka v krvi, ako sú náhrady soli obsahujúce draslík, draslík šetriace diuretiká (niektoré 'tablety na odvodnenie').
- antagonisty receptora pre angiotenzín II.
- ak užívate inhibítor ACE alebo aliskirén (pozri tiež informácie v častiach "Neužívajte Twynstu" a „Upozornenia a opatrenia“).
- NSA (nesteroidné protizápalové lieky, napr. kyselina acetylsalicylová alebo ibuprofén), heparín, imunosupresíva (napr. cyklosporín alebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.
- rifampicín, erytromycín, klaritromycín (antibiotiká).
- ľubovník bodkovaný.
- lieky na liečbu HIV/AIDS (napr. ritonavir) alebo na liečbu plesňových infekcií (napr. ketokonazol).
- diltiazem (liek na srdce).
- simvastatín na liečbu zvýšených hladín cholesterolu.
- digoxín.

Ako pri iných liekoch znižujúcich krvný tlak, účinok Twynsty sa môže znížiť, ak užívate NSA (nesteroidné protizápalové lieky, ako napr. kyselina acetylsalicylová alebo ibuprofén) alebo kortikosteroidy.

Twynsta môže zvýšiť účinok iných liekov znižujúcich krvný tlak používaných na liečbu vysokého krvného tlaku alebo liekov, ktoré majú potenciál znižovať krvný tlak (napr. baklofén, amifostin, neuroleptiká alebo antidepresíva).

### **Twynsta a jedlo a nápoje**

Alkohol môže zhoršiť nízky krvný tlak. Môžete to spozorovať ako závrat pri vstávaní.

Ak užívate Twynstu, grapefruitová šťava a grapefruit sa nemajú konzumovať. Je to preto, že grapefruit a grapefruitová šťava môžu viesť u niektorých pacientov ku zvýšeniu hladín liečiva amlodipínu v krvi a môžu zvýšiť krvný tlak znižujúci tak účinok Twynsty.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

#### Tehotenstvo

Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár vám zvyčajne odporučí ukončiť užívanie Twynsty pred otehotnením alebo čo najskôr keď zistíte, že ste tehotná a odporučí vám, užívať iný liek namiesto Twynsty. Twynsta sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po treťom mesiaci tehotenstva.

#### Dojčenie

Ukázalo sa, že amlodipín prechádza v malých množstvách do materského mlieka.

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojdíte alebo začínate dojčiť. Twynsta sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia a váš lekár vám môže vybrať inú liečbu ak si želáte dojčiť, zvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo sa narodilo predčasne.

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

U niektorých ľudí sa pri liečbe vysokého krvného tlaku môžu vyskytnúť vedľajšie účinky ako mdloby, ospalosť, závraty alebo pocit točenia (vertigo). Ak pociťujete tieto vedľajšie účinky, neved'te vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

### Twynsta obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 168,64 mg sorbitolu v každej tablete.

## 3. Ako užívať Twynstu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnik.

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne. Dbajte na to, aby ste tablety užívali každý deň v rovnakom čase. Tabletú Twynsty vyberte z blistra len bezprostredne pre užitím.

Twynstu môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť vodou alebo iným nealkoholickým nápojom.

Ak vaša pečeň nefunguje správne, zvyčajná dávka nemá prekročiť jednu 40 mg/5 mg tabletu alebo jednu 40 mg/10 mg tabletu denne.

### Ak užijete viac Twynsty, ako máte

Ak náhodne užijete priveľa tabliet, bezodkladne kontaktujte svojho lekára, lekárnik alebo najbližšiu pohotovosť. Môže sa stať, že budete mať nízky krvný tlak a rýchly tep srdca. Bol hlásený aj pomalý tep srdca, závraty, znížená funkcia obličiek vrátane zlyhania obličiek a taktiež výrazný a dlhodobo nízky krvný tlak, vrátane šoku a smrti.

### Ak zabudnete užiť Twynstu

Ak zabudnete užiť váš liek, užite ho ihneď ako si spomeniete a potom pokračujte v užívaní ako zvyčajne. Ak jeden deň neužijete vašu tabletu, užite svoju zvyčajnú dávku v nasledujúci deň. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### Ak prestanete užívať Twynstu

Je dôležité, aby ste užívali Twynstu každý deň, až kým vám váš lekár neurčí inak. Ak máte pocit, že účinok Twynsty je príliš silný alebo príliš slabý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a môžu si vyžadovať okamžitú lekársku starostlivosť:

