

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 168,64 mg sorbitolu (E 420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Modrobílé oválné dvouvrstvé tablety o délce přibližně 14 mm s vyrytým kódem přípravku A1 a logem společnosti na bílé vrstvě.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých:

Přídavná léčba

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

Substituční léčba

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka tohoto léčivého přípravku je jedna tableta denně.

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

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

Přídavná léčba

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

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

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

Substituční léčba

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

Starší pacienti (> 65 let)

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U velmi starých pacientů je k dispozici jen málo údajů. U starších pacientů se doporučuje běžný režim podávání dávek amlodipinu, při zvyšování dávky je však potřeba postupovat opatrně (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U těchto pacientů užívajících telmisartan/amlodipin je třeba opatrnosti, protože amlodipin není dialyzovatelný a telmisartan není odstraňován z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný (viz také bod 4.4).

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávky upravovat.

Porucha funkce jater

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

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je třeba telmisartan/amlodipin podávat s opatrností. U telmisartanu by dávka neměla překročit 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost telmisartanu/amlodipinu u dětí ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

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

Přípravek Twynsta se má vzhledem k hygrokopickým vlastnostem tablet uchovávat v zataveném blistru. Tablety se mají z blistru vyjmout krátce před užitím (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

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

Současné užívání telmisartanu/amlodipinu s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí blokátorů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě blokátory receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí blokátorů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

Telmisartan je vylučován převážně žlučí. U pacientů s obstrukcí žlučovýchodů nebo s jaterní insuficiencí lze očekávat jeho sníženou clearance.

U pacientů s poruchou funkce jater se poločas amlodipinu prodlužuje a hodnoty AUC jsou vyšší; nebylo stanoveno žádné doporučení, pokud jde o dávky. Podávání amlodipinu se proto má zahájit v dávce na dolní hranici rozsahu dávkování, a jak při zahájení léčby, tak při zvyšování dávky je třeba postupovat opatrně.

Telmisartan/amlodipin je proto u těchto pacientů nutno podávat s opatrností.

Renovaskulární hypertenze

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

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají telmisartan/amlodipin, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním telmisartanu/amlodipinu pacientům po nedávné transplantaci ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný a telmisartan není odstraňován z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný.

Pacienti s deplecí objemu a/nebo sodíku

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

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

Ostatní stavy provázené stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron

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

Primární hyperaldosteronismus

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

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

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

Nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu

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

Pacienti se srdečním selháním

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii s amlodipinem u pacientů se závažným srdečním selháním (třída NYHA III a IV) byla hlášená incidence plicního edému vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině s placebem (viz bod 5.1). Pacienty se srdečním selháním je tedy nutno léčit opatrně.

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu je třeba u pacientů s měštnavým srdečním selháním používat opatrně, protože mohou zvyšovat riziko kardiovaskulárních příhod v budoucnu a mortalitu.

Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

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

Hyperkalemie

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

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

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

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

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

Starší pacienti

Zvyšování dávky amlodipinu se má u starších pacientů provádět opatrně (viz body 4.2 a 5.2).

Sorbitol

Jedna tableta obsahuje 168,64 mg sorbitolu (E 420).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Ischemická choroba srdeční

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Interakce související s kombinací

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Jiné antihypertenzní léčivé přípravky

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

Léčivé přípravky s potenciálem ke snížení krevního tlaku

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

Kortikosteroidy (systémové podávání)

Snížení antihypertenzního účinku.

Interakce související s telmisartanem

Současné podávání se nedoporučuje

Draslík šetřící diuretika nebo přípravky pro suplementaci draslíku

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

Lithium

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

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

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

Současné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)

NSAID (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých režimech podávání dávek, inhibitory COX-2 a neselektivní přípravky skupiny NSAID) mohou snižovat antihypertenzní účinek blokátorů receptoru angiotenzinu II.

U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání blokátorů receptoru angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno podávat takovou kombinaci opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení této kombinované terapie a také v pravidelných intervalech během ní.

Ramipril

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

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Digoxin

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

Interakce související s amlodipinem

Současné podávání vyžadující opatrnost

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání amlodipinu a silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 (inhibitorů proteáz, azolových antimykotik, makrolidů, jako je erythromycin nebo klarithromycin, verapamilu nebo diltiazemu) může způsobit významné zvýšení expozice amlodipinu a následné zvýšení rizika hypotenze. Klinické projevy těchto FK variací mohou být výraznější u starších pacientů. Může tedy být žádoucí klinické monitorování a úprava dávky.

