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).

Pomocné látky 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, dvojvrstvové tablety oválneho tvaru s dĺžkou približne 14 mm s vyrytým kódom lieku A1 a logom spoločnosti na bielej vrstve.

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 klinický vhodné, môže sa zvážiť 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 antihypertenznej 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 ľudia (> 65 rokov)
Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov. U veľmi starých pacientov je dostupných veľmi málo informácii.
U starších ľudí sa odporúčajú bežné režimy dávok amlodipínu, ale zvýšenie dávky sa má vykonávať opatrne (pozri časť 4.4).

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 nie je dialyzovateľný a telmisartan nie je možné odstrániť z krvi hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný (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
Perorálne použitie.
Twynsta sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Twynstu sa odporúča podávať s malým množstvom tekutiny.
Z dôvodu hygroskopických vlastností tabliet sa má Twynsta uchovávať v zatavenom blistri. Tablety sa majú z blistra vybrať až bezprostredne pred podaním (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť 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 ml/min/1,73 m^2) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita
Blokátory receptora angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátormi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientiek,

ktoré plánujú graviditu, má byť antihypertenzná liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba blokátormi 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 pečeňovou nedostatočnosťou sa môže očakávať znížený hepatálny klírens.
U pacientov s poruchou funkcie pečene je predĺžený polčas amlodipínu a hodnoty AUC sú vyššie. Odporúčania pre dávky nie sú stanovené. Amlodipín sa má preto začať podávať v dávke na spodnej hranici dávkovacieho rozsahu a na začiatku liečby ako aj pri zvyšovaní dávky sa má postupovať opatrne.
Telmisartan/amlodipín sa má u týchto pacientov podávať opatrne.

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

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky
Ak sa telmisartan/amlodipín používa 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. Amlodipín nie je dialyzovateľný a telmisartan nie je možné odstrániť z krvi hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

Pacienti s depléciou objemu a/alebo sodíka
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 renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)
Preukázalo sa, že súbežné používanie 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 renín-angiotenzín-aldosterónového systému
U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti renín-angiotenzín-aldosterónového systému (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 údaje podporujúce užívanie telmisartanu/amlodipínu u nestabilnej angíny pectoris a počas alebo do jedného mesiaca po infarkte myokardu.

Pacienti so srdcovým zlyhávaním
V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii amlodipínu u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhávaním (III. a IV. trieda NYHA) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom v porovnaní so skupinou s placebom (pozri časť 5.1). Preto sa má u pacientov so srdcovým zlyhávaním postupovať opatrne.
Blokátory kalciového kanála vrátane amlodipínu sa majú používať opatrne u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, pretože môžu zvyšovať riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a úmrtnosť.

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
Používanie liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, môže spôsobiť hyperkaliémiu. Hyperkaliémia môže byť smrteľná u starších ľudí, u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou, u diabetikov, u pacientov liečených súbežne inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s pridruženými udalosťami.

Pred zvážením súbežného používania 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 renín-angiotenzín-aldosterónový systém 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, blokátory 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 ischémia končatín, rabdomyolýza, rozsiahla trauma).

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

Starší pacienti
Zvýšenie dávky amlodipínu sa má u starších pacientov vykonávať opatrne (pozri časť 4.2 a 5.2).

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

Sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Ischemické ochorenie srdca
Ako pri iných antihypertenzívach, nadmerné zníženie 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 súvisiace s touto kombináciou
Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom.

Pri súbežnom používaní je potrebné vziať do úvahy

Iné antihypertenzíva
Hypotenzný účinok telmisartanu/amlodipínu sa môže zvýšiť súbežným užívaním iných antihypertenzív.

Lieky s potenciálom hypotenzného účinku
Na základe ich farmakologických vlastností sa dá predpokladať, že nasledujúce lieky môžu zosilniť 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

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Draslík šetriace diuretiká alebo náhrady draslíka
Blokátory 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 signifikantnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súbežné používanie týchto liečiv indikované pri dokázanej hypokaliémii, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa pravidelne monitorovať sérové hladiny draslíka.

Lítium
Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a s blokátormi 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 antihypertenzné látky ovplyvňujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS)
Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (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).

Súbežné užívanie vyžadujúce zvýšenú pozornosť

Nesteroidné protizápalové lieky
NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových režimoch dávok, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť antihypertenzný účinok blokátorov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súbežné podávanie blokátorov 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 ľudí. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a má sa zvážiť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súbežnej liečby a potom pravidelne.

Ramipril
V jednej štúdii 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 súbežnom používaní 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

Súbežné používanie vyžadujúce opatrnosť

CYP3A4 inhibítory
Súbežné používanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k významnému zvýšeniu expozície amlodipínu s následným zvýšeným rizikom vzniku hypotenzie. Klinický vplyv týchto farmakokinetických zmien môže byť u starších ľudí výraznejší. Môže sa preto vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

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 úprava dávky počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Dantrolén (infúzia)
U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou. Z dôvodu rizika vzniku hyperkaliémie sa u pacientov citlivých na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie odporúča vyhnúť sa súbežnému podávaniu blokátorov kalciového kanála, ako je napríklad amlodipín.

Grapefruit a grapefruitová šťava
Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, keďže sa biologická dostupnosť môže u niektorých pacientov zvýšiť, čo môže mať za následok zvýšenie hypotenzného účinku.

Pri súbežnom používaní 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 hladín takrolimu a úpravu dávky takrolimu, ak je to vhodné.

Cyklosporín
Neuskutočnili sa žiadne štúdie liekových interakcií s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov ani u iných populácií s výnimkou pacientov s transplantovanou obličkou, u ktorých sa zistili premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 %-40 %) cyklosporínu. Je potrebné zvážiť sledovanie koncentrácií cyklosporínu u pacientov s transplantovanou obličkou, ktorí užívajú amlodipín, a podľa potreby sa má znížiť dávka cyklosporínu.

Inhibítory mechanistického cieľa rapamycínu (Mechanistic Target of Rapamycin, mTOR)
Inhibítory mTOR, ako napríklad sirolimus, temsirolimus a everolimus, sú substrátmi CYP3A. Amlodipín je slabým inhibítorom CYP3A. Pri súbežnom používaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorov mTOR.

Simvastatín
Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu so simvastatínom 80 mg malo za následok zvýšenie expozície simvastatínu až o 77 % v porovnaní so samotne podávaným simvastatínom. Preto má byť dávka simvastatínu u pacientov užívajúcich amlodipín obmedzená na 20 mg denne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití telmisartanu/amlodipínu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity s telmisartanom/amlodipínom sa na zvieratách neuskutočnili.

Telmisartan

Užívanie blokátorov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie blokátorov 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 presvedčivé, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Aj keď neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku blokátorov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátormi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientiek, ktoré plánujú graviditu, má byť antihypertenzná liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba blokátormi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe blokátormi 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 (zlyhávanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).
Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom blokátorov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.
Novorodenci, ktorých matky užívali blokátory receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Amlodipín

Bezpečnosť amlodipínu počas ľudskej gravidity nebola stanovená.
V štúdiách na zvieratách sa pozorovala pri vysokých dávkach reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3).

Dojčenie
Amlodipín sa vylučuje do ľudského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom na 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na deti nie je známy.
Pretože nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitia telmisartanu počas dojčenia, použitie telmisartanu/amlodipínu sa neodporúča a preferuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom v priebehu dojčenia, 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.
Nevykonali sa osobitné štúdie reprodukčnej toxicity s kombináciou telmisartanu a amlodipínu.

V predklinických štúdiách sa nezistil žiadny účinok telmisartanu na samčiu alebo samičiu fertilitu.

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciového kanála boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermie. Klinické údaje o potenciálnom účinku amlodipínu na fertilitu nie sú dostatočné. V jednej štúdii na potkanoch sa zistili nežiaduce účinky na samčiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Twynsta má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri riadení vozidiel alebo obsluhovaní strojov sa má zvážiť skutočnosť, že pri užívaní antihypertenznej liečby sa príležitostne môže vyskytnúť synkopa, ospalosť, závraty alebo vertigo (pozri časť 4.8). Pokiaľ pacienti pocítia uvedené nežiaduce reakcie, majú sa potenciálne nebezpečným činnostiam ako sú vedenie vozidiel alebo obsluha strojov vyhnúť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce reakcie zahŕňajú závraty a periférny edém. Zriedkavo sa môže objaviť závažná synkopa (menej než 1 prípad na 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 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 reakcie sú usporiadané podľa názvov frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

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

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

Veľmi zriedkavé			extrapyramidálny syndróm, hypertónia
Poruchy oka			
Časté			poruchy zraku (vrátane diplopie)
Menej časté			poškodenie zraku
Zriedkavé		poruchy zraku	
Poruchy ucha a labyrintu			
Menej časté	vertigo		tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Menej časté	bradykardia, palpitácie		
Zriedkavé		tachykardia	
Veľmi zriedkavé			infarkt myokardu, arytmia, ventrikulárna tachykardia, atriálna fibrilácia
Poruchy ciev			
Menej časté	hypotenzia, ortostatická hypotenzia, návaly horúčavy		
Veľmi zriedkavé			vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Menej časté	kašeľ	dyspnoe	dyspnoe, rinitída
Veľmi zriedkavé	intersticiálna choroba pľúc[3]		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Časté			zmeny činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)
Menej časté	bolesť brucha, hnačka, nauzea	plynatosť	
Zriedkavé	vracanie, gingiválna hypertrofia, dyspepsia, sucho v ústach	žalúdočný diskomfort	
Veľmi zriedkavé			pankreatitída, gastritída

Poruchy pečene a žlčových ciest			
Zriedkavé		abnormálna funkcia pečene, poruchy pečene[2]	
Veľmi zriedkavé			hepatitída, žltačka, zvýšené koncentrácie pečeňových enzýmov (väčšinou zodpovedajú cholestáze)
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Menej časté	pruritus	hyperhidróza	alopécia, purpura, zmena sfarbenia kože, hyperhidróza
Zriedkavé	ekzém, erytém, vyrážka	angioedém (vrátane fatálnych následkov), lieková vyrážka, toxická kožná vyrážka, urtikária	
Veľmi zriedkavé			angioedém, multiformný erytém, urtikária, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, fotosenzitivita
Neznáme			toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Časté			opuch členkov
Menej časté	artralgia, svalové kŕče (kŕče v nohách), myalgia		
Zriedkavé	bolesť chrbta, bolesť končatín (bolesť nôh)	bolesť šliach (príznaky podobné tendinitíde)	
Poruchy obličiek a močových ciest			
Menej časté		porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhávania obličiek	porucha močenia, polakizúria
Zriedkavé	noktúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			
Menej časté	erektilná dysfunkcia		gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Časté	periférny edém		
Menej časté	asténia, bolesť na hrudi, únava, edém		bolesť
Zriedkavé	nevoľnosť	ochorenie podobné chrípke	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Menej časté	zvýšenie koncentrácií pečeňových enzýmov	zvýšenie koncentrácie kreatinínu v krvi	zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti
Zriedkavé	zvýšenie koncentrácie kyseliny močovej v krvi	zvýšenie koncentrácie kreatinínfosfokinázy v krvi, zníženie koncentrácie hemoglobínu	

[1]: táto príhoda môže byť náhodná alebo spojená s mechanizmom v súčasnosti neznámym
[2]: väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene/poruchy pečene sa vyskytla u japonských pacientov po telmisartane zo skúseností po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.
[3]: zo skúseností po uvedení lieku na trh sa pre telmisartan hlásili 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 prehnanými farmakologickými účinkami. Očakáva sa, že najvýraznejším prejavom predávkovania telmisartanom je hypotenzia a tachykardia; tiež boli hlásené bradykardia, závrat, zvýšenie koncentrácie kreatinínu v sére a akútne zlyhávanie obličiek.
Predávkovanie amlodipínom môže vyústiť do excesívnej periférnej vazodilatácie a pravdepodobne reflexnej tachykardie. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne predĺžená hypotenzia vyúsťujúca až do šoku s následkom smrti.
Ako následok predávkovania amlodipínom sa zriedkavo hlásil nekardiogénny pľúcny edém, ktorý sa prejavuje s oneskoreným nástupom (24-48 hodín po požití) a vyžaduje si ventilačnú podporu.
Urýchľujúcimi faktormi môžu byť skoré resuscitačné opatrenia (vrátane hyperydratácie) na udržanie perfúzie a srdcového výdaja.

Liečba
Pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času, ktorý uplynul od požitia lieku 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.

V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. U zdravých dobrovoľníkov sa ukázalo, že použitie aktívneho uhlia až do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znižuje rýchlosť absorpcie amlodipínu. Amlodipín nie je dialyzovateľný a telmisartan nie je možné odstrániť z krvi hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, blokátory receptorov angiotenzínu II (ARBs) a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09DB04.