Ak máte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite vyhľadajte svojho lekára:

sepsa (často nazývaná „otrava krvi“, je závažnou infekciou celého tela sprevádzaná vysokou horúčkou a pocitom, že ste ťažko chorý/á), náhly opuch kože a slizníc (angioedém); tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb), no extrémne závažné a pacienti majú ukončiť

užívanie lieku a okamžite vyhľadať svojho lekára. Ak sa tieto účinky neliečia, môžu byť smrteľné. Zvýšený výskyt sepsy sa zaznamenal len u telmisartanu, avšak pre Twynstu sa nedá vylúčiť.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):  
závraty, opuch členku (edém).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):  
ospalivosť, migréna, bolesti hlavy, brnenie alebo trpnutie rúk alebo nôh, pocit závratu (vertigo), pomalý tep srdca, palpitácie (uvedomovanie si tlkotu srdca), nízky tlak krvi (hypotenzia), závraty pri postavení sa (ortostatická hypotenzia), návaly horúčavy, kašeľ, bolesť žalúdka (bolesť brucha), hnačka, napínanie na vracanie (nauzea), svrbenie, bolesti kĺbov, svalové kŕče, bolesti svalov, neschopnosť erekcie, slabosť, bolesť v hrudníku, únava, opuch (edém), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):  
infekcia močového mechúra, pocit smútku (depresia), pocit úzkosti, nespavosť, mdloby, poškodenie nervov rúk alebo nôh, znížená citlivosť pri dotyku, porucha chuti, tras, pocit na zvracanie, zväčšenie dŕasien, nepohodlie v oblasti brucha, sucho v ústach, ekzém (ochorenie kože), začervenanie kože, vyrážka, bolesť v chrbte, bolesť nôh, pocit nutkania na močenie počas noci, pocit nepohody (nepokoj), zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):  
Progresívne zjazvenie pľúcneho tkaniva (intersticiálna choroba pľúc [hlavne pneumónia interstícia s nadmerným počtom eozinofilov])

Pri užívaní liečiv telmisartan alebo amlodipín sa pozorovali nasledovné vedľajšie účinky a môžu sa vyskytnúť aj pri užívaní Twynsty:

#### Telmisartan

U pacientov, ktorí užívali samotný telmisartan, boli hlásené tieto ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):  
infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest (napr. bolesť hrdla, zápal prínosových dutín, prechladnutie), nedostatok červených krviniek (anémia), vysoké hladiny draslíka v krvi, dýchavičnosť, plynatosť, zvýšené potenie, poškodenie obličiek vrátane náhleho zlyhania obličiek, zvýšené hladiny kreatinínu.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):  
zvýšenie určitého druhu bielych krviniek (eozinofília), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), alergická reakcia (napríklad vyrážka, svrbenie, sťažené dýchanie, pískavé dýchanie, opuch tváre alebo nízky krvný tlak), nízka hladina cukru v krvi (u pacientov s cukrovkou), porucha zraku, rýchly tep srdca, žalúdočné ťažkosti, abnormálna funkcia pečene, žihľavka (urtikária), vyrážka vyvolaná liekom, zápal šliach, ochorenie podobné chrípke (napríklad bolesť svalov, pocit celkového nepokoja), znížený hemoglobín (krvná bielkovina), zvýšená hladina kreatíninfosfokinázy v krvi.

Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a porucha pečene sa vyskytli u japonských pacientov po telmisartane po uvedení lieku na trh. Tento vedľajší účinok sa pravdepodobnejšie vyskytne u japonských pacientov.

#### Amlodipín

U pacientov, ktorí užívali samotný amlodipín, boli hlásené tieto ďalšie vedľajšie účinky:



Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

zmeny nálady, porucha zraku, zvonenie v ušiach, dýchavičnosť, kýchanie/nachladnutie, zmeny vo vyprázdňovaní čriev, strata vlasov, neobvyklá podliatina a krvácanie (poškodenie červených krviniek), strata farby kože, zvýšené potenie, ťažkosti pri močení, častejší pocit nutkania na močenie najmä počas noci, zväčšenie prsných žliaz u mužov, bolesť, zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

zmätenosť.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

znížený počet bielych krviniek (leukopénia), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), alergická reakcia (napr. vyrážka, svrbenie, sťažené dýchanie, dýchavičnosť, opuch tváre alebo nízky krvný tlak), zvýšenie hladiny cukru v krvi, nekontrolovateľné trhavé a šklbavé pohyby, srdcový záchvat, nepravidelný tep srdca, zápal krvných ciev, zápal pankreasu, zápal sliznice žalúdka (gastritída), zápal pečene, zožltnutie pokožky (žltáčka), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov so žltáčkou, rýchly opuch kože a sliznice (angioedém), závažné kožné reakcie, žihľavka (urtikária), závažné alergické reakcie s tvorbou pľuzgierov na koži a slizniciach (exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm), zvýšená citlivosť kože na slnečné svetlo.

Neznáme: frekvencia sa nedá stanoviť z dostupných údajov:

Závažné alergické reakcie s tvorbou pľuzgierov na koži a slizniciach (toxická epidermálna nekrolýza).

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Twynstu**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. Vyberte tabletu Twynsty z blistra bezprostredne pred jej užitím.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Twynsta obsahuje**

- Liečivá sú telmisartan a amlodipín.  
Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipiniumbesilát).
- Ďalšie zložky sú koloidný oxid kremičitý bezvodý, brilantová modrá FCF (E133), čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), magnéziumstearát, kukuričný škrob, meglumín, mikrokryštalická celulóza, povidon K25, predželatinovaný škrob (pripravený z kukuričného škrobu), hydroxid sodný, sorbitol (E420).

### **Ako vyzerá Twynsta a obsah balenia**

Twynsta 40 mg/10 mg tablety sú modro-biele, dvojvrstvé tablety oválneho tvaru s vyrytým kódom lieku A2 na jednej strane a logom spoločnosti na bielej strane.