Induktory CYP3A4

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

Dantrolen (infuze)

U zvířat byla v souvislosti s hyperkalemií po podání verapamilu a intravenózním podání dantrolenu pozorována letální fibrilace síní a kardiovaskulární kolaps. Vzhledem k riziku hyperkalemie se doporučuje, aby se u pacientů náchylných k maligní hypertermii a při léčbě maligní hypertermie nepodávaly současně blokátory kalciových kanálů, jako je amlodipin.

Grapefruit a grapefruitová šťáva

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože biologická dostupnost může být u některých pacientů zvýšena a může vést ke zvýšení účinků způsobujících pokles krevního tlaku.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Takrolimus

Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšení hladiny takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanismus této interakce není zcela objasněn. Aby se zabránilo toxicitě takrolimu, podávání amlodipinu pacientovi léčenému takrolimem vyžaduje sledování hladiny takrolimu v krvi a popřípadě úpravu dávky takrolimu.

Cyklosporin

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

Inhibitory mechanistického cíle rapamycinu (mTOR)

Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabý inhibitor CYP3A. Při současném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo ke zvýšení expozice simvastatinu až o 77 % ve srovnání se samotným simvastatinem. Proto má být dávka simvastatinu u pacientů, kteří užívají amlodipin, limitována na 20 mg denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání telmisartanu/amlodipinu těhotným ženám jsou omezené.

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

Telmisartan

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

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

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

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

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

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

Amlodipin

Bezpečnost amlodipinu při podávání během těhotenství nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla při vysokých dávkách pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Kojení

Amlodipin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Množství, které z dávky podané matce přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % (max. 15 %). Účinek amlodipinu na kojence není známý.

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

Fertilita

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

Samostatné studie reprodukční toxicity s kombinací telmisartanu a amlodipinu nebyly provedeny.

V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu na mužskou a ženskou fertilitu.

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly hlášeny reverzibilní biochemické změny v hlavičkách spermií. Co se týče potenciálních účinků amlodipinu na fertilitu, nejsou klinické údaje dostatečné. V jedné studii s potkany byly zjištěny nežádoucí účinky na samčí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Twynsta má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení dopravních prostředků či obsluze strojů je nutno mít na paměti, že při antihypertenzní léčbě se může někdy vyskytnout synkopa, somnolence, závrať nebo vertigo (viz bod 4.8). Pokud pacienti pociťují tyto nežádoucí účinky, mají se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

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

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

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

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

| | | | |
|---|--|------------------|--|
| Vzácné | synkopa, periferní neuropatie, hypestezie, dysgeuzie, tremor | | |
| Velmi vzácné | | | extrapyramidový syndrom, hypertonie |
| Poruchy oka | | | |
| Časté | | | porucha zraku (včetně diplopie) |
| Méně časté | | | postížení zraku |
| Vzácné | | porucha zraku | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | |
| Méně časté | vertigo | | tinnitus |
| Srdeční poruchy | | | |
| Méně časté | bradykardie, palpitace | | |
| Vzácné | | tachykardie | |
| Velmi vzácné | | | infarkt myokardu, arytmie, komorová tachykardie, fibrilace síní |
| Cévní poruchy | | | |
| Méně časté | hypotenze, ortostatická hypotenze, zrudnutí | | |
| Velmi vzácné | | | vaskulitida |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | | |
| Méně časté | kašel | dyspnoe | dyspnoe, rinitida |
| Velmi vzácné | intersticiální plicní onemocnění ³ | | |
| Gastrointestinální poruchy | | | |
| Časté | | | změny způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu a zácpy) |
| Méně časté | bolest břicha, průjem, nauzea | flatulence | |
| Vzácné | zvracení, hypertrofie dásní, | žaludeční potíže | |

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

| | | | |
|--|--|---|--|
| Vzácné | nykturie | | |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | | |
| Méně časté | erektilní dysfunkce | | gynekomastie |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | | |
| Časté | periferní edém | | |
| Méně časté | astenie, bolest na hrudi, únava, edém | | bolest |
| Vzácné | malátnost | onemocnění podobné chřipce | |
| Vyšetření | | | |
| Méně časté | zvýšená hladina jaterních enzymů | zvýšená hladina kreatininu v krvi | zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti |
| Vzácné | zvýšená hladina kyseliny močové v krvi | zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi, snížená hladina hemoglobinu | |

¹ tato příhoda může být náhodným nálezem nebo spojená s dosud neznámým mechanismem.

² většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z doby po uvedení telmisartanu na trh se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

³ případy intersticiálního plicního onemocnění (převážně intersticiální pneumonie a eozinofilní pneumonie) byly hlášeny u telmisartanu po uvedení na trh.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Příznaky

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

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

Jako následek předávkování amlodipinem byl vzácně hlášen nekardiogenní plicní edém, který se může projevit opožděným nástupem (24–48 hodin po požití) a vyžaduje ventilační podporu. Precipitačními faktory mohou být opatření při časně resuscitaci (včetně přetížení tekutinami) k udržení perfuze a srdečního výdeje.

Léčba

Pacient má být pečlivě monitorován a léčba má být symptomatická a podpůrná. Postup závisí na době od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Aktivní uhlí může být užitečné při léčbě předávkování jak telmisartanem, tak amlodipinem. Je třeba často sledovat sérové elektrolyty a kreatinin. Pokud se objeví hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže naznak s elevací končetin a rychle je třeba podat náhradu solí a objemu. Je třeba zavést podpůrnou léčbu.

Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosem při snaze zvrátit účinek blokády kalciového kanálu.

V některých případech může být užitečný výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků se ukázalo, že podání živočišného uhlí až 2 hodiny po podání 10 mg amlodipinu snížilo míru absorpce amlodipinu. Amlodipin není dialyzovatelný a telmisartan není odstraňován z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky ovlivňující systém renin-angiotenzin, blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARBS) a blokátory kalciových kanálů, ATC kód: C09DB04.

Přípravek Twynsta kombinuje dvě antihypertenzní složky, u nichž se mechanismus kontroly krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí vzájemně doplňuje: jde o blokátor receptoru angiotenzinu II, telmisartan, a dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu, amlodipin.

Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, který vede ke snížení krevního tlaku ve větší míře, než je tomu u jednotlivých samostatných komponent.

Přípravek Twynsta užívaný jednou denně snižuje efektivně a důsledně krevní tlak po dobu 24 hodin při podání dávky v terapeutickém rozmezí.

Telmisartan

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

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

Po první dávce telmisartanu se v průběhu tří hodin postupně začne projevovat jeho antihypertenzní účinek. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

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

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

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

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

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

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

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

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

Amlodipin

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

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

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

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

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolovaná klinická hodnocení založená na cvičení u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA II-IV ukázaly, že amlodipin nevedl ke klinickému zhoršení měřenému prostřednictvím tolerance cvičení, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

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

V pokračovací, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických symptomů či objektivních nálezů naznačujících základní ischemické onemocnění, užívajících stabilní dávky inhibitorů ACE, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. V téže populaci byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému.

Telmisartan/amlodipin

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

Přípravek Twynsta vykázal s dávkou související pokles systolického/diastolického krevního tlaku napříč rozsahem terapeutických dávek ve výši -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Snížení diastolického krevního tlaku < 90 mmHg bylo dosaženo u 71,6 %, respektive 74,8 %, 82,1 % a 85,3 % pacientů. Hodnoty jsou přizpůsobeny na výchozí stav a zemi.

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

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

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

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

V jiné multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 947 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 10 mg, přípravek Twynsta (40 mg/10 mg nebo 80 mg/10 mg) nebo amlodipin samotný (10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá

kombinace statisticky významně lepší než monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení diastolického a systolického krevního tlaku (-11,1/-9,2 mmHg a -11,3/-9,3 mmHg při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg při amlodipinu 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s monoterapií (63,7 % a 66,5 % při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus 51,1 % při amlodipinu 10 mg).

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixní kombinace dávek

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

Absorpce

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

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

Distribuce

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

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace > 20 hodin. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou neúměrně s dávkou. V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky relevantní kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

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

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

Linearita/nelinearita

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

Amlodipin vykazuje lineární farmakokinetiku.

Pediatrická populace (věk do 18 let)

Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci.

Pohlaví

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

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se mezi mladými a staršími pacienty neliší.