Twynsta kombinuje dve antihypertenzné zložky s komplementárnym mechanizmom kontroly krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: blokátor receptora angiotenzínu II, telmisartan a dihydropyridínový blokátor kalciových kanálov, amlodipín.
Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzný 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 blokátor receptora angiotenzínu II (typ AT_1). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT_1, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nejaví žiadnu parciálnu agonistickú účinnosť na AT_1 receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT_1 receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT_2 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 od najnižšej po najvyššiu koncentráciu, ktoré sú trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách. 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. Prínos diuretického a natriuretického účinku lieku k jeho hypotenznému pôsobeniu sa ešte len bude určovať. Antihypertenzný účinok telmisartanu je porovnateľný s účinkom predstaviteľov iných tried antihypertenzív (preukázalo sa v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lisinoprilom).

Po náhlom 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 antihypertenzné 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.
Štúdia ONTARGET sa vykonala u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Štúdia VA NEPHRON-D sa vykonala u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.
Tieto štúdie 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.

Štúdia ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bola navrhnutá 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. Štúdia bola predčasne ukončená 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.

<u>Amlodipín</u>
Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonista kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov srdca a ciev. Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev vedúci k zníženiu periférnej cievnej rezistencie a tým aj k zníženiu krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, 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 normálnou funkciou obličiek mali terapeutické dávky amlodipínu za následok zníženie obličkovej vaskulárnej rezistencie, zvýšenie rýchlosti 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.

V placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE) navrhnutej na hodnotenie pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA III-IV užívajúci digoxín, diuretiká a ACE inhibítory sa preukázalo, že

podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbidity 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 alebo objektívnych nálezov svedčiacich o existujúcej ischemickej chorobe, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov, digitálisu a diuretík, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej populácii bol amlodipín spojený so zvýšenými hláseniami výskytu pľúcneho edému.

Telmisartan/Amlodipín
V 8-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej faktoriálnej štúdii s paralelnými skupinami u 1 461 pacientov s ľahkou až ťažkou hypertenziou (to znamená diastolický tlak v sede ≥ 95 a < 119 mmHg) liečba s každou kombináciou dávky Twynsty viedla k signifikantne väčšej redukcii diastolického aj systolického krvného tlaku a vyššími mieram kontroly krvného tlaku v porovnaní s príslušnou monoterapiou.

Twynsta vykázala redukciu systolického/diastolického krvného tlaku v závislosti na dávke v rámci terapeutického dávkovacieho rozsahu -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, v uvedenom poradí. Hodnoty sú prispôsobené východiskovým hodnotám a krajine.

Väčšina antihypertenzného účinku sa dosiahla do 2 týždňov od začiatku liečby.
Podskupina 1 050 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou (DTK ≥ 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 so 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 mierami výskytu edémov (1,4 % so 40 mg/5 mg; 0,5 % s 80 mg/5 mg; 17,6 % s amlodipínom 10 mg).

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

V ďalšej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej, štúdii s paralelnými skupinami, s celkovým počtom 1 097 pacientov s ľahkou až ťažkou 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 alebo 10 mg). Po 8 týždňoch liečby, každá z kombinácií bola štatisticky signifikantne lepšia ako obe monoterapie amlodipínu v redukcii systolického a diastolického krvného tlaku (-13,6/-9,4 mmHg, -1,0/-10,6 mmHg so 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 dosiahli sa vyššie miery kontroly diastolického krvného tlaku v porovnaní s respektívnymi monoterapiami (56,7 %, 63,8 % so 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg verzus 42 %; 56,7 % s amlodipínom 5 mg a 10 mg). Miery výskytu edémov sa signifikantne znížili so 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 zaslepenej, aktívne kontrolovanej, štúdii s paralelnými skupinami, s celkovým počtom 947 pacientov s ľahkou až ťažkou hypertenziou, ktorí neboli adekvátne 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 kombinačná liečba 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 so 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus -7,4/-6,5 mmHg s amlodipínom 10 mg) a dosiahli sa vyššie miery normalizácie diastolického krvného tlaku v porovnaní s monoterapiou (63,7 %, 66,5 % so 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus 51,1 % s amlodipínom 10 mg).

V dvoch zodpovedajúcich, otvorených dlhodobých štúdiách so sledovaním pacientov trvajúcich ďalších 6 mesiacov sa počas celého skúšania 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 reakcií pri Twynste bol v programe klinických skúšaní nízky, iba u 12,7 % liečených pacientov sa vyskytli nežiaduce reakcie. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli periférny edém a závrat, pozri tiež časť 4.8. Hlásené nežiaduce reakcie boli v súlade s predpokladanými nežiaducimi reakciami na základe bezpečnostných profilov zložiek telmisartanu a amlodipínu. Nezaznamenali sa nové alebo viac závažné nežiaduce reakcie. Prípady týkajúce sa výskytu edému (periférny edém, generalizovaný edém a edém) boli trvalo nižšie u pacientov, ktorí dostávali Twynstu v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali amlodipín 10 mg. V štúdii s faktoriálnym dizajnom boli miery výskytu 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 miery výskytu edému 4,4 % pre 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pre 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 neskúmala v žiadnej inej populácii pacientov okrem tej s hypertenziou. Telmisartan sa skúmal vo veľkej záverečnej štúdii na 25 620 pacientoch s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (ONTARGET). Amlodipín sa skúmal u pacientov s chronickou stabilnou angínou 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
Rýchlosť 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 rozsahu 64 a 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnené príjmom potravy.

Distribúcia
Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (> 99,5 %), hlavne na albumín a kyslý alfa-1 glykoproteín. Priemerný zjavný distribučný objem (V_{dss}) v 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 proteíny.

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 eliminačným polčasom > 20 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a v menšej miere plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšuje s dávkou disproporčne. 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. Desať 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 disproporčne.

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Pediatrická populácia (do 18 rokov)
K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

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

Starší ľudia
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 ľahkou až stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobné plazmatické koncentrácie telmisartanu. Avšak u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou, ktorí sa podrobujú dialýze, sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan má u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou pevnú väzbu na proteíny plazmy a nemôže sa odstrániť dialýzou. Eliminačný polčas sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nemení. Farmakokinetika amlodipínu nie je signifikantne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene
Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti telmisartanu až do takmer 100 %. Eliminačný polčas telmisartanu sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení. Pacienti s pečeňovou 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 sa navzájom neprekrývajú, 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 vedúce k expozíciám porovnateľným 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 a atrofia obličkových kanálikov. 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 enzýmu konvertujúceho angiotenzín a blokátormi receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnou náhradou fyziologického roztoku. U oboch druhov sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ktoré sú tiež skupinovým účinkom inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín a iných blokátorov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam.
Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú vplyv na postnatálny vývoj plodu ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.
Nedokázala sa mutagenita a významná klastogénna aktivita v štúdiách *invitro* ani karcinogenita u potkanov a myší.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia
Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach ukázali oneskorený dátum pôrodu, predĺžené trvanie samotného pôrodu a znížené prežívanie mláďat pri dávkach približne 50-násobne vyšších než maximálne odporúčaná dávka pre ľudí vypočítaná na základe mg/kg.

Poruchy fertility
Účinok na fertilitu potkanov liečených perorálnym amlodipíniummaleinátom nebol pozorovaný (samce počas 64 dní a samice počas 14 dní pred párením) v dávkach do 10 mg amlodipínu/kg/deň (asi 8-násobná* maximálna odporúčaná dávka u ľudí 10 mg/deň vypočítaná na základe mg/m^2).
V inej štúdii na potkanoch, v ktorej sa samcom potkanov podával amlodipíniumbesilát po dobu 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vypočítanej na základe mg/kg, boli zistené znížené plazmatické hladiny folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu, ako aj zníženia hustoty spermií a počtu zrelých spermatidov a Sertoliho buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza
Potkany a myši, ktorým sa podával amlodipín v potrave počas dvoch rokov pri koncentráciách vypočítaných tak, aby poskytovali denné hladiny dávok 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň nepreukázali žiadny dôkaz karcinogenity. Najvyššia dávka (v prípade myší podobná a v prípade potkanov dvakrát vyššia* ako je maximálna odporúčaná klinická dávka 10 mg vypočítaná na základe na mg/m^2) bola v prípade myší, avšak nie v prípade potkanov, blízka maximálnej tolerovanej dávke.
Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom na úrovni génov ani chromozómov.

*Zakladajúc sa na telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Koloidný oxid kremičitý bezvodý
Briliantová modrá FCF (E133)
Čierny oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)
Magnéziumstearát
Kukuričný škrob
Meglumín
Mikrokryštalická celulóza
Povidón 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.

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 tabletu 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 a iné zaobchádzanie s liekom

Z dôvodu hygroskopických vlastností tabliet sa má telmisartan uchovávať v zatavenom blistri. Tablety sa majú z blistra vybrať až bezprostredne pred podaním.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
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: 07. 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).

Pomocné látky 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, dvojvrstvové tablety oválneho tvaru s dĺžkou približne 14 mm s vyrytým kódom lieku A2 a logom spoločnosti na bielej vrstve.

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 samotným 10 mg amlodipínom.

Pred prechodom na fixnú kombináciu sa odporúča individuálne stanovenie dávok liečiv (t.j. amlodipínu a telmisartanu). Keď je to klinický vhodné, môže sa zvážiť 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 antihypertenznej 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 ľudia (> 65 rokov)
Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov. U veľmi starých pacientov je dostupných veľmi málo informácii.
U starších ľudí sa odporúčajú bežné režimy dávok amlodipínu, ale zvýšenie dávky sa má vykonávať opatrne (pozri časť 4.4).

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 nie je dialyzovateľný a telmisartan nie je možné odstrániť z krvi hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný (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
Perorálne použitie.
Twynsta sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Twynstu sa odporúča podávať s malým množstvom tekutiny.
Z dôvodu hygroskopických vlastností tabliet sa má Twynsta uchovávať v zatavenom blistri. Tablety sa majú z blistra vybrať až bezprostredne pred podaním (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť 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 ml/min/1,73 m^2) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita
Blokátory receptora angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátormi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientiek,

ktoré plánujú graviditu, má byť antihypertenzná liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba blokátormi 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 pečeňovou nedostatočnosťou sa môže očakávať znížený hepatálny klírens.
U pacientov s poruchou funkcie pečene je predĺžený polčas amlodipínu a hodnoty AUC sú vyššie. Odporúčania pre dávky nie sú stanovené. Amlodipín sa má preto začať podávať v dávke na spodnej hranici dávkovacieho rozsahu a na začiatku liečby ako aj pri zvyšovaní dávky sa má postupovať opatrne.
Telmisartan/amlodipín sa má u týchto pacientov podávať opatrne.

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

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky
Ak sa telmisartan/amlodipín používa 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. Amlodipín nie je dialyzovateľný a telmisartan nie je možné odstrániť z krvi hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

Pacienti s depléciou objemu a/alebo sodíka
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 renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)
Preukázalo sa, že súbežné používanie 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 renín-angiotenzín-aldosterónového systému
U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti renín-angiotenzín-aldosterónového systému (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 údaje podporujúce užívanie telmisartanu/amlodipínu u nestabilnej angíny pectoris a počas alebo do jedného mesiaca po infarkte myokardu.

Pacienti so srdcovým zlyhávaním
V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii amlodipínu u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhávaním (III. a IV. trieda NYHA) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom v porovnaní so skupinou s placebom (pozri časť 5.1). Preto sa má u pacientov so srdcovým zlyhávaním postupovať opatrne.
Blokátory kalciového kanála vrátane amlodipínu sa majú používať opatrne u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, pretože môžu zvyšovať riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a úmrtnosť.

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
Používanie liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, môže spôsobiť hyperkaliémiu. Hyperkaliémia môže byť smrteľná u starších ľudí, u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou, u diabetikov, u pacientov liečených súbežne inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s pridruženými udalosťami.

Pred zvážením súbežného používania 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 renín-angiotenzín-aldosterónový systém 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, blokátory 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 ischémia končatín, rabdomyolýza, rozsiahla trauma).

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

Starší pacienti
Zvýšenie dávky amlodipínu sa má u starších pacientov vykonávať opatrne (pozri časť 4.2 a 5.2).

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

Sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Ischemické ochorenie srdca
Ako pri iných antihypertenzívach, nadmerné zníženie 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 súvisiace s touto kombináciou
Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom.

Pri súbežnom používaní je potrebné vziať do úvahy

Iné antihypertenzíva
Hypotenzný účinok telmisartanu/amlodipínu sa môže zvýšiť súbežným užívaním iných antihypertenzív.

Lieky s potenciálom hypotenzného účinku
Na základe ich farmakologických vlastností sa dá predpokladať, že nasledujúce lieky môžu zosilniť 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

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Draslík šetriace diuretiká alebo náhrady draslíka
Blokátory 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 signifikantnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súbežné používanie týchto liečiv indikované pri dokázanej hypokaliémii, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa pravidelne monitorovať sérové hladiny draslíka.