Twynsta je dostupná v škatuľke obsahujúcej 14, 28, 56, 98 tabliet v blistroch hliník/hliník alebo obsahujúcej 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabliet v perforovaných dávkovacích blistroch hliník/hliník.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

#### **Výrobca**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. S r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

**Písomná informácia pre používateľa**  
**Twynsta 80 mg/5 mg tablety**  
telmisartan/amlodipín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Twynsta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Twynstu
3. Ako užívať Twynstu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Twynstu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

## **1. Čo je Twynsta a na čo sa používa**

Tablety Twynsty obsahujú dve liečivá nazývané telmisartan a amlodipín. Obe tieto zložky pomáhajú kontrolovať váš vysoký krvný tlak:

- Telmisartan patrí do skupiny liečiv s názvom “antagonisty receptorov angiotenzínu II”. Angiotenzín II je látka produkovaná v tele, ktorá spôsobuje zúženie krvných ciev a tým zvýšenie krvného tlaku. Telmisartan účinkuje tak, že blokuje účinok angiotenzínu II.
- Amlodipín patrí do skupiny liečiv nazývaných “blokátory kalciového kanála”. Amlodipín bráni prechodu vápnika do steny krvných ciev, čím predchádza zužovaniu krvných ciev. To znamená, že obe tieto liečivá spolu pomáhajú zabrániť zúženiu krvných ciev. Výsledkom je, že krvné cievy sa uvoľnia a krvný tlak sa zníži.

**Twynsta sa používa** na liečbu vysokého krvného tlaku

- u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným amlodipínom.
- u dospelých pacientov, ktorí už užívajú telmisartan a amlodipín v oddelených tabletách a ktorí si kvôli väčšiemu pohodliu želajú namiesto toho užívať tie isté dávky v jednej tablete.

Neliečený vysoký krvný tlak môže poškodiť krvné cievy vo viacerých orgánoch, čo pre pacientov znamená riziko závažných príhod ako sú srdcový záchvat, srdcové alebo obličkové zlyhanie, náhla cievna mozgová príhoda alebo slepota. Pred výskytom týchto poškodení zvyčajne nie sú žiadne príznaky vysokého krvného tlaku. Preto je dôležité pravidelné meranie krvného tlaku na zistenie, či je v normálnom rozsahu.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Twynstu**

**Neužívajte Twynstu**

- ak ste alergický na telmisartan alebo amlodipín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- ak ste alergický na iné lieky dihydropyridínového typu (jeden z typov blokátorov kalciového kanála).
- ak ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace. (Vhodnejšie je vyhnúť sa užívaniu Twynsty vo včasnom štádiu tehotenstva - pozri časť Tehotenstvo.)
- ak máte závažné problémy s pečeňou alebo biliárnu obštrukciu (problémy s odvádzaním žlče z pečene a žlčníka).
- ak trpíte na nízky srdcový výdaj v dôsledku závažného problému so srdcom.
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskirén.

Ak spozorujete niektorý z uvedených príznakov, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi skôr ako začnete užívať Twynstu.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Twynstu, obráťte sa na svojho lekára, ak trpíte alebo sa niekedy u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich stavov alebo ochorení:

- ochorenie obličiek alebo transplantácia obličky.
- zúženie krvných ciev vedúcich do jednej alebo oboch obličiek (renálna arteriálna stenóza).
- ochorenie pečene.
- problémy so srdcom.
- zvýšená hladina aldosterónu (ktorá môže viesť k zadržiavaniu vody a solí v tele spolu s nerovnováhou rôznych minerálov v krvi).
- nízky krvný tlak (hypotenzia), môže sa vyskytnúť, ak ste dehydrovaný (nadmerná strata vody z tela) alebo máte nedostatok soli kvôli diuretickej liečbe ('tabletky na odvodnenie'), diétu s nízkym obsahom soli, hnačku alebo vracanie.
- zvýšená hladina draslíka v krvi.
- cukrovka.
- zúženie aorty (aortálna stenóza).
- bolesť na hrudi spôsobená srdcovými problémami v pokoji alebo pri minimálnej námahe (nestabilná angina pectoris).
- srdcový záchvat za posledné štyri týždne.

Predtým, ako začnete užívať Twynstu, obráťte sa na svojho lekára:

- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - inhibitor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
  - aliskirén.
 Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi. Pozri tiež „Neužívajte Twynstu“
- ak užívate digoxín, liek používaný na liečbu srdcového zlyhávania.

V prípade chirurgického zákroku alebo anestézie musíte informovať svojho lekára, že užívate Twynstu.

### Deti a dospelí

Twynsta sa neodporúča u detí a dospelých vo veku do 18 rokov.