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Telmisartan

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu v krvi) a ke zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů bylo rovněž zaznamenáno poškození žaludeční sliznice (eroze, ulcerace nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinických studií jak inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, tak blokátorů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku. U obou druhů byly pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a dalších blokátorů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam. Žádný jasný důkaz o teratogenním účinku nebyl pozorován, avšak při toxických dávkách telmisartanu byl zjištěn vliv na postnatální vývoj potomků, jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. Studie *in vitro* neprokázaly mutagenní a relevantní klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myší.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myší ukázaly, že po podání dávek přibližně 50krát vyšších, než je maximální doporučená dávka pro člověka v mg/kg, docházelo k opoždění vrhu, delšímu trvání vrhu a snížené době přežití mláďat.

Porucha fertility

Neobjevil se žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipin-maleátem per os (samci byli léčeni po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před spářením) v dávkách až 10 mg amlodipinu/kg/den (asi 8násobek* maximální doporučené dávky u člověka ve výši 10 mg/den na základě mg/m²).

V jiné studii u potkanů, ve které byl samcům po dobu 30 dnů podáván amlodipin-besilát v dávce srovnatelné s dávkou pro člověka v mg/kg, bylo zjištěno snížení hladiny folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu v plazmě a rovněž snížení hustoty spermatu a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Karcinogeneze, mutogeneze

Potkani a myši, jimž byl amlodipin podáván v potravě po dobu dvou let, a to v koncentracích vypočtených tak, aby se dosáhlo výše denních dávek 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nevykazovali žádné známky karcinogenity. Nejvyšší dávka (u myší podobná jako maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m², u potkanů dvojnásobek této dávky*) se blížila maximální tolerované dávce u myší, ale nikoli u potkanů.

Ve studiích mutagenity nebyly zjištěny žádné účinky související s přípravkem ani na úrovni genů, ani na úrovni chromozomů.

*Na základě hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Brilantní modř FCF (E 133)
Černý oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Magnesium-stearát
Kukuřičný škrob
Meglumin
Mikrokrytalická celulóza
Povidon K25
Předbobtnalý škrob (přípravený z kukuřičného škrobu)
Hydroxid sodný
Sorbitol (E 420)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Telmisartan se má vzhledem k hygrokopickým vlastnostem tablet uchovávat v zataveném blistru. Tablety se mají z blistru vyjmout krátce před užitím.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 168,64 mg sorbitolu (E 420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Modrobílé oválné dvouvrstvé tablety o délce přibližně 14 mm s vyrytým kódem přípravku A2 a logem společnosti na bílé vrstvě.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých:

Přídavná léčba

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

Substituční léčba

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka tohoto léčivého přípravku je jedna tableta denně.

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

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

Přídavná léčba

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

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

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

Substituční léčba

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

Starší pacienti (> 65 let)

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U velmi starých pacientů je k dispozici jen málo údajů. U starších pacientů se doporučuje běžný režim podávání dávek amlodipinu, při zvyšování dávky je však potřeba postupovat opatrně (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U těchto pacientů užívajících telmisartan/amlodipin je třeba opatrnosti, protože amlodipin není dialyzovatelný a telmisartan není odstraňován z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný (viz také bod 4.4).

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávky upravovat.

Porucha funkce jater

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

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je třeba telmisartan/amlodipin podávat s opatrností. U telmisartanu by dávka neměla překročit 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost telmisartanu/amlodipinu u dětí ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

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

Přípravek Twynsta se má vzhledem k hygroskopickým vlastnostem tablet uchovávat v zataveném blistru. Tablety se mají z blistru vyjmout krátce před užitím (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

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

Současné užívání telmisartanu/amlodipinu s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí blokátorů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě blokátory receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí blokátorů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

Telmisartan je vylučován převážně žlučí. U pacientů s obstrukcí žlučovýchodů nebo s jaterní insuficiencí lze očekávat jeho sníženou clearance.

U pacientů s poruchou funkce jater se poločas amlodipinu prodlužuje a hodnoty AUC jsou vyšší; nebylo stanoveno žádné doporučení, pokud jde o dávky. Podávání amlodipinu se proto má zahájit v dávce na dolní hranici rozsahu dávkování, a jak při zahájení léčby, tak při zvyšování dávky je třeba postupovat opatrně.

Telmisartan/amlodipin je proto u těchto pacientů nutno podávat s opatrností.

Renovaskulární hypertenze

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

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají telmisartan/amlodipin, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním telmisartanu/amlodipinu pacientům po nedávné transplantaci ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný a telmisartan není odstraňován z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný.

Pacienti s deplecí objemu a/nebo sodíku

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

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

Ostatní stavy provázené stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron

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

Primární hyperaldosteronismus

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

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

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

Nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu

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

Pacienti