Lítium
Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a s blokátormi 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 antihypertenzné látky ovplyvňujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS)
Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (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).

Súbežné užívanie vyžadujúce zvýšenú pozornosť

Nesteroidné protizápalové lieky
NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových režimoch dávok, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť antihypertenzný účinok blokátorov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súbežné podávanie blokátorov 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 ľudí. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a má sa zvážiť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súbežnej liečby a potom pravidelne.

Ramipril
V jednej štúdii 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 súbežnom používaní 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

Súbežné používanie vyžadujúce opatrnosť

CYP3A4 inhibítory
Súbežné používanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k významnému zvýšeniu expozície amlodipínu s následným zvýšeným rizikom vzniku hypotenzie. Klinický vplyv týchto farmakokinetických zmien môže byť u starších ľudí výraznejší. Môže sa preto vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

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 úprava dávky počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Dantrolén (infúzia)
U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou. Z dôvodu rizika vzniku hyperkaliémie sa u pacientov citlivých na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie odporúča vyhnúť sa súbežnému podávaniu blokátorov kalciového kanála, ako je napríklad amlodipín.

Grapefruit a grapefruitová šťava
Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, keďže sa biologická dostupnosť môže u niektorých pacientov zvýšiť, čo môže mať za následok zvýšenie hypotenzného účinku.

Pri súbežnom používaní 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 hladín takrolimu a úpravu dávky takrolimu, ak je to vhodné.

Cyklosporín
Neuskutočnili sa žiadne štúdie liekových interakcií s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov ani u iných populácií s výnimkou pacientov s transplantovanou obličkou, u ktorých sa zistili premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 %-40 %) cyklosporínu. Je potrebné zvážiť sledovanie koncentrácií cyklosporínu u pacientov s transplantovanou obličkou, ktorí užívajú amlodipín, a podľa potreby sa má znížiť dávka cyklosporínu.

Inhibítory mechanistického cieľa rapamycínu (Mechanistic Target of Rapamycin, mTOR)
Inhibítory mTOR, ako napríklad sirolimus, temsirolimus a everolimus, sú substrátmi CYP3A. Amlodipín je slabým inhibítorom CYP3A. Pri súbežnom používaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorov mTOR.

Simvastatín
Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu so simvastatínom 80 mg malo za následok zvýšenie expozície simvastatínu až o 77 % v porovnaní so samotne podávaným simvastatínom. Preto má byť dávka simvastatínu u pacientov užívajúcich amlodipín obmedzená na 20 mg denne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití telmisartanu/amlodipínu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity s telmisartanom/amlodipínom sa na zvieratách neuskutočnili.

Telmisartan

Užívanie blokátorov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie blokátorov 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 presvedčivé, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Aj keď neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku blokátorov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátormi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientiek, ktoré plánujú graviditu, má byť antihypertenzná liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba blokátormi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe blokátormi 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 (zlyhávanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).
Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom blokátorov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.
Novorodenci, ktorých matky užívali blokátory receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Amlodipín

Bezpečnosť amlodipínu počas ľudskej gravidity nebola stanovená.
V štúdiách na zvieratách sa pozorovala pri vysokých dávkach reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3).

Dojčenie
Amlodipín sa vylučuje do ľudského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom na 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na deti nie je známy.
Pretože nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitia telmisartanu počas dojčenia, použitie telmisartanu/amlodipínu sa neodporúča a preferuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom v priebehu dojčenia, 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.

Nevykonali sa osobitné štúdie reprodukčnej toxicity s kombináciou telmisartanu a amlodipínu. V predklinických štúdiách sa nezistil žiadny účinok telmisartanu na samčiu alebo samičiu fertilitu.

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciového kanála boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermie. Klinické údaje o potenciálnom účinku amlodipínu na fertilitu nie sú dostatočné. V jednej štúdii na potkanoch sa zistili nežiaduce účinky na samčiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Twynsta má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri riadení vozidiel alebo obsluhovaní strojov sa má zvážiť skutočnosť, že pri užívaní antihypertenznej liečby sa príležitostne môže vyskytnúť synkopa, ospalosť, závraty alebo vertigo (pozri časť 4.8). Pokiaľ pacienti pocítia uvedené nežiaduce reakcie, majú sa potenciálne nebezpečným činnostiam ako sú vedenie vozidiel alebo obsluha strojov vyhnúť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce reakcie zahŕňajú závraty a periférny edém. Zriedkavo sa môže objaviť závažná synkopa (menej než 1 prípad na 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 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 reakcie sú usporiadané podľa názvov frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

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

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

Veľmi zriedkavé			extrapyramidálny syndróm, hypertónia
Poruchy oka			
Časté			poruchy zraku (vrátane diplopie)
Menej časté			poškodenie zraku
Zriedkavé		poruchy zraku	
Poruchy ucha a labyrintu			
Menej časté	vertigo		tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Menej časté	bradykardia, palpitácie		
Zriedkavé		tachykardia	
Veľmi zriedkavé			infarkt myokardu, arytmia, ventrikulárna tachykardia, atriálna fibrilácia
Poruchy ciev			
Menej časté	hypotenzia, ortostatická hypotenzia, návaly horúčavy		
Veľmi zriedkavé			vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Menej časté	kašeľ	dyspnoe	dyspnoe, rinitída
Veľmi zriedkavé	intersticiálna choroba pľúc[3]		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Časté			zmeny činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)
Menej časté	bolesť brucha, hnačka, nauzea	plynatosť	
Zriedkavé	vracanie, gingiválna hypertrofia, dyspepsia, sucho v ústach	žalúdočný diskomfort	
Veľmi zriedkavé			pankreatitída, gastritída

Poruchy pečene a žlčových ciest			
Zriedkavé		abnormálna funkcia pečene, poruchy pečene[2]	
Veľmi zriedkavé			hepatitída, žltačka, zvýšené koncentrácie pečeňových enzýmov (väčšinou zodpovedajú cholestáze)
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Menej časté	pruritus	hyperhidróza	alopécia, purpura, zmena sfarbenia kože, hyperhidróza
Zriedkavé	ekzém, erytém, vyrážka	angioedém (vrátane fatálnych následkov), lieková vyrážka, toxická kožná vyrážka, urtikária	
Veľmi zriedkavé			angioedém, multiformný erytém, urtikária, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, fotosenzitivita
Neznáme			toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Časté			opuch členkov
Menej časté	artralgia, svalové kŕče (kŕče v nohách), myalgia		
Zriedkavé	bolesť chrbta, bolesť končatín (bolesť nôh)	bolesť šliach (príznaky podobné tendinitíde)	
Poruchy obličiek a močových ciest			
Menej časté		porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhávania obličiek	porucha močenia, polakizúria
Zriedkavé	noktúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			
Menej časté	erektilná dysfunkcia		gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			

Časté	periférny edém		
Menej časté	asténia, bolesť na hrudi, únava, edém		bolesť
Zriedkavé	nevoľnosť	ochorenie podobné chrípke	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Menej časté	zvýšenie koncentrácií pečeňových enzýmov	zvýšenie koncentrácie kreatinínu v krvi	zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti
Zriedkavé	zvýšenie koncentrácie kyseliny močovej v krvi	zvýšenie koncentrácie kreatinínfosfokinázy v krvi, zníženie koncentrácie hemoglobínu	

[1]: táto príhoda môže byť náhodná alebo spojená s mechanizmom v súčasnosti neznámym
[2]: väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene/poruchy pečene sa vyskytla u japonských pacientov po telmisartane zo skúseností po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.
[3]: zo skúseností po uvedení lieku na trh sa pre telmisartan hlásili 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 prehnanými farmakologickými účinkami. Očakáva sa, že najvýraznejším prejavom predávkovania telmisartanom je hypotenzia a tachykardia; tiež boli hlásené bradykardia, závrat, zvýšenie koncentrácie kreatinínu v sére a akútne zlyhávanie obličiek.
Predávkovanie amlodipínom môže vyústiť do excesívnej periférnej vazodilatácie a pravdepodobne reflexnej tachykardie. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne predĺžená hypotenzia vyúsťujúca až do šoku s následkom smrti.
Ako následok predávkovania amlodipínom sa zriedkavo hlásil nekardiogénny pľúcny edém, ktorý sa prejavuje s oneskoreným nástupom (24-48 hodín po požití) a vyžaduje si ventilačnú podporu. Urýchľujúcimi faktormi môžu byť skoré resuscitačné opatrenia (vrátane hyperydratácie) na udržanie perfúzie a srdcového výdaja.

Liečba
Pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času, ktorý uplynul od požitia lieku 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.
V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. U zdravých dobrovoľníkov sa ukázalo, že použitie aktívneho uhlia až do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znižuje rýchlosť absorpcie

amlodipínu. Amlodipín nie je dialyzovateľný a telmisartan nie je možné odstrániť z krvi hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, blokátory receptorov angiotenzínu II (ARBs) a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09DB04.

Twynsta kombinuje dve antihypertenzné zložky s komplementárnym mechanizmom kontroly krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: blokátor receptora angiotenzínu II, telmisartan a dihydropyridínový blokátor kalciových kanálov, amlodipín.
Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzný 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 blokátor receptora angiotenzínu II (typ AT_1). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT_1, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nejaví žiadnu parciálnu agonistickú účinnosť na AT_1 receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT_1 receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT_2 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 od najnižšej po najvyššiu koncentráciu, ktoré sú trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách. 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. Prínos diuretického a natriuretického účinku lieku k jeho hypotenznému pôsobeniu sa ešte len bude určovať. Antihypertenzný účinok telmisartanu je porovnateľný s účinkom predstaviteľov iných tried antihypertenzív (preukázalo sa v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lisinoprilom).

Po náhlom 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 antihypertenzné 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.
Štúdia ONTARGET sa vykonala u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Štúdia VA NEPHRON-D sa vykonala u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.
Tieto štúdie 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.

Štúdia ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bola navrhnutá 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. Štúdia bola predčasne ukončená 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.

<u>Amlodipín</u>
Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonista kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov srdca a ciev. Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev vedúci k zníženiu periférnej cievnej rezistencie a tým aj k zníženiu krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, 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 normálnou funkciou obličiek mali terapeutické dávky amlodipínu za následok zníženie obličkovej vaskulárnej rezistencie, zvýšenie rýchlosti 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.

V placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE) navrhnutej na hodnotenie pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA III-IV užívajúci digoxín, diuretiká a ACE inhibítory sa preukázalo, že

podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbidity 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 alebo objektívnych nálezov svedčiacich o existujúcej ischemickej chorobe, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov, digitálisu a diuretík, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej populácii bol amlodipín spojený so zvýšenými hláseniami výskytu pľúcneho edému.

Telmisartan/Amlodipín
V 8-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej faktoriálnej štúdii s paralelnými skupinami u 1 461 pacientov s ľahkou až ťažkou hypertenziou (to znamená diastolický tlak v sede ≥ 95 a < 119 mmHg) liečba s každou kombináciou dávky Twynsty viedla k signifikantne väčšej redukcii diastolického aj systolického krvného tlaku a vyššími mieram kontroly krvného tlaku v porovnaní s príslušnou monoterapiou.

Twynsta vykázala redukciu systolického/diastolického krvného tlaku v závislosti na dávke v rámci terapeutického dávkovacieho rozsahu -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, v uvedenom poradí. Hodnoty sú prispôsobené východiskovým hodnotám a krajine.

Väčšina antihypertenzného účinku sa dosiahla do 2 týždňov od začiatku liečby.
Podskupina 1 050 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou (DTK ≥ 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 so 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 mierami výskytu edémov (1,4 % so 40 mg/5 mg; 0,5 % s 80 mg/5 mg; 17,6 % s amlodipínom 10 mg).

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

V ďalšej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej, štúdii s paralelnými skupinami, s celkovým počtom 1 097 pacientov s ľahkou až ťažkou 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 alebo 10 mg). Po 8 týždňoch liečby, každá z kombinácií bola štatisticky signifikantne lepšia ako obe monoterapie amlodipínu v redukcii systolického a diastolického krvného tlaku (-13,6/-9,4 mmHg, -1,0/-10,6 mmHg so 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 dosiahli sa vyššie miery kontroly diastolického krvného tlaku v porovnaní s respektívnymi monoterapiami (56,7 %, 63,8 % so 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg verzus 42 %; 56,7 % s amlodipínom 5 mg a 10 mg). Miery výskytu edémov sa signifikantne znížili so 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 zaslepenej, aktívne kontrolovanej, štúdii s paralelnými skupinami, s celkovým počtom 947 pacientov s ľahkou až ťažkou hypertenziou, ktorí neboli adekvátne 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 kombinačná liečba 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 so 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus -7,4/-6,5 mmHg s amlodipínom 10 mg) a dosiahli sa vyššie miery normalizácie diastolického krvného tlaku v porovnaní s monoterapiou (63,7 %, 66,5 % so 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus 51,1 % s amlodipínom 10 mg).