### Iné lieky a Twynsta

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár možno bude potrebovať zmeniť dávkovanie iných liekov alebo bude musieť urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno budete musieť prestať užívať

jeden z týchto liekov. Vzťahuje sa to najmä na lieky uvedené nižšie, ak sa užívajú súčasne s Twynstou:

- lieky s obsahom lítia, na liečbu niektorých druhov depresie.
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka v krvi, ako sú náhrady soli obsahujúce draslík, draslík šetriace diuretiká (niektoré 'tablety na odvodnenie').
- antagonisty receptora pre angiotenzín II.
- ak užívate inhibítor ACE alebo aliskirén (pozri tiež informácie v častiach "Neužívajte Twynstu" a „Upozornenia a opatrenia“).
- NSA (nesteroidné protizápalové lieky, napr. kyselina acetylsalicylová alebo ibuprofén), heparín, imunosupresíva (napr. cyklosporín alebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.
- rifampicín, erytromycín, klaritromycín (antibiotiká).
- ľubovník bodkovaný.
- lieky na liečbu HIV/AIDS (napr. ritonavir) alebo na liečbu plesňových infekcií (napr. ketokonazol).
- diltiazem (liek na srdce).
- simvastatín na liečbu zvýšených hladín cholesterolu.
- digoxín.

Ako pri iných liekoch znižujúcich krvný tlak, účinok Twynsty sa môže znížiť, ak užívate NSA (nesteroidné protizápalové lieky, ako napr. kyselina acetylsalicylová alebo ibuprofén) alebo kortikosteroidy.

Twynsta môže zvýšiť účinok iných liekov znižujúcich krvný tlak používaných na liečbu vysokého krvného tlaku alebo liekov, ktoré majú potenciál znižovať krvný tlak (napr. baklofén, amifostin, neuroleptiká alebo antidepresíva).

### **Twynsta a jedlo a napoje**

Alkohol môže zhoršiť nízky krvný tlak. Môžete to spozorovať ako závrat pri vstávaní.

Ak užívate Twynstu, grapefruitová šťava a grapefruit sa nemajú konzumovať. Je to preto, že grapefruit a grapefruitová šťava môžu viesť u niektorých pacientov ku zvýšeniu hladín liečiva amlodipínu v krvi a môžu zvýšiť krvný tlak znižujúc tak účinok Twynsty.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

#### Tehotenstvo

Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár vám zvyčajne odporučí ukončiť užívanie Twynsty pred otehotnením alebo čo najskôr keď zistíte, že ste tehotná a odporučí vám, užívať iný liek namiesto Twynsty. Twynsta sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po treťom mesiaci tehotenstva.

#### Dojčenie

Ukázalo sa, že amlodipín prechádza v malých množstvách do materského mlieka.

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojdíte alebo začínate dojčiť. Twynsta sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia a váš lekár vám môže vybrať inú liečbu ak si želáte dojčiť, zvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo sa narodilo predčasne.

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

U niektorých ľudí sa pri liečbe vysokého krvného tlaku môžu vyskytnúť vedľajšie účinky ako mdloby, ospalosť, závraty alebo pocit točenia (vertigo). Ak pociťujete tieto vedľajšie účinky, nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

### Twynsta obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 337,28 mg sorbitolu v každej tablete.

Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, alebo ak vám bola diagnostikovaná dedičná neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže spracovať fruktózu, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako užijete alebo dostanete tento liek.

## 3. Ako užívať Twynstu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne. Dbajte na to, aby ste tablety užívali každý deň v rovnakom čase. Tabletu Twynsty vyberte z blistra len bezprostredne pre užitím.

Twynstu môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť vodou alebo iným nealkoholickým nápojom.

Ak vaša pečeň nefunguje správne, zvyčajná dávka nemá prekročiť jednu 40 mg/5 mg tabletu alebo jednu 40 mg/10 mg tabletu denne.

### Ak užijete viac Twynsty, ako máte

Ak náhodne užijete priveľa tabliet, bezodkladne kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo najbližšiu pohotovosť. Môže sa stať, že budete mať nízky krvný tlak a rýchly tep srdca. Bol hlásený aj pomalý tep srdca, závraty, znížená funkcia obličiek vrátane zlyhania obličiek a taktiež výrazný a dlhodobo nízky krvný tlak, vrátane šoku a smrti.

### Ak zabudnete užiť Twynstu

Ak zabudnete užiť váš liek, užite ho ihneď ako si spomeniete a potom pokračujte v užívaní ako zvyčajne. Ak jeden deň neužijete vašu tabletu, užite svoju zvyčajnú dávku v nasledujúci deň. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### Ak prestanete užívať Twynstu

Je dôležité, aby ste užívali Twynstu každý deň, až kým vám váš lekár neurčí inak. Ak máte pocit, že účinok Twynsty je príliš silný alebo príliš slabý, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a môžu si vyžadovať okamžitú lekársku starostlivosť:**

Ak máte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite vyhľadajte svojho lekára:



sepsa (často nazývaná „otrava krvi“, je závažnou infekciou celého tela sprevádzaná vysokou horúčkou a pocitom, že ste ťažko chorý/á), náhly opuch kože a slizníc (angioedém); tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb), no extrémne závažné a pacienti majú ukončiť užívanie lieku a okamžite vyhľadať svojho lekára. Ak sa tieto účinky neliečia, môžu byť smrteľné. Zvýšený výskyt sepsy sa zaznamenal len u telmisartanu, avšak pre Twynstu sa nedá vylúčiť.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):  
závraty, opuch členku (edém).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):  
ospalivosť, migréna, bolesti hlavy, brnenie alebo trpnutie rúk alebo nôh, pocit závratu (vertigo), pomalý tep srdca, palpitácie (uvedomovanie si tlkotu srdca), nízky tlak krvi (hypotenzia), závraty pri postavení sa (ortostatická hypotenzia), návaly horúčavy, kašeľ, bolesť žalúdka (bolesť brucha), hnačka, napínanie na vracanie (nauzea), svrbenie, bolesti kĺbov, svalové kŕče, bolesti svalov, neschopnosť erekcie, slabosť, bolesť v hrudníku, únava, opuch (edém), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):  
infekcia močového mechúra, pocit smútku (depresia), pocit úzkosti, nespavosť, mdloby, poškodenie nervov rúk alebo nôh, znížená citlivosť pri dotyku, porucha chuti, tras, pocit na zvracanie, zväčšenie d'asien, nepohodlie v oblasti brucha, sucho v ústach, ekzém (ochorenie kože), začervenanie kože, vyrážka, bolesť v chrbte, bolesť nôh, pocit nutkania na močenie počas noci, pocit nepohody (nepokoj), zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):  
Progresívne zjazvenie pľúcneho tkaniva (intersticiálna choroba pľúc [hlavne pneumónia interstícia s nadmerným počtom eozinofilov])

Pri užívaní liečiv telmisartan alebo amlodipín sa pozorovali nasledovné vedľajšie účinky a môžu sa vyskytnúť aj pri užívaní Twynsty:

#### Telmisartan

U pacientov, ktorí užívali samotný telmisartan, boli hlásené tieto ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):  
infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest (napr. bolesť hrdla, zápal prínosových dutín, prechladnutie), nedostatok červených krviniek (anémia), vysoké hladiny draslíka v krvi, dýchavičnosť, plynatosť, zvýšené potenie, poškodenie obličiek vrátane náhleho zlyhania obličiek, zvýšené hladiny kreatinínu.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):  
zvýšenie určitého druhu bielych krviniek (eozinofília), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), alergická reakcia (napríklad vyrážka, svrbenie, s'ťažené dýchanie, pískavé dýchanie, opuch tváre alebo nízky krvný tlak), nízka hladina cukru v krvi (u pacientov s cukrovkou), porucha zraku, rýchly tep srdca, žalúdočné ťažkosti, abnormálna funkcia pečene, žihľavka (urtikária), vyrážka vyvolaná liekom, zápal šliach, ochorenie podobné chrípke (napríklad bolesť svalov, pocit celkového nepokoj), znížený hemoglobín (krvná bielkovina), zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy v krvi.

Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a porucha pečene sa vyskytli u japonských pacientov po uvedení lieku na trh. Tento vedľajší účinok sa pravdepodobnejšie vyskytne u japonských pacientov.

### Amlodipín

U pacientov, ktorí užívali samotný amlodipín, boli hlásené tieto ďalšie vedľajšie účinky:

#### Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

zmeny nálady, porucha zraku, zvonenie v ušiach, dýchavičnosť, kýchanie/nachladnutie, zmeny vo vyprázdňovaní čriev, strata vlasov, neobvyklá podliatina a krvácanie (poškodenie červených krviniek), strata farby kože, zvýšené potenie, ťažkosti pri močení, častejší pocit nutkania na močenie najmä počas noci, zväčšenie prsných žliaz u mužov, bolesť, zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti.

#### Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

zmätenosť.

#### Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

znížený počet bielych krviniek (leukopénia), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), alergická reakcia (napr. vyrážka, svrbenie, sťažené dýchanie, dýchavičnosť, opuch tváre alebo nízky krvný tlak), zvýšenie hladiny cukru v krvi, nekontrolovateľné trhavé a šklbavé pohyby, srdcový záchvat, nepravidelný tep srdca, zápal krvných ciev, zápal pankreasu, zápal sliznice žalúdka (gastritída), zápal pečene, zožltnutie pokožky (žltáčka), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov so žltáčkou, rýchly opuch kože a sliznice (angioedém), závažné kožné reakcie, žihľavka (urtikária), závažné alergické reakcie s tvorbou pľuzgierov na koži a slizniciach (exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm), zvýšená citlivosť kože na slnečné svetlo.

#### Neznáme: frekvencia sa nedá stanoviť z dostupných údajov:

Závažné alergické reakcie s tvorbou pľuzgierov na koži a slizniciach (toxická epidermálna nekrolýza).

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Twynstu**

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Vyberte tabletu Twynsty z blistra bezprostredne pred jej užitím.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Twynsta obsahuje**

- Liečivá sú telmisartan a amlodipín.  
Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát).

- Ďalšie zložky sú koloidný oxid kremičitý bezvodý, briliantová modrá FCF (E133), čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), magnéziumstearát, kukuričný škrob, meglumín, mikrokryštalická celulóza, povidon K25, predželatinovaný škrob (pripravený z kukuričného škrobu), hydroxid sodný, sorbitol (E420).

### **Ako vyzerá Twynsta a obsah balenia**

Twynsta 80 mg/5 mg tablety sú modro-biele, dvojvrstvové tablety oválneho tvaru s vyrytým kódom lieku A3 na jednej strane a logom spoločnosti na bielej strane.