V dvoch zodpovedajúcich, otvorených dlhodobých štúdiách so sledovaním pacientov trvajúcich ďalších 6 mesiacov sa počas celého skúšania 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 reakcií pri Twynste bol v programe klinických skúšaní nízky, iba u 12,7 % liečených pacientov sa vyskytli nežiaduce reakcie. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli periférny edém a závrat, pozri tiež časť 4.8. Hlásené nežiaduce reakcie boli v súlade s predpokladanými nežiaducimi reakciami na základe bezpečnostných profilov zložiek telmisartanu a amlodipínu. Nezaznamenali sa nové alebo viac závažné nežiaduce reakcie. Prípady týkajúce sa výskytu edému (periférny edém, generalizovaný edém a edém) boli trvalo nižšie u pacientov, ktorí dostávali Twynstu v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali amlodipín 10 mg. V štúdii s faktoriálnym dizajnom boli miery výskytu 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 miery výskytu edému 4,4 % pre 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pre 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 neskúmala v žiadnej inej populácii pacientov okrem tej s hypertenziou. Telmisartan sa skúmal vo veľkej záverečnej štúdii na 25 620 pacientoch s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (ONTARGET). Amlodipín sa skúmal u pacientov s chronickou stabilnou angínou 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
Rýchlosť 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 rozsahu 64 a 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnené príjmom potravy.

Distribúcia
Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (> 99,5 %), hlavne na albumín a kyslý alfa-1 glykoproteín. Priemerný zjavný distribučný objem (V_{dss}) v 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 proteíny.

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 eliminačným polčasom > 20 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a v menšej miere plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšuje s dávkou disproporčne. 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. Desať 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 disproporčne.

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Pediatrická populácia (do 18 rokov)
K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

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

Starší ľudia
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 ľahkou až stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobné plazmatické koncentrácie telmisartanu. Avšak u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou, ktorí sa podrobujú dialýze, sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan má u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou pevnú väzbu na proteíny plazmy a nemôže sa odstrániť dialýzou. Eliminačný polčas sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nemení. Farmakokinetika amlodipínu nie je signifikantne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene
Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti telmisartanu až do takmer 100 %. Eliminačný polčas telmisartanu sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení. Pacienti s pečeňovou 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 sa navzájom neprekrývajú, 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 vedúce k expozíciám porovnateľným 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 a atrofia obličkových kanálikov. 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 enzýmu konvertujúceho angiotenzín a blokátormi receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnou náhradou fyziologického roztoku. U oboch druhov sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ktoré sú tiež skupinovým účinkom inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín a iných blokátorov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam.
Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú vplyv na postnatálny vývoj plodu ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.
Nedokázala sa mutagenita a významná klastogénna aktivita v štúdiách *invitro* ani karcinogenita u potkanov a myší.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia
Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach ukázali oneskorený dátum pôrodu, predĺžené trvanie samotného pôrodu a znížené prežívanie mláďat pri dávkach približne 50-násobne vyšších než maximálne odporúčaná dávka pre ľudí vypočítaná na základe mg/kg.

Poruchy fertility
Účinok na fertilitu potkanov liečených perorálnym amlodipíniummaleinátom nebol pozorovaný (samce počas 64 dní a samice počas 14 dní pred párením) v dávkach do 10 mg amlodipínu/kg/deň (asi 8-násobná* maximálna odporúčaná dávka u ľudí 10 mg/deň vypočítaná na základe mg/m^2).
V inej štúdii na potkanoch, v ktorej sa samcom potkanov podával amlodipíniumbesilát po dobu 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vypočítanej na základe mg/kg, boli zistené znížené plazmatické hladiny folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu, ako aj zníženia hustoty spermií a počtu zrelých spermatidov a Sertoliho buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza
Potkany a myši, ktorým sa podával amlodipín v potrave počas dvoch rokov pri koncentráciách vypočítaných tak, aby poskytovali denné hladiny dávok 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň nepreukázali žiadny dôkaz karcinogenity. Najvyššia dávka (v prípade myší podobná a v prípade potkanov dvakrát vyššia* ako je maximálna odporúčaná klinická dávka 10 mg vypočítaná na základe na mg/m^2) bola v prípade myší, avšak nie v prípade potkanov, blízka maximálnej tolerovanej dávke.
Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom na úrovni génov ani chromozómov.

*Zakladajúc sa na telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Koloidný oxid kremičitý bezvodý
Briliantová modrá FCF (E133)
Čierny oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)
Magnéziumstearát
Kukuričný škrob
Meglumín
Mikrokryštalická celulóza
Povidón 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.

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 tabletu 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 a iné zaobchádzanie s liekom

Z dôvodu hygroskopických vlastností tabliet sa má telmisartan uchovávať v zatavenom blistri. Tablety sa majú z blistra vybrať až bezprostredne pred podaním.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
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: 07. 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).

Pomocné látky 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, dvojvrstvové tablety oválneho tvaru s dĺžkou približne 16 mm s vyrytým kódom lieku A3 a logom spoločnosti na bielej vrstve.

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 Twynstou 40 mg/5 mg.

Pred prechodom na fixnú kombináciu sa odporúča individuálne stanovenie dávok liečiv (t.j. amlodipínu a telmisartanu). Keď je to klinický vhodné, môže sa zvážiť 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 antihypertenznej 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 ľudia (> 65 rokov)
Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov. U veľmi starých pacientov je dostupných veľmi málo informácii.
U starších ľudí sa odporúčajú bežné režimy dávok amlodipínu, ale zvýšenie dávky sa má vykonávať opatrne (pozri časť 4.4).

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 nie je dialyzovateľný a telmisartan nie je možné odstrániť z krvi hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný (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
Perorálne použitie.
Twynsta sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Twynstu sa odporúča podávať s malým množstvom tekutiny.
Z dôvodu hygroskopických vlastností tabliet sa má Twynsta uchovávať v zatavenom blistri. Tablety sa majú z blistra vybrať až bezprostredne pred podaním (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť 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 ml/min/1,73 m^2) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita
Blokátory receptora angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátormi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientiek,

ktoré plánujú graviditu, má byť antihypertenzná liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba blokátormi 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 pečeňovou nedostatočnosťou sa môže očakávať znížený hepatálny klírens.
U pacientov s poruchou funkcie pečene je predĺžený polčas amlodipínu a hodnoty AUC sú vyššie. Odporúčania pre dávky nie sú stanovené. Amlodipín sa má preto začať podávať v dávke na spodnej hranici dávkovacieho rozsahu a na začiatku liečby ako aj pri zvyšovaní dávky sa má postupovať opatrne.
Telmisartan/amlodipín sa má u týchto pacientov podávať opatrne.

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

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky
Ak sa telmisartan/amlodipín používa 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. Amlodipín nie je dialyzovateľný a telmisartan nie je možné odstrániť z krvi hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

Pacienti s depléciou objemu a/alebo sodíka
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 renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)
Preukázalo sa, že súbežné používanie 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 renín-angiotenzín-aldosterónového systému
U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti renín-angiotenzín-aldosterónového systému (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 údaje podporujúce užívanie telmisartanu/amlodipínu u nestabilnej angíny pectoris a počas alebo do jedného mesiaca po infarkte myokardu.

Pacienti so srdcovým zlyhávaním
V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii amlodipínu u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhávaním (III. a IV. trieda NYHA) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom v porovnaní so skupinou s placebom (pozri časť 5.1). Preto sa má u pacientov so srdcovým zlyhávaním postupovať opatrne.
Blokátory kalciového kanála vrátane amlodipínu sa majú používať opatrne u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, pretože môžu zvyšovať riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a úmrtnosť.

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
Používanie liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, môže spôsobiť hyperkaliémiu. Hyperkaliémia môže byť smrteľná u starších ľudí, u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou, u diabetikov, u pacientov liečených súbežne inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s pridruženými udalosťami.

Pred zvážením súbežného používania 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 renín-angiotenzín-aldosterónový systém 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, blokátory 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 ischémia končatín, rabdomyolýza, rozsiahla trauma).

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

Starší pacienti
Zvýšenie dávky amlodipínu sa má u starších pacientov vykonávať opatrne (pozri časť 4.2 a 5.2).

Sorbitol
Tento liek obsahuje 337,28 mg sorbitolu v každej tablete.
Sorbitol je zdrojom fruktózy. Twynstu sa neodporúča používať u pacientov s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, *hereditary fructose intolerance*).

Sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Ischemické ochorenie srdca
Ako pri iných antihypertenzívach, nadmerné zníženie 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 súvisiace s touto kombináciou
Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom.

Pri súbežnom používaní je potrebné vziať do úvahy

Iné antihypertenzíva
Hypotenzný účinok telmisartanu/amlodipínu sa môže zvýšiť súbežným užívaním iných antihypertenzív.

Lieky s potenciálom hypotenzného účinku
Na základe ich farmakologických vlastností sa dá predpokladať, že nasledujúce lieky môžu zosilniť 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

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Draslík šetriace diuretiká alebo náhrady draslíka
Blokátory 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 signifikantnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súbežné používanie týchto liečiv indikované pri dokázanej hypokaliémii, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa pravidelne monitorovať sérové hladiny draslíka.

Lítium
Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a s blokátormi 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 antihypertenzné látky ovplyvňujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS)
Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (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).

Súbežné užívanie vyžadujúce zvýšenú pozornosť

Nesteroidné protizápalové lieky
NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových režimoch dávok, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť antihypertenzný účinok blokátorov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súbežné podávanie blokátorov 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 ľudí. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a má sa zvážiť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súbežnej liečby a potom pravidelne.

Ramipril
V jednej štúdii 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 súbežnom používaní 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

Súbežné používanie vyžadujúce opatrnosť

CYP3A4 inhibítory
Súbežné používanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k významnému zvýšeniu expozície amlodipínu s následným zvýšeným rizikom vzniku hypotenzie. Klinický vplyv týchto farmakokinetických zmien môže byť u starších ľudí výraznejší. Môže sa preto vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

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 úprava dávky počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Dantrolén (infúzia)
U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou. Z dôvodu rizika vzniku hyperkaliémie sa u pacientov citlivých na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie odporúča vyhnúť sa súbežnému podávaniu blokátorov kalciového kanála, ako je napríklad amlodipín.

Grapefruit a grapefruitová šťava
Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, keďže sa biologická dostupnosť môže u niektorých pacientov zvýšiť, čo môže mať za následok zvýšenie hypotenzného účinku.

Pri súbežnom používaní 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 hladín takrolimu a úpravu dávky takrolimu, ak je to vhodné.

Cyklosporín
Neuskutočnili sa žiadne štúdie liekových interakcií s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov ani u iných populácií s výnimkou pacientov s transplantovanou obličkou, u ktorých sa zistili premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 %-40 %) cyklosporínu. Je potrebné zvážiť sledovanie koncentrácií cyklosporínu u pacientov s transplantovanou obličkou, ktorí užívajú amlodipín, a podľa potreby sa má znížiť dávka cyklosporínu.

Inhibítory mechanistického cieľa rapamycínu (Mechanistic Target of Rapamycin, mTOR)
Inhibítory mTOR, ako napríklad sirolimus, temsirolimus a everolimus, sú substrátmi CYP3A. Amlodipín je slabým inhibítorom CYP3A. Pri súbežnom používaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorov mTOR.

Simvastatín
Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu so simvastatínom 80 mg malo za následok zvýšenie expozície simvastatínu až o 77 % v porovnaní so samotne podávaným simvastatínom. Preto má byť dávka simvastatínu u pacientov užívajúcich amlodipín obmedzená na 20 mg denne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití telmisartanu/amlodipínu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity s telmisartanom/amlodipínom sa na zvieratách neuskutočnili.

Telmisartan

Užívanie blokátorov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie blokátorov 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 presvedčivé, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Aj keď neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku blokátorov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátormi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientiek, ktoré plánujú graviditu, má byť antihypertenzná liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba blokátormi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe blokátormi 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 (zlyhávanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).
Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom blokátorov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.
Novorodenci, ktorých matky užívali blokátory receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Amlodipín

Bezpečnosť amlodipínu počas ľudskej gravidity nebola stanovená.
V štúdiách na zvieratách sa pozorovala pri vysokých dávkach reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3).

Dojčenie
Amlodipín sa vylučuje do ľudského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom na 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na deti nie je známy.
Pretože nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitia telmisartanu počas dojčenia, použitie telmisartanu/amlodipínu sa neodporúča a preferuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom v priebehu dojčenia, 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.