Twynsta je dostupná v škatuľke obsahujúcej 14, 28, 56, 98 tabliet v blistroch hliník/hliník alebo obsahujúcej 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabliet v perforovaných dávkovacích blistroch hliník/hliník.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

#### **Výrobca**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. S r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

**Písomná informácia pre používateľa**  
**Twynsta 80 mg /10 mg tablety**  
telmisartan/amlodipín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Twynsta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Twynstu
3. Ako užívať Twynstu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Twynstu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

## **1. Čo je Twynsta a na čo sa používa**

Tablety lieku Twynsta obsahujú dve liečivá nazývané telmisartan a amlodipín. Obe tieto zložky pomáhajú kontrolovať váš vysoký krvný tlak:

- Telmisartan patrí do skupiny liečiv s názvom “antagonisty receptorov angiotenzínu II”. Angiotenzín II je látka produkovaná v tele, ktorá spôsobuje zúženie krvných ciev a tým zvýšenie krvného tlaku. Telmisartan účinkuje tak, že blokuje účinok angiotenzínu II.
- Amlodipín patrí do skupiny liečiv nazývaných “blokátory kalciového kanála”. Amlodipín bráni prechodu vápnika do steny krvných ciev, čím predchádza zužovaniu krvných ciev. To znamená, že obe tieto liečivá spolu pomáhajú zabrániť zúženiu krvných ciev. Výsledkom je, že krvné cievy sa uvoľnia a krvný tlak sa zníži.

**Twynsta sa používa** na liečbu vysokého krvného tlaku

- u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným amlodipínom.
- u dospelých pacientov, ktorí už užívajú telmisartan a amlodipín v oddelených tabletách a ktorí si kvôli väčšiemu pohodliu želajú namiesto toho užívať tie isté dávky v jednej tablete.

Neliečený vysoký krvný tlak môže poškodiť krvné cievy vo viacerých orgánoch, čo pre pacientov znamená riziko závažných príhod ako sú srdcový záchvat, srdcové alebo obličkové zlyhanie, náhla cievna mozgová príhoda alebo slepota. Pred výskytom týchto poškodení zvyčajne nie sú žiadne príznaky vysokého krvného tlaku. Preto je dôležité pravidelné meranie krvného tlaku na zistenie, či je v normálnom rozsahu.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Twynstu**

**Neužívajte Twynstu**

- ak ste alergický na telmisartan alebo amlodipín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- ak ste alergický na iné lieky dihydropyridínového typu (jeden z typov blokátorov kalciového kanála).
- ak ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace. (Vhodnejšie je vyhnúť sa užívaniu Twynsty vo včasnom štádiu tehotenstva - pozri časť Tehotenstvo.)
- ak máte závažné problémy s pečeňou alebo biliárnu obštrukciu (problémy s odvádzaním žlče z pečene a žlčníka).
- ak trpíte na nízky srdcový výdaj v dôsledku závažného problému so srdcom.
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskirén.

Ak spozorujete niektorý z uvedených príznakov, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi skôr ako začnete užívať Twynstu.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Twynstu, obráťte sa na svojho lekára, ak trpíte alebo sa niekedy u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich stavov alebo ochorení:

- ochorenie obličiek alebo transplantácia obličky.
- zúženie krvných ciev vedúcich do jednej alebo oboch obličiek (renálna arteriálna stenóza).
- ochorenie pečene.
- problémy so srdcom.
- zvýšená hladina aldosterónu (ktorá môže viesť k zadržiavaniu vody a solí v tele spolu s nerovnováhou rôznych minerálov v krvi).
- nízky krvný tlak (hypotenzia), môže sa vyskytnúť, ak ste dehydrovaný (nadmerná strata vody z tela) alebo máte nedostatok soli kvôli diuretickej liečbe ('tabletky na odvodnenie'), diétu s nízkym obsahom soli, hnačku alebo vracanie.
- zvýšená hladina draslíka v krvi.
- cukrovka.
- zúženie aorty (aortálna stenóza).
- bolesť na hrudi spôsobená srdcovými problémami v pokoji alebo pri minimálnej námahe (nestabilná angina pectoris).
- srdcový záchvat za posledné štyri týždne.

Predtým, ako začnete užívať Twynstu, obráťte sa na svojho lekára:

- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
  - aliskirén.
 Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi. Pozri tiež „Neužívajte Twynstu“
- ak užívate digoxín, liek používaný na liečbu srdcového zlyhávania.

V prípade chirurgického zákroku alebo anestézie musíte informovať svojho lekára, že užívate Twynstu.

### Deti a dospelí

Twynsta sa neodporúča u detí a dospelých vo veku do 18 rokov.

### Iné lieky a Twynsta

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár možno bude potrebovať zmeniť dávkovanie iných liekov alebo

bude musieť urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno budete musieť prestať užívať jeden z týchto liekov. Vzťahuje sa to najmä na lieky uvedené nižšie, ak sa užívajú súčasne s Twynstou:

- lieky s obsahom lítia, na liečbu niektorých druhov depresie.
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka v krvi, ako sú náhrady soli obsahujúce draslík, draslík šetriace diuretiká (niektoré 'tablety na odvodnenie').
- antagonisty receptora pre angiotenzín II.
- ak užívate inhibítor ACE alebo aliskirén (pozri tiež informácie v častiach "Neužívajte Twynstu" a „Upozornenia a opatrenia“).
- NSA (nesteroidné protizápalové lieky, napr. kyselina acetylsalicylová alebo ibuprofén), heparín, imunosupresíva (napr. cyklosporín alebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.
- rifampicín, erytromycín, klaritromycín (antibiotiká).
- ľubovník bodkovaný.
- lieky na liečbu HIV/AIDS (napr. ritonavir) alebo na liečbu plesňových infekcií (napr. ketokonazol).
- diltiazem (liek na srdce).
- simvastatín na liečbu zvýšených hladín cholesterolu.
- digoxín.