Nevykonali sa osobitné štúdie reprodukčnej toxicity s kombináciou telmisartanu a amlodipínu. V predklinických štúdiách sa nezistil žiadny účinok telmisartanu na samčiu alebo samičiu fertilitu. U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciového kanála boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermie. Klinické údaje o potenciálnom účinku amlodipínu na fertilitu nie sú dostatočné. V jednej štúdii na potkanoch sa zistili nežiaduce účinky na samčiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Twynsta má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri riadení vozidiel alebo obsluhovaní strojov sa má zvážiť skutočnosť, že pri užívaní antihypertenznej liečby sa príležitostne môže vyskytnúť synkopa, ospalosť, závraty alebo vertigo (pozri časť 4.8). Pokiaľ pacienti pocítia uvedené nežiaduce reakcie, majú sa potenciálne nebezpečným činnostiam ako sú vedenie vozidiel alebo obsluha strojov vyhnúť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce reakcie zahŕňajú závraty a periférny edém. Zriedkavo sa môže objaviť závažná synkopa (menej než 1 prípad na 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 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 reakcie sú usporiadané podľa názvov frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

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

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

Veľmi zriedkavé			extrapyramidálny syndróm, hypertónia
Poruchy oka			
Časté			poruchy zraku (vrátane diplopie)
Menej časté			poškodenie zraku
Zriedkavé		poruchy zraku	
Poruchy ucha a labyrintu			
Menej časté	vertigo		tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Menej časté	bradykardia, palpitácie		
Zriedkavé		tachykardia	
Veľmi zriedkavé			infarkt myokardu, arytmia, ventrikulárna tachykardia, atriálna fibrilácia
Poruchy ciev			
Menej časté	hypotenzia, ortostatická hypotenzia, návaly horúčavy		
Veľmi zriedkavé			vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Menej časté	kašeľ	dyspnoe	dyspnoe, rinitída
Veľmi zriedkavé	intersticiálna choroba pľúc[3]		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Časté			zmeny činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)
Menej časté	bolesť brucha, hnačka, nauzea	plynatosť	
Zriedkavé	vracanie, gingiválna hypertrofia, dyspepsia, sucho v ústach	žalúdočný diskomfort	
Veľmi zriedkavé			pankreatitída, gastritída

Poruchy pečene a žlčových ciest			
Zriedkavé		abnormálna funkcia pečene, poruchy pečene[2]	
Veľmi zriedkavé			hepatitída, žltačka, zvýšené koncentrácie pečeňových enzýmov (väčšinou zodpovedajú cholestáze)
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Menej časté	pruritus	hyperhidróza	alopécia, purpura, zmena sfarbenia kože, hyperhidróza
Zriedkavé	ekzém, erytém, vyrážka	angioedém (vrátane fatálnych následkov), lieková vyrážka, toxická kožná vyrážka, urtikária	
Veľmi zriedkavé			angioedém, multiformný erytém, urtikária, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, fotosenzitivita
Neznáme			toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Časté			opuch členkov
Menej časté	artralgia, svalové kŕče (kŕče v nohách), myalgia		
Zriedkavé	bolesť chrbta, bolesť končatín (bolesť nôh)	bolesť šliach (príznaky podobné tendinitíde)	
Poruchy obličiek a močových ciest			
Menej časté		porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhávania obličiek	porucha močenia, polakizúria
Zriedkavé	noktúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			
Menej časté	erektilná dysfunkcia		gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			

Časté	periférny edém		
Menej časté	asténia, bolesť na hrudi, únava, edém		bolesť
Zriedkavé	nevoľnosť	ochorenie podobné chrípke	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Menej časté	zvýšenie koncentrácií pečeňových enzýmov	zvýšenie koncentrácie kreatinínu v krvi	zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti
Zriedkavé	zvýšenie koncentrácie kyseliny močovej v krvi	zvýšenie koncentrácie kreatinínfosfokinázy v krvi, zníženie koncentrácie hemoglobínu	

[1]: táto príhoda môže byť náhodná alebo spojená s mechanizmom v súčasnosti neznámym
[2]: väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene/poruchy pečene sa vyskytla u japonských pacientov po telmisartane zo skúseností po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.
[3]: zo skúseností po uvedení lieku na trh sa pre telmisartan hlásili 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 prehnanými farmakologickými účinkami. Očakáva sa, že najvýraznejším prejavom predávkovania telmisartanom je hypotenzia a tachykardia; tiež boli hlásené bradykardia, závrat, zvýšenie koncentrácie kreatinínu v sére a akútne zlyhávanie obličiek.
Predávkovanie amlodipínom môže vyústiť do excesívnej periférnej vazodilatácie a pravdepodobne reflexnej tachykardie. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne predĺžená hypotenzia vyúsťujúca až do šoku s následkom smrti.
Ako následok predávkovania amlodipínom sa zriedkavo hlásil nekardiogénny pľúcny edém, ktorý sa prejavuje s oneskoreným nástupom (24-48 hodín po požití) a vyžaduje si ventilačnú podporu. Urýchľujúcimi faktormi môžu byť skoré resuscitačné opatrenia (vrátane hyperydratácie) na udržanie perfúzie a srdcového výdaja.

Liečba
Pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času, ktorý uplynul od požitia lieku 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.
V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. U zdravých dobrovoľníkov sa ukázalo, že použitie aktívneho uhlia až do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znižuje rýchlosť absorpcie

amlodipínu. Amlodipín nie je dialyzovateľný a telmisartan nie je možné odstrániť z krvi hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, blokátory receptorov angiotenzínu II (ARBs) a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09DB04.

Twynsta kombinuje dve antihypertenzné zložky s komplementárnym mechanizmom kontroly krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: blokátor receptora angiotenzínu II, telmisartan a dihydropyridínový blokátor kalciových kanálov, amlodipín.
Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzný 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 blokátor receptora angiotenzínu II (typ AT_1). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT_1, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nejaví žiadnu parciálnu agonistickú účinnosť na AT_1 receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT_1 receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT_2 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 od najnižšej po najvyššiu koncentráciu, ktoré sú trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách. 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. Prínos diuretického a natriuretického účinku lieku k jeho hypotenznému pôsobeniu sa ešte len bude určovať. Antihypertenzný účinok telmisartanu je porovnateľný s účinkom predstaviteľov iných tried antihypertenzív (preukázalo sa v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lisinoprilom).

Po náhlom 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 antihypertenzné 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.
Štúdia ONTARGET sa vykonala u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Štúdia VA NEPHRON-D sa vykonala u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.
Tieto štúdie 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.

Štúdia ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bola navrhnutá 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. Štúdia bola predčasne ukončená 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.

<u>Amlodipín</u>
Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonista kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov srdca a ciev. Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev vedúci k zníženiu periférnej cievnej rezistencie a tým aj k zníženiu krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, 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 normálnou funkciou obličiek mali terapeutické dávky amlodipínu za následok zníženie obličkovej vaskulárnej rezistencie, zvýšenie rýchlosti 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.

V placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE) navrhnutej na hodnotenie pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA III-IV užívajúci digoxín, diuretiká a ACE inhibítory sa preukázalo, že

podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbidity 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 alebo objektívnych nálezov svedčiacich o existujúcej ischemickej chorobe, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov, digitálisu a diuretík, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej populácii bol amlodipín spojený so zvýšenými hláseniami výskytu pľúcneho edému.

Telmisartan/Amlodipín
V 8-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej faktoriálnej štúdii s paralelnými skupinami u 1 461 pacientov s ľahkou až ťažkou hypertenziou (to znamená diastolický tlak v sede ≥ 95 a < 119 mmHg) liečba s každou kombináciou dávky Twynsty viedla k signifikantne väčšej redukcii diastolického aj systolického krvného tlaku a vyššími mieram kontroly krvného tlaku v porovnaní s príslušnou monoterapiou.

Twynsta vykázala redukciu systolického/diastolického krvného tlaku v závislosti na dávke v rámci terapeutického dávkovacieho rozsahu -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, v uvedenom poradí. Hodnoty sú prispôsobené východiskovým hodnotám a krajine.

Väčšina antihypertenzného účinku sa dosiahla do 2 týždňov od začiatku liečby.
Podskupina 1 050 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou (DTK ≥ 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 so 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 mierami výskytu edémov (1,4 % so 40 mg/5 mg; 0,5 % s 80 mg/5 mg; 17,6 % s amlodipínom 10 mg).

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

V ďalšej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej, štúdii s paralelnými skupinami, s celkovým počtom 1 097 pacientov s ľahkou až ťažkou 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 alebo 10 mg). Po 8 týždňoch liečby, každá z kombinácií bola štatisticky signifikantne lepšia ako obe monoterapie amlodipínu v redukcii systolického a diastolického krvného tlaku (-13,6/-9,4 mmHg, -1,0/-10,6 mmHg so 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 dosiahli sa vyššie miery kontroly diastolického krvného tlaku v porovnaní s respektívnymi monoterapiami (56,7 %, 63,8 % so 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg verzus 42 %; 56,7 % s amlodipínom 5 mg a 10 mg). Miery výskytu edémov sa signifikantne znížili so 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 zaslepenej, aktívne kontrolovanej, štúdii s paralelnými skupinami, s celkovým počtom 947 pacientov s ľahkou až ťažkou hypertenziou, ktorí neboli adekvátne 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 kombinačná liečba 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 so 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus -7,4/-6,5 mmHg s amlodipínom 10 mg) a dosiahli sa vyššie miery normalizácie diastolického krvného tlaku v porovnaní s monoterapiou (63,7 %, 66,5 % so 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus 51,1 % s amlodipínom 10 mg).

V dvoch zodpovedajúcich, otvorených dlhodobých štúdiách so sledovaním pacientov trvajúcich ďalších 6 mesiacov sa počas celého skúšania 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 reakcií pri Twynste bol v programe klinických skúšaní nízky, iba u 12,7 % liečených pacientov sa vyskytli nežiaduce reakcie. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli periférny edém a závrat, pozri tiež časť 4.8. Hlásené nežiaduce reakcie boli v súlade s predpokladanými nežiaducimi reakciami na základe bezpečnostných profilov zložiek telmisartanu a amlodipínu. Nezaznamenali sa nové alebo viac závažné nežiaduce reakcie. Prípady týkajúce sa výskytu edému (periférny edém, generalizovaný edém a edém) boli trvalo nižšie u pacientov, ktorí dostávali Twynstu v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali amlodipín 10 mg. V štúdii s faktoriálnym dizajnom boli miery výskytu 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 miery výskytu edému 4,4 % pre 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pre 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 neskúmala v žiadnej inej populácii pacientov okrem tej s hypertenziou. Telmisartan sa skúmal vo veľkej záverečnej štúdii na 25 620 pacientoch s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (ONTARGET). Amlodipín sa skúmal u pacientov s chronickou stabilnou angínou 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
Rýchlosť 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 rozsahu 64 a 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnené príjmom potravy.

Distribúcia
Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (> 99,5 %), hlavne na albumín a kyslý alfa-1 glykoproteín. Priemerný zjavný distribučný objem (V_{dss}) v 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 proteíny.

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 eliminačným polčasom > 20 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a v menšej miere plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšuje s dávkou disproporčne. 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. Desať 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 disproporčne.

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Pediatrická populácia (do 18 rokov)
K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

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

Starší ľudia
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 ľahkou až stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobné plazmatické koncentrácie telmisartanu. Avšak u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou, ktorí sa podrobujú dialýze, sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan má u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou pevnú väzbu na proteíny plazmy a nemôže sa odstrániť dialýzou. Eliminačný polčas sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nemení. Farmakokinetika amlodipínu nie je signifikantne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene
Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti telmisartanu až do takmer 100 %. Eliminačný polčas telmisartanu sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení. Pacienti s pečeňovou 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 sa navzájom neprekrývajú, 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 vedúce k expozíciám porovnateľným 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 a atrofia obličkových kanálikov. 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 enzýmu konvertujúceho angiotenzín a blokátormi receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnou náhradou fyziologického roztoku. U oboch druhov sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ktoré sú tiež skupinovým účinkom inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín a iných blokátorov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam.
Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú vplyv na postnatálny vývoj plodu ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.
Nedokázala sa mutagenita a významná klastogénna aktivita v štúdiách *invitro* ani karcinogenita u potkanov a myší.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia
Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach ukázali oneskorený dátum pôrodu, predĺžené trvanie samotného pôrodu a znížené prežívanie mláďat pri dávkach približne 50-násobne vyšších než maximálne odporúčaná dávka pre ľudí vypočítaná na základe mg/kg.

Poruchy fertility
Účinok na fertilitu potkanov liečených perorálnym amlodipíniummaleinátom nebol pozorovaný (samce počas 64 dní a samice počas 14 dní pred párením) v dávkach do 10 mg amlodipínu/kg/deň (asi 8-násobná* maximálna odporúčaná dávka u ľudí 10 mg/deň vypočítaná na základe mg/m^2).
V inej štúdii na potkanoch, v ktorej sa samcom potkanov podával amlodipíniumbesilát po dobu 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vypočítanej na základe mg/kg, boli zistené znížené plazmatické hladiny folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu, ako aj zníženia hustoty spermií a počtu zrelých spermatidov a Sertoliho buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza
Potkany a myši, ktorým sa podával amlodipín v potrave počas dvoch rokov pri koncentráciách vypočítaných tak, aby poskytovali denné hladiny dávok 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň nepreukázali žiadny dôkaz karcinogenity. Najvyššia dávka (v prípade myší podobná a v prípade potkanov dvakrát vyššia* ako je maximálna odporúčaná klinická dávka 10 mg vypočítaná na základe na mg/m^2) bola v prípade myší, avšak nie v prípade potkanov, blízka maximálnej tolerovanej dávke.
Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom na úrovni génov ani chromozómov.

*Zakladajúc sa na telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Koloidný oxid kremičitý bezvodý
Briliantová modrá FCF (E133)
Čierny oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)
Magnéziumstearát
Kukuričný škrob
Meglumín
Mikrokryštalická celulóza
Povidón 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.

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 tabletu 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 a iné zaobchádzanie s liekom

Z dôvodu hygroskopických vlastností tabliet sa má telmisartan uchovávať v zatavenom blistri. Tablety sa majú z blistra vybrať až bezprostredne pred podaním.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
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: 07. 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).

Pomocné látky 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, dvojvrstvové tablety oválneho tvaru s dĺžkou približne 16 mm s vyrytým kódom lieku A4 a logom spoločnosti na bielej vrstve.

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 sa môže 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 klinický vhodné, môže sa zvážiť 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 antihypertenznej 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 ľudia (> 65 rokov)
Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov. U veľmi starých pacientov je dostupných veľmi málo informácii.
U starších ľudí sa odporúčajú bežné režimy dávok amlodipínu, ale zvýšenie dávky sa má vykonávať opatrne (pozri časť 4.4).

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 nie je dialyzovateľný a telmisartan nie je možné odstrániť z krvi hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný (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
Perorálne použitie.
Twynsta sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Twynstu sa odporúča podávať s malým množstvom tekutiny.
Z dôvodu hygroskopických vlastností tabliet sa má Twynsta uchovávať v zatavenom blistri. Tablety sa majú z blistra vybrať až bezprostredne pred podaním (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť 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 ml/min/1,73 m^2) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita
Blokátory receptora angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátormi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientiek,

ktoré plánujú graviditu, má byť antihypertenzná liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba blokátormi 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 pečeňovou nedostatočnosťou sa môže očakávať znížený hepatálny klírens.
U pacientov s poruchou funkcie pečene je predĺžený polčas amlodipínu a hodnoty AUC sú vyššie. Odporúčania pre dávky nie sú stanovené. Amlodipín sa má preto začať podávať v dávke na spodnej hranici dávkovacieho rozsahu a na začiatku liečby ako aj pri zvyšovaní dávky sa má postupovať opatrne.
Telmisartan/amlodipín sa má u týchto pacientov podávať opatrne.

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

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky
Ak sa telmisartan/amlodipín používa 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. Amlodipín nie je dialyzovateľný a telmisartan nie je možné odstrániť z krvi hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

Pacienti s depléciou objemu a/alebo sodíka
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 renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)
Preukázalo sa, že súbežné používanie 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 renín-angiotenzín-aldosterónového systému
U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti renín-angiotenzín-aldosterónového systému (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 údaje podporujúce užívanie telmisartanu/amlodipínu u nestabilnej angíny pectoris a počas alebo do jedného mesiaca po infarkte myokardu.

Pacienti so srdcovým zlyhávaním
V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii amlodipínu u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhávaním (III. a IV. trieda NYHA) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom v porovnaní so skupinou s placebom (pozri časť 5.1). Preto sa má u pacientov so srdcovým zlyhávaním postupovať opatrne.
Blokátory kalciového kanála vrátane amlodipínu sa majú používať opatrne u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, pretože môžu zvyšovať riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a úmrtnosť.

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
Používanie liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, môže spôsobiť hyperkaliémiu. Hyperkaliémia môže byť smrteľná u starších ľudí, u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou, u diabetikov, u pacientov liečených súbežne inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s pridruženými udalosťami.

Pred zvážením súbežného používania 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 renín-angiotenzín-aldosterónový systém 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, blokátory 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 ischémia končatín, rabdomyolýza, rozsiahla trauma).

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

Starší pacienti
Zvýšenie dávky amlodipínu sa má u starších pacientov vykonávať opatrne (pozri časť 4.2 a 5.2).

Sorbitol
Tento liek obsahuje 337,28 mg sorbitolu v každej tablete.
Sorbitol je zdrojom fruktózy. Twynstu sa neodporúča používať u pacientov s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, *hereditary fructose intolerance*).

Sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Ischemické ochorenie srdca
Ako pri iných antihypertenzívach, nadmerné zníženie 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 súvisiace s touto kombináciou
Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom.

Pri súbežnom používaní je potrebné vziať do úvahy

Iné antihypertenzíva
Hypotenzný účinok telmisartanu/amlodipínu sa môže zvýšiť súbežným užívaním iných antihypertenzív.

Lieky s potenciálom hypotenzného účinku
Na základe ich farmakologických vlastností sa dá predpokladať, že nasledujúce lieky môžu zosilniť 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

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Draslík šetriace diuretiká alebo náhrady draslíka
Blokátory 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 signifikantnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súbežné používanie týchto liečiv indikované pri dokázanej hypokaliémii, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa pravidelne monitorovať sérové hladiny draslíka.

Lítium
Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a s blokátormi 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 antihypertenzné látky ovplyvňujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS)
Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (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).

Súbežné užívanie vyžadujúce zvýšenú pozornosť

Nesteroidné protizápalové lieky
NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových režimoch dávok, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť antihypertenzný účinok blokátorov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súbežné podávanie blokátorov 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 ľudí. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a má sa zvážiť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súbežnej liečby a potom pravidelne.

Ramipril
V jednej štúdii 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 súbežnom používaní 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

Súbežné používanie vyžadujúce opatrnosť

CYP3A4 inhibítory
Súbežné používanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k významnému zvýšeniu expozície amlodipínu s následným zvýšeným rizikom vzniku hypotenzie. Klinický vplyv týchto farmakokinetických zmien môže byť u starších ľudí výraznejší. Môže sa preto vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

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 úprava dávky počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Dantrolén (infúzia)
U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou. Z dôvodu rizika vzniku hyperkaliémie sa u pacientov citlivých na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie odporúča vyhnúť sa súbežnému podávaniu blokátorov kalciového kanála, ako je napríklad amlodipín.

Grapefruit a grapefruitová šťava
Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, keďže sa biologická dostupnosť môže u niektorých pacientov zvýšiť, čo môže mať za následok zvýšenie hypotenzného účinku.

Pri súbežnom používaní 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 hladín takrolimu a úpravu dávky takrolimu, ak je to vhodné.

Cyklosporín
Neuskutočnili sa žiadne štúdie liekových interakcií s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov ani u iných populácií s výnimkou pacientov s transplantovanou obličkou, u ktorých sa zistili premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 %-40 %) cyklosporínu. Je potrebné zvážiť sledovanie koncentrácií cyklosporínu u pacientov s transplantovanou obličkou, ktorí užívajú amlodipín, a podľa potreby sa má znížiť dávka cyklosporínu.

Inhibítory mechanistického cieľa rapamycínu (Mechanistic Target of Rapamycin, mTOR)
Inhibítory mTOR, ako napríklad sirolimus, temsirolimus a everolimus, sú substrátmi CYP3A. Amlodipín je slabým inhibítorom CYP3A. Pri súbežnom používaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorov mTOR.

Simvastatín
Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu so simvastatínom 80 mg malo za následok zvýšenie expozície simvastatínu až o 77 % v porovnaní so samotne podávaným simvastatínom. Preto má byť dávka simvastatínu u pacientov užívajúcich amlodipín obmedzená na 20 mg denne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití telmisartanu/amlodipínu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity s telmisartanom/amlodipínom sa na zvieratách neuskutočnili.

Telmisartan

Užívanie blokátorov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie blokátorov 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 presvedčivé, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Aj keď neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku blokátorov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátormi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientiek, ktoré plánujú graviditu, má byť antihypertenzná liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba blokátormi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe blokátormi 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 (zlyhávanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).
Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom blokátorov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.
Novorodenci, ktorých matky užívali blokátory receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Amlodipín

Bezpečnosť amlodipínu počas ľudskej gravidity nebola stanovená.
V štúdiách na zvieratách sa pozorovala pri vysokých dávkach reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3).

Dojčenie
Amlodipín sa vylučuje do ľudského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom na 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na deti nie je známy.
Pretože nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitia telmisartanu počas dojčenia, použitie telmisartanu/amlodipínu sa neodporúča a preferuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom v priebehu dojčenia, 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.
Nevykonali sa osobitné štúdie reprodukčnej toxicity s kombináciou telmisartanu a amlodipínu.

V predklinických štúdiách sa nezistil žiadny účinok telmisartanu na samčiu alebo samičiu fertilitu.

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciového kanála boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermie. Klinické údaje o potenciálnom účinku amlodipínu na fertilitu nie sú dostatočné. V jednej štúdii na potkanoch sa zistili nežiaduce účinky na samčiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Twynsta má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri riadení vozidiel alebo obsluhovaní strojov sa má zvážiť skutočnosť, že pri užívaní antihypertenznej liečby sa príležitostne môže vyskytnúť synkopa, ospalosť, závraty alebo vertigo (pozri časť 4.8). Pokiaľ pacienti pocítia uvedené nežiaduce reakcie, majú sa potenciálne nebezpečným činnostiam ako sú vedenie vozidiel alebo obsluha strojov vyhnúť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce reakcie zahŕňajú závraty a periférny edém. Zriedkavo sa môže objaviť závažná synkopa (menej než 1 prípad na 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 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 reakcie sú usporiadané podľa názvov frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

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

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

Veľmi zriedkavé			extrapyramidálny syndróm, hypertónia
Poruchy oka			
Časté			poruchy zraku (vrátane diplopie)
Menej časté			poškodenie zraku
Zriedkavé		poruchy zraku	
Poruchy ucha a labyrintu			
Menej časté	vertigo		tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Menej časté	bradykardia, palpitácie		
Zriedkavé		tachykardia	
Veľmi zriedkavé			infarkt myokardu, arytmia, ventrikulárna tachykardia, atriálna fibrilácia
Poruchy ciev			
Menej časté	hypotenzia, ortostatická hypotenzia, návaly horúčavy		
Veľmi zriedkavé			vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Menej časté	kašeľ	dyspnoe	dyspnoe, rinitída
Veľmi zriedkavé	intersticiálna choroba pľúc[3]		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Časté			zmeny činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)
Menej časté	bolesť brucha, hnačka, nauzea	plynatosť	
Zriedkavé	vracanie, gingiválna hypertrofia, dyspepsia, sucho v ústach	žalúdočný diskomfort	
Veľmi zriedkavé			pankreatitída, gastritída

Poruchy pečene a žlčových ciest			
Zriedkavé		abnormálna funkcia pečene, poruchy pečene[2]	
Veľmi zriedkavé			hepatitída, žltačka, zvýšené koncentrácie pečeňových enzýmov (väčšinou zodpovedajú cholestáze)
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Menej časté	pruritus	hyperhidróza	alopécia, purpura, zmena sfarbenia kože, hyperhidróza
Zriedkavé	ekzém, erytém, vyrážka	angioedém (vrátane fatálnych následkov), lieková vyrážka, toxická kožná vyrážka, urtikária	
Veľmi zriedkavé			angioedém, multiformný erytém, urtikária, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, fotosenzitivita
Neznáme			toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Časté			opuch členkov
Menej časté	artralgia, svalové kŕče (kŕče v nohách), myalgia		
Zriedkavé	bolesť chrbta, bolesť končatín (bolesť nôh)	bolesť šliach (príznaky podobné tendinitíde)	
Poruchy obličiek a močových ciest			
Menej časté		porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhávania obličiek	porucha močenia, polakizúria
Zriedkavé	noktúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			
Menej časté	erektilná dysfunkcia		gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			

Časté	periférny edém		
Menej časté	asténia, bolesť na hrudi, únava, edém		bolesť
Zriedkavé	nevoľnosť	ochorenie podobné chrípke	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Menej časté	zvýšenie koncentrácií pečeňových enzýmov	zvýšenie koncentrácie kreatinínu v krvi	zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti
Zriedkavé	zvýšenie koncentrácie kyseliny močovej v krvi	zvýšenie koncentrácie kreatinínfosfokinázy v krvi, zníženie koncentrácie hemoglobínu	

[1]: táto príhoda môže byť náhodná alebo spojená s mechanizmom v súčasnosti neznámym
[2]: väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene/poruchy pečene sa vyskytla u japonských pacientov po telmisartane zo skúseností po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.
[3]: zo skúseností po uvedení lieku na trh sa pre telmisartan hlásili 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 prehnanými farmakologickými účinkami. Očakáva sa, že najvýraznejším prejavom predávkovania telmisartanom je hypotenzia a tachykardia; tiež boli hlásené bradykardia, závrat, zvýšenie koncentrácie kreatinínu v sére a akútne zlyhávanie obličiek.
Predávkovanie amlodipínom môže vyústiť do excesívnej periférnej vazodilatácie a pravdepodobne reflexnej tachykardie. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne predĺžená hypotenzia vyúsťujúca až do šoku s následkom smrti.
Ako následok predávkovania amlodipínom sa zriedkavo hlásil nekardiogénny pľúcny edém, ktorý sa prejavuje s oneskoreným nástupom (24-48 hodín po požití) a vyžaduje si ventilačnú podporu. Urýchľujúcimi faktormi môžu byť skoré resuscitačné opatrenia (vrátane hyperydratácie) na udržanie perfúzie a srdcového výdaja.