Ako pri iných liekoch znižujúcich krvný tlak, účinok Twynsty sa môže znížiť, ak užívate NSA (nesteroidné protizápalové lieky, ako napr. kyselina acetylsalicylová alebo ibuprofén) alebo kortikosteroidy.

Twynsta môže zvýšiť účinok iných liekov znižujúcich krvný tlak používaných na liečbu vysokého krvného tlaku alebo liekov, ktoré majú potenciál znižovať krvný tlak (napr. baklofén, amifostin, neuroleptiká alebo antidepresíva).

### **Twynsta a jedlo a nápoje**

Alkohol môže zhoršiť nízky krvný tlak. Môžete to spozorovať ako závrat pri vstávaní.

Ak užívate Twynstu, grapefruitová šťava a grapefruit sa nemajú konzumovať. Je to preto, že grapefruit a grapefruitová šťava môžu viesť u niektorých pacientov ku zvýšeniu hladín liečiva amlodipínu v krvi a môžu zvýšiť krvný tlak znižujúci tak účinok Twynsty.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

#### Tehotenstvo

Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár vám zvyčajne odporučí ukončiť užívanie Twynsty pred otehotnením alebo čo najskôr keď zistíte, že ste tehotná a odporučí vám, užívať iný liek namiesto Twynsty. Twynsta sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po treťom mesiaci tehotenstva.

#### Dojčenie

Ukázalo sa, že amlodipín prechádza v malých množstvách do materského mlieka.

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojdíte alebo začínate dojčiť. Twynsta sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia a váš lekár vám môže vybrať inú liečbu ak si želáte dojčiť, zvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo sa narodilo predčasne.

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.



## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

U niektorých ľudí sa pri liečbe vysokého krvného tlaku môžu vyskytnúť vedľajšie účinky ako mdloby, ospalosť, závraty alebo pocit točenia (vertigo). Ak pociťujete tieto vedľajšie účinky, nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

### Twynsta obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 337,28 mg sorbitolu v každej tablete.

Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, alebo ak vám bola diagnostikovaná dedičná neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže spracovať fruktózu, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako užijete alebo dostanete tento liek.

## 3. Ako užívať Twynstu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne. Dbajte na to, aby ste tablety užívali každý deň v rovnakom čase. Tabletu Twynsty vyberte z blistra len bezprostredne pre užitím.

Twynstu môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť vodou alebo iným nealkoholickým nápojom.

Ak vaša pečeň nefunguje správne, zvyčajná dávka nemá prekročiť jednu 40 mg/5 mg tabletu alebo jednu 40 mg/10 mg tabletu denne.

### Ak užijete viac Twynsty, ako máte

Ak náhodne užijete priveľa tabliet, bezodkladne kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo najbližšiu pohotovosť. Môže sa stať, že budete mať nízky krvný tlak a rýchly tep srdca. Bol hlásený aj pomalý tep srdca, závraty, znížená funkcia obličiek vrátane zlyhania obličiek a taktiež výrazný a dlhodobý nízky krvný tlak, vrátane šoku a smrti.

### Ak zabudnete užiť Twynstu

Ak zabudnete užiť váš liek, užite ho ihneď ako si spomeniete a potom pokračujte v užívaní ako zvyčajne. Ak jeden deň neužijete vašu tabletu, užite svoju zvyčajnú dávku v nasledujúci deň. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### Ak prestanete užívať Twynstu

Je dôležité, aby ste užívali Twynstu každý deň, až kým vám váš lekár neurčí inak. Ak máte pocit, že účinok Twynsty je príliš silný alebo príliš slabý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a môžu si vyžadovať okamžitú lekársku starostlivosť:

Ak máte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite vyhľadajte svojho lekára:

sepsa (často nazývaná „otrava krvi“, je závažnou infekciou celého tela sprevádzaná vysokou horúčkou a pocitom, že ste ťažko chorý/á), náhly opuch kože a slizníc (angioedém); tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb), no extrémne závažné a pacienti majú ukončiť užívanie lieku a okamžite vyhľadať svojho lekára. Ak sa tieto účinky neliečia, môžu byť smrteľné. Zvýšený výskyt sepsy sa zaznamenal len u telmisartanu, avšak pre Twynstu sa nedá vylúčiť.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):  
závraty, opuch členku (edém).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):  
ospalivosť, migréna, bolesti hlavy, brnenie alebo trpnutie rúk alebo nôh, pocit závratu (vertigo), pomalý tep srdca, palpitácie (uvedomovanie si tlkotu srdca), nízky tlak krvi (hypotenzia), závraty pri postavení sa (ortostatická hypotenzia), návaly horúčavy, kašeľ, bolesť žalúdka (bolesť brucha), hnačka, napínanie na vracanie (nauzea), svrbenie, bolesti kĺbov, svalové kŕče, bolesti svalov, neschopnosť erekcie, slabosť, bolesť v hrudníku, únava, opuch (edém), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):  
infekcia močového mechúra, pocit smútku (depresia), pocit úzkosti, nespavosť, mdloby, poškodenie nervov rúk alebo nôh, znížená citlivosť pri dotyku, porucha chuti, tras, pocit na zvracanie, zväčšenie d'asien, nepohodlie v oblasti brucha, sucho v ústach, ekzém (ochorenie kože), začervenanie kože, vyrážka, bolesť v chrbte, bolesť nôh, pocit nutkania na močenie počas noci, pocit nepohody (nepokoj), zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):  
Progresívne zjazvenie pľúcneho tkaniva (intersticiálna choroba pľúc [hlavne pneumónia interstícia s nadmerným počtom eozinofilov])

Pri užívaní liečiv telmisartan alebo amlodipín sa pozorovali nasledovné vedľajšie účinky a môžu sa vyskytnúť aj pri užívaní Twynsty:

#### Telmisartan

U pacientov, ktorí užívali samotný telmisartan, boli hlásené tieto ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):  
infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest (napr. bolesť hrdla, zápal prínosových dutín, prechladnutie), nedostatok červených krviniek (anémia), vysoké hladiny draslíka v krvi, dýchavičnosť, plynatosť, zvýšené potenie, poškodenie obličiek vrátane náhleho zlyhania obličiek, zvýšené hladiny kreatinínu.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):  
zvýšenie určitého druhu bielych krviniek (eozinofília), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), alergická reakcia (napríklad vyrážka, svrbenie, sťažené dýchanie, pískavé dýchanie, opuch tváre alebo nízky krvný tlak), nízka hladina cukru v krvi (u pacientov s cukrovkou), porucha zraku, rýchly tep srdca, žalúdočné ťažkosti, abnormálna funkcia pečene, žihľavka (urtikária), vyrážka vyvolaná liekom, zápal šliach, ochorenie podobné chrípke (napríklad bolesť svalov, pocit celkového nepokoj), znížený hemoglobín (krvná bielkovina), zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy v krvi.

Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a porucha pečene sa vyskytli u japonských pacientov po uvedení lieku na trh. Tento vedľajší účinok sa pravdepodobnejšie vyskytne u japonských pacientov.

### Amlodipín

U pacientov, ktorí užívali samotný amlodipín, boli hlásené tieto ďalšie vedľajšie účinky:

#### Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

zmeny nálady, porucha zraku, zvonenie v ušiach, dýchavičnosť, kýchanie/nachladnutie, zmeny vo vyprázdňovaní čriev, strata vlasov, neobvyklá podliatina a krvácanie (poškodenie červených krviniek), strata farby kože, zvýšené potenie, ťažkosti pri močení, častejší pocit nutkania na močenie najmä počas noci, zväčšenie prsných žliaz u mužov, bolesť, zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti.

#### Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

zmätenosť.

#### Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

znížený počet bielych krviniek (leukopénia), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), alergická reakcia (napr. vyrážka, svrbenie, sťažené dýchanie, dýchavičnosť, opuch tváre alebo nízky krvný tlak), zvýšenie hladiny cukru v krvi, nekontrolovateľné trhavé a šklbavé pohyby, srdcový záchvat, nepravidelný tep srdca, zápal krvných ciev, zápal pankreasu, zápal sliznice žalúdka (gastritída), zápal pečene, zožltnutie pokožky (žltáčka), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov so žltáčkou, rýchly opuch kože a sliznice (angioedém), závažné kožné reakcie, žihľavka (urtikária), závažné alergické reakcie s tvorbou pľuzgierov na koži a slizniciach (exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm), zvýšená citlivosť kože na slnečné svetlo.

#### Neznáme: frekvencia sa nedá stanoviť z dostupných údajov:

Závažné alergické reakcie s tvorbou pľuzgierov na koži a slizniciach (toxická epidermálna nekrolýza).

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Twynstu**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. Vyberte tabletu Twynsty z blistra bezprostredne pred jej užitím.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Twynsta obsahuje**

- Liečivá sú telmisartan a amlodipín.  
Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipiniumbesilát).

- Ďalšie zložky sú koloidný oxid kremičitý bezvodý, briliantová modrá FCF (E133), čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), magnéziumstearát, kukuričný škrob, meglumín, mikrokryštalická celulóza, povidon K25, predželatinovaný škrob (pripravený z kukuričného škrobu), hydroxid sodný, sorbitol (E420).

### **Ako vyzerá Twynsta a obsah balenia**

Twynsta 80 mg/10 mg tablety sú modro-biele, dvojvrstvové tablety oválneho tvaru s vyrytým kódom lieku A4 na jednej strane a logom spoločnosti na bielej strane.

Twynsta je dostupná v škatuľke obsahujúcej 14, 28, 56, 98 tabliet v blistroch hliník/hliník alebo obsahujúcej 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tabliet v perforovaných dávkovacích blistroch hliník/hliník.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

#### **Výrobca**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. S r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>