Liečba
Pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času, ktorý uplynul od požitia lieku 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.
V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. U zdravých dobrovoľníkov sa ukázalo, že použitie aktívneho uhlia až do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znižuje rýchlosť absorpcie

amlodipínu. Amlodipín nie je dialyzovateľný a telmisartan nie je možné odstrániť z krvi hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, blokátory receptorov angiotenzínu II (ARBs) a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09DB04.

Twynsta kombinuje dve antihypertenzné zložky s komplementárnym mechanizmom kontroly krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: blokátor receptora angiotenzínu II, telmisartan a dihydropyridínový blokátor kalciových kanálov, amlodipín.
Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzný 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 blokátor receptora angiotenzínu II (typ AT_1). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT_1, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nejaví žiadnu parciálnu agonistickú účinnosť na AT_1 receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT_1 receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT_2 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 od najnižšej po najvyššiu koncentráciu, ktoré sú trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách. 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. Prínos diuretického a natriuretického účinku lieku k jeho hypotenznému pôsobeniu sa ešte len bude určovať. Antihypertenzný účinok telmisartanu je porovnateľný s účinkom predstaviteľov iných tried antihypertenzív (preukázalo sa v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lisinoprilom).

Po náhlom 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 antihypertenzné 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.
Štúdia ONTARGET sa vykonala u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Štúdia VA NEPHRON-D sa vykonala u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.
Tieto štúdie 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.

Štúdia ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bola navrhnutá 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. Štúdia bola predčasne ukončená 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.

<u>Amlodipín</u>
Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonista kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov srdca a ciev. Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev vedúci k zníženiu periférnej cievnej rezistencie a tým aj k zníženiu krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, 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 normálnou funkciou obličiek mali terapeutické dávky amlodipínu za následok zníženie obličkovej vaskulárnej rezistencie, zvýšenie rýchlosti 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.

V placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE) navrhnutej na hodnotenie pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA III-IV užívajúci digoxín, diuretiká a ACE inhibítory sa preukázalo, že

podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbidity 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 alebo objektívnych nálezov svedčiacich o existujúcej ischemickej chorobe, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov, digitálisu a diuretík, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej populácii bol amlodipín spojený so zvýšenými hláseniami výskytu pľúcneho edému.

Telmisartan/Amlodipín
V 8-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej faktoriálnej štúdii s paralelnými skupinami u 1 461 pacientov s ľahkou až ťažkou hypertenziou (to znamená diastolický tlak v sede ≥ 95 a < 119 mmHg) liečba s každou kombináciou dávky Twynsty viedla k signifikantne väčšej redukcii diastolického aj systolického krvného tlaku a vyššími mieram kontroly krvného tlaku v porovnaní s príslušnou monoterapiou.

Twynsta vykázala redukciu systolického/diastolického krvného tlaku v závislosti na dávke v rámci terapeutického dávkovacieho rozsahu -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, v uvedenom poradí. Hodnoty sú prispôsobené východiskovým hodnotám a krajine.

Väčšina antihypertenzného účinku sa dosiahla do 2 týždňov od začiatku liečby.
Podskupina 1 050 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou (DTK ≥ 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 so 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 mierami výskytu edémov (1,4 % so 40 mg/5 mg; 0,5 % s 80 mg/5 mg; 17,6 % s amlodipínom 10 mg).

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

V ďalšej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej, štúdii s paralelnými skupinami, s celkovým počtom 1 097 pacientov s ľahkou až ťažkou 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 alebo 10 mg). Po 8 týždňoch liečby, každá z kombinácií bola štatisticky signifikantne lepšia ako obe monoterapie amlodipínu v redukcii systolického a diastolického krvného tlaku (-13,6/-9,4 mmHg, -1,0/-10,6 mmHg so 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 dosiahli sa vyššie miery kontroly diastolického krvného tlaku v porovnaní s respektívnymi monoterapiami (56,7 %, 63,8 % so 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg verzus 42 %; 56,7 % s amlodipínom 5 mg a 10 mg). Miery výskytu edémov sa signifikantne znížili so 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 zaslepenej, aktívne kontrolovanej, štúdii s paralelnými skupinami, s celkovým počtom 947 pacientov s ľahkou až ťažkou hypertenziou, ktorí neboli adekvátne 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 kombinačná liečba 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 so 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus -7,4/-6,5 mmHg s amlodipínom 10 mg) a dosiahli sa vyššie miery normalizácie diastolického krvného tlaku v porovnaní s monoterapiou (63,7 %, 66,5 % so 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus 51,1 % s amlodipínom 10 mg).

V dvoch zodpovedajúcich, otvorených dlhodobých štúdiách so sledovaním pacientov trvajúcich ďalších 6 mesiacov sa počas celého skúšania 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 reakcií pri Twynste bol v programe klinických skúšaní nízky, iba u 12,7 % liečených pacientov sa vyskytli nežiaduce reakcie. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli periférny edém a závrat, pozri tiež časť 4.8. Hlásené nežiaduce reakcie boli v súlade s predpokladanými nežiaducimi reakciami na základe bezpečnostných profilov zložiek telmisartanu a amlodipínu. Nezaznamenali sa nové alebo viac závažné nežiaduce reakcie. Prípady týkajúce sa výskytu edému (periférny edém, generalizovaný edém a edém) boli trvalo nižšie u pacientov, ktorí dostávali Twynstu v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali amlodipín 10 mg. V štúdii s faktoriálnym dizajnom boli miery výskytu 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 miery výskytu edému 4,4 % pre 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pre 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 neskúmala v žiadnej inej populácii pacientov okrem tej s hypertenziou. Telmisartan sa skúmal vo veľkej záverečnej štúdii na 25 620 pacientoch s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (ONTARGET). Amlodipín sa skúmal u pacientov s chronickou stabilnou angínou 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
Rýchlosť 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 rozsahu 64 a 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnené príjmom potravy.

Distribúcia
Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (> 99,5 %), hlavne na albumín a kyslý alfa-1 glykoproteín. Priemerný zjavný distribučný objem (V_{dss}) v 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 proteíny.

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 eliminačným polčasom > 20 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a v menšej miere plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšuje s dávkou disproporčne. 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. Desať 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 disproporčne.

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Pediatrická populácia (do 18 rokov)
K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

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

Starší ľudia
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 ľahkou až stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobné plazmatické koncentrácie telmisartanu. Avšak u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou, ktorí sa podrobujú dialýze, sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan má u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou pevnú väzbu na proteíny plazmy a nemôže sa odstrániť dialýzou. Eliminačný polčas sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nemení. Farmakokinetika amlodipínu nie je signifikantne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene
Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti telmisartanu až do takmer 100 %. Eliminačný polčas telmisartanu sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení. Pacienti s pečeňovou 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 sa navzájom neprekrývajú, 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 vedúce k expozíciám porovnateľným 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 a atrofia obličkových kanálikov. 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 enzýmu konvertujúceho angiotenzín a blokátormi receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnou náhradou fyziologického roztoku. U oboch druhov sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ktoré sú tiež skupinovým účinkom inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín a iných blokátorov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam.
Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú vplyv na postnatálny vývoj plodu ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.
Nedokázala sa mutagenita a významná klastogénna aktivita v štúdiách *invitro* ani karcinogenita u potkanov a myší.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia
Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach ukázali oneskorený dátum pôrodu, predĺžené trvanie samotného pôrodu a znížené prežívanie mláďat pri dávkach približne 50-násobne vyšších než maximálne odporúčaná dávka pre ľudí vypočítaná na základe mg/kg.

Poruchy fertility
Účinok na fertilitu potkanov liečených perorálnym amlodipíniummaleinátom nebol pozorovaný (samce počas 64 dní a samice počas 14 dní pred párením) v dávkach do 10 mg amlodipínu/kg/deň (asi 8-násobná* maximálna odporúčaná dávka u ľudí 10 mg/deň vypočítaná na základe mg/m^2).
V inej štúdii na potkanoch, v ktorej sa samcom potkanov podával amlodipíniumbesilát po dobu 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vypočítanej na základe mg/kg, boli zistené znížené plazmatické hladiny folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu, ako aj zníženia hustoty spermií a počtu zrelých spermatidov a Sertoliho buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza
Potkany a myši, ktorým sa podával amlodipín v potrave počas dvoch rokov pri koncentráciách vypočítaných tak, aby poskytovali denné hladiny dávok 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň nepreukázali žiadny dôkaz karcinogenity. Najvyššia dávka (v prípade myší podobná a v prípade potkanov dvakrát vyššia* ako je maximálna odporúčaná klinická dávka 10 mg vypočítaná na základe na mg/m^2) bola v prípade myší, avšak nie v prípade potkanov, blízka maximálnej tolerovanej dávke.
Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom na úrovni génov ani chromozómov.

*Zakladajúc sa na telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Koloidný oxid kremičitý bezvodý
Briliantová modrá FCF (E133)
Čierny oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)
Magnéziumstearát
Kukuričný škrob
Meglumín
Mikrokryštalická celulóza
Povidón 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.

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 tabletu 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 a iné zaobchádzanie s liekom

Z dôvodu hygroskopických vlastností tabliet sa má telmisartan uchovávať v zatavenom blistri. Tablety sa majú z blistra vybrať až bezprostredne pred podaním.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
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: 07. 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 (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Nemecko

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

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 (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR 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

ŠKATUĽKA – 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.
Perorálne 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
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
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OZNAČENIE VONKAJŠIEHO OBALU MULTIBALENIA OBSAHUJÚCEHO 360 TABLIET (4 BALENIA 90 x 1 TABLETA) – VRÁTANE „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

Viacpočetné balenie: 360 (4 balenia 90 x 1) tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne 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
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/648/007 (360 (4 balenia 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
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA OBSAHUJÚCEHO 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.
Perorálne 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
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/648/007 (360 (4 balenia 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
SN
NN

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

ŠKATUĽKA – 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.
Perorálne 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
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. 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)

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
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OZNAČENIE VONKAJŠIEHO OBALU MULTIBALENIA OBSAHUJÚCEHO 360 TABLIET (4 BALENIA 90 x 1 TABLETA)– VRÁTANE „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

Viacpočetné balenie: 360 (4 balenia 90 x 1) tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne 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
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/648/014 (360 (4 balenia 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
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA OBSAHUJÚCEHO 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.
Perorálne 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
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/648/014 (360 (4 balenia 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
SN
NN

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

ŠKATUĽKA – 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.
Perorálne 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
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. 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)

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
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OZNAČENIE VONKAJŠIEHO OBALU MULTIBALENIA OBSAHUJÚCEHO 360 TABLIET (4 BALENIA 90 x 1 TABLETA) – VRÁTANE „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

Viacpočetné balenie: 360 (4 balenia 90 x 1) tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne 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
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/648/021 (360 (4 balenia 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
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA OBSAHUJÚCEHO 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.
Perorálne 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
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/648/021 (360 (4 balenia 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
SN
NN

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

ŠKATUĽKA – 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.
Perorálne 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
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. 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)

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
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OZNAČENIE VONKAJŠIEHO OBALU MULTIBALENIA OBSAHUJÚCEHO 360 TABLIET (4 BALENIA 90 x 1 TABLETA) – VRÁTANE „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

Viacpočetné balenie: 360 (4 balenia 90 x 1) tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne 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
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/648/028 (360 (4 balenia 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
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA OBSAHUJÚCEHO 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.
Perorálne 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
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/648/028 (360 (4 balenia 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
SN
NN

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 „blokátory 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 prestupu 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, 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 aj 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 máte zúženú aortálnu srdcovú chlopňu (aortálna stenóza) alebo kardiogénny šok (stav, keď vaše srdce nie je schopné dodávať telu dostatok krvi).
- ak trpíte srdcovým zlyhávaním po srdcovom infarkte.
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskirén.

Ak sa vás niečo z hore uvedeného týka, 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 a to aj v pokoji alebo pri minimálnej námahe (nestabilná angína 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 ste starší človek a vašu dávku je potrebné zvýšiť.

V prípade chirurgického zákroku alebo anestézie musíte informovať svojho lekára, že užívate Twynstu.

Deti a dospievajúci
Twynsta sa neodporúča u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Twynsta
Ak teraz 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:
- 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“).
- blokátory receptora angiotenzínu II.
- inhibítory 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.
- dantrolén (infúzia na závažné abnormality telesnej teploty).
- lieky používané na úpravu spôsobu fungovania imunitného systému (napr. sirolimus, temsirolimus a everolimus).
- 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 tým môžu zvýšiť účinok Twynsty znižujúci krvný tlak.

Tehotenstvo a dojčenie
Tehotenstvo
Ak ste tehotná alebo dojčíte, 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. Twynstu 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 dojčíte 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 závratu (vertigo). Ak pociťujete tieto vedľajšie účinky, neveďte vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

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

Twynsta obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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.

Vo vašich pľúcach sa môže nahromadiť nadbytočné množstvo tekutiny (pľúcny edém), ktorá spôsobuje dýchavičnosť a môže sa vyvinúť až do 24-48 hodín po požití.

Ak zabudnete užiť Twynstu
Ak zabudnete užiť dávku, užite ju 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 akékoľvek 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 1 000 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)
ospanlivosť, migréna, bolesť 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 1 000 osôb)
infekcia močového mechúra, pocit smútku (depresia), pocit úzkosti, nespavosť, mdloby, poškodenie nervov rúk alebo nôh, znížená citlivosť pri dotyku, porucha chuti, tras, zvracanie, zväčšenie ďasien, 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 1 000 osôb)
zvýšenie určitého druhu bielych krviniek (eozinofília), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), alergická reakcia (napr. 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 kreatinínfosfokinázy v krvi, nízke hladiny sodíka.
Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a poruchy pečene sa vyskytla u japonských pacientov pri telmisartane zo skúseností 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:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
zmeny činnosti čriev, hnačka, zápcha, poruchy zraku, dvojité videnie, opuch členkov.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
zmeny nálady, porucha zraku, zvonenie v ušiach, dýchavičnosť, kýchanie/výtok z nosa, 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 prsníkov u mužov, bolesť, zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 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, pískavé dýchanie, 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 (žltačka), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov so žltačkou, 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, zvýšené svalové napätie.

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 lekárnika. 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 uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte 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, povidón K25, predželatinovaný škrob (pripravený z kukuričného škrobu), hydroxid sodný (pozri časť 2), sorbitol (E420) (pozri časť 2).

Ako vyzerá Twynsta a obsah balenia
Twynsta 40 mg/5 mg tablety sú modro-biele, dvojvrstvové tablety oválneho tvaru s dĺžkou približne 14 mm s vyrytým kódom lieku A1 a logom spoločnosti na bielej vrstve.

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
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Nemecko

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
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 80 105-7870

Polska
Boehringer Ingelheim Sp. z.o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal
Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

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 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 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 „blokátory 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 prestupu 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, 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 aj 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 máte zúženú aortálnu srdcovú chlopňu (aortálna stenóza) alebo kardiogénny šok (stav, keď vaše srdce nie je schopné dodávať telu dostatok krvi).
- ak trpíte srdcovým zlyhávaním po srdcovom infarkte.
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskirén.

Ak sa vás niečo z hore uvedeného týka, 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 a to aj v pokoji alebo pri minimálnej námahe (nestabilná angína 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 ste starší človek a vašu dávku je potrebné zvýšiť.

V prípade chirurgického zákroku alebo anestézie musíte informovať svojho lekára, že užívate Twynstu.

Deti a dospievajúci
Twynsta sa neodporúča u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Twynsta
Ak teraz 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:
- 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“).
- blokátory receptora angiotenzínu II.
- inhibítory 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.
- dantrolén (infúzia na závažné abnormality telesnej teploty).
- lieky používané na úpravu spôsobu fungovania imunitného systému (napr. sirolimus, temsirolimus a everolimus).
- 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 tým môžu zvýšiť účinok Twynsty znižujúci krvný tlak.

Tehotenstvo a dojčenie
Tehotenstvo
Ak ste tehotná alebo dojčíte, 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. Twynstu 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 dojčíte 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 závratu (vertigo). Ak pociťujete tieto vedľajšie účinky, neveďte vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

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

Twynsta obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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.

Vo vašich pľúcach sa môže nahromadiť nadbytočné množstvo tekutiny (pľúcny edém), ktorá spôsobuje dýchavičnosť a môže sa vyvinúť až do 24-48 hodín po požití.

Ak zabudnete užiť Twynstu
Ak zabudnete užiť dávku, užite ju 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 akékoľvek 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 1 000 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)
ospanlivosť, migréna, bolesť hlavy, brnenie alebo tŕpnutie 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 1 000 osôb)
infekcia močového mechúra, pocit smútku (depresia), pocit úzkosti, nespavosť, mdloby, poškodenie nervov rúk alebo nôh, znížená citlivosť pri dotyku, porucha chuti, tras, zvracanie, zväčšenie ďasien, 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 1 000 osôb)
zvýšenie určitého druhu bielych krviniek (eozinofília), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), alergická reakcia (napr. 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 kreatinínfosfokinázy v krvi, nízke hladiny sodíka.

Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a poruchy pečene sa vyskytla u japonských pacientov pri telmisartane zo skúseností 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:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
zmeny činnosti čriev, hnačka, zápcha, poruchy zraku, dvojité videnie, opuch členkov.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
zmeny nálady, porucha zraku, zvonenie v ušiach, dýchavičnosť, kýchanie/výtok z nosa, 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 prsníkov u mužov, bolesť, zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 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, pískavé dýchanie, 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 (žltačka), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov so žltačkou, 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, zvýšené svalové napätie.

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 lekárnika. 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 uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte 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 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, povidón K25, predželatinovaný škrob (pripravený z kukuričného škrobu), hydroxid sodný (pozri časť 2)|, sorbitol (E420) (pozri časť 2)|.

Ako vyzerá Twynsta a obsah balenia
Twynsta 40 mg/10 mg tablety sú modro-biele, dvojvrstvové tablety oválneho tvaru s dĺžkou približne 14 mm s vyrytým kódom lieku A2 a logom spoločnosti na bielej vrstve.

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
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Nemecko

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
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 80 105-7870

Polska
Boehringer Ingelheim Sp. z.o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal
Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

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 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 „blokátory 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 prestupu 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, 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 aj 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 máte zúženú aortálnu srdcovú chlopňu (aortálna stenóza) alebo kardiogénny šok (stav, keď vaše srdce nie je schopné dodávať telu dostatok krvi).
- ak trpíte srdcovým zlyhávaním po srdcovom infarkte.
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskirén.

Ak sa vás niečo z hore uvedeného týka, 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 a to aj v pokoji alebo pri minimálnej námahe (nestabilná angína 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 ste starší človek a vašu dávku je potrebné zvýšiť.

V prípade chirurgického zákroku alebo anestézie musíte informovať svojho lekára, že užívate Twynstu.

Deti a dospievajúci
Twynsta sa neodporúča u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Twynsta
Ak teraz 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:
- 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“).
- blokátory receptora angiotenzínu II.
- inhibítory 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.
- dantrolén (infúzia na závažné abnormality telesnej teploty).
- lieky používané na úpravu spôsobu fungovania imunitného systému (napr. sirolimus, temsirolimus a everolimus).
- 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 tým môžu zvýšiť účinok Twynsty znižujúci krvný tlak.

Tehotenstvo a dojčenie
Tehotenstvo
Ak ste tehotná alebo dojčíte, 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. Twynstu 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 dojčíte 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 závratu (vertigo). Ak pociťujete tieto vedľajšie účinky, neveďte 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.

Twynsta obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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.

Vo vašich pľúcach sa môže nahromadiť nadbytočné množstvo tekutiny (pľúcny edém), ktorá spôsobuje dýchavičnosť a môže sa vyvinúť až do 24-48 hodín po požití.

Ak zabudnete užiť Twynstu
Ak zabudnete užiť dávku, užite ju 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 akékoľvek 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 1 000 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)
ospanlivosť, migréna, bolesť 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 1 000 osôb)
infekcia močového mechúra, pocit smútku (depresia), pocit úzkosti, nespavosť, mdloby, poškodenie nervov rúk alebo nôh, znížená citlivosť pri dotyku, porucha chuti, tras, zvracanie, zväčšenie ďasien, 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 1 000 osôb)
zvýšenie určitého druhu bielych krviniek (eozinofília), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), alergická reakcia (napr. 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 kreatinínfosfokinázy v krvi, nízke hladiny sodíka.

Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a poruchy pečene sa vyskytla u japonských pacientov pri telmisartane zo skúseností 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:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
zmeny činnosti čriev, hnačka, zápcha, poruchy zraku, dvojité videnie, opuch členkov.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
zmeny nálady, porucha zraku, zvonenie v ušiach, dýchavičnosť, kýchanie/výtok z nosa, 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 prsníkov u mužov, bolesť, zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 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, pískavé dýchanie, 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 (žltačka), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov so žltačkou, 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, zvýšené svalové napätie.

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 lekárnika. 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 uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte 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, povidón K25, predželatinovaný škrob (pripravený z kukuričného škrobu), hydroxid sodný (pozri časť 2), sorbitol (E420) (pozri časť 2).

Ako vyzerá Twynsta a obsah balenia
Twynsta 80 mg/5 mg tablety sú modro-biele, dvojvrstvové tablety oválneho tvaru s dĺžkou približne 16 mm s vyrytým kódom lieku A3 a logom spoločnosti na bielej vrstve.

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
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Nemecko

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
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 80 105-7870

Polska
Boehringer Ingelheim Sp. z.o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal
Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

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 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 „blokátory 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 prestupu 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, 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 aj 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 máte zúženú aortálnu srdcovú chlopňu (aortálna stenóza) alebo kardiogénny šok (stav, keď vaše srdce nie je schopné dodávať telu dostatok krvi).
- ak trpíte srdcovým zlyhávaním po srdcovom infarkte.
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskirén.

Ak sa vás niečo z hore uvedeného týka, 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 a to aj v pokoji alebo pri minimálnej námahe (nestabilná angína 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 ste starší človek a vašu dávku je potrebné zvýšiť.

V prípade chirurgického zákroku alebo anestézie musíte informovať svojho lekára, že užívate Twynstu.

Deti a dospievajúci
Twynsta sa neodporúča u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Twynsta
Ak teraz 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:
- 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“).
- blokátory receptora angiotenzínu II.
- inhibítory 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.
- dantrolén (infúzia na závažné abnormality telesnej teploty).
- lieky používané na úpravu spôsobu fungovania imunitného systému (napr. sirolimus, temsirolimus a everolimus).
- 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 tým môžu zvýšiť účinok Twynsty znižujúci krvný tlak.

Tehotenstvo a dojčenie
Tehotenstvo
Ak ste tehotná alebo dojčíte, 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. Twynstu 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 dojčíte 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 závratu (vertigo). Ak pociťujete tieto vedľajšie účinky, neveďte 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.

Twynsta obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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.

Vo vašich pľúcach sa môže nahromadiť nadbytočné množstvo tekutiny (pľúcny edém), ktorá spôsobuje dýchavičnosť a môže sa vyvinúť až do 24-48 hodín po požití.

Ak zabudnete užiť Twynstu
Ak zabudnete užiť dávku, užite ju 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 akékoľvek 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 1 000 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)
ospanlivosť, migréna, bolesť 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 1 000 osôb)
infekcia močového mechúra, pocit smútku (depresia), pocit úzkosti, nespavosť, mdloby, poškodenie nervov rúk alebo nôh, znížená citlivosť pri dotyku, porucha chuti, tras, zvracanie, zväčšenie ďasien, 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 1 000 osôb)
zvýšenie určitého druhu bielych krviniek (eozinofília), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), alergická reakcia (napr. 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 kreatinínfosfokinázy v krvi, nízke hladiny sodíka.

Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a poruchy pečene sa vyskytla u japonských pacientov pri telmisartane zo skúseností 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:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
zmeny činnosti čriev, hnačka, zápcha, poruchy zraku, dvojité videnie, opuch členkov.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
zmeny nálady, porucha zraku, zvonenie v ušiach, dýchavičnosť, kýchanie/výtok z nosa, 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 prsníkov u mužov, bolesť, zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 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, pískavé dýchanie, 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 (žltačka), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov so žltačkou, 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, zvýšené svalové napätie.

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 lekárnika. 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 uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte 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 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, povidón K25, predželatinovaný škrob (pripravený z kukuričného škrobu), hydroxid sodný (pozri časť 2), sorbitol (E420) (pozri časť 2).

Ako vyzerá Twynsta a obsah balenia
Twynsta 80 mg/10 mg tablety sú modro-biele, dvojvrstvové tablety oválneho tvaru s dĺžkou približne 16 mm s vyrytým kódom lieku A4 a logom spoločnosti na bielej vrstve.

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
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Nemecko

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
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 80 105-7870

Polska
Boehringer Ingelheim Sp. z.o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal
Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

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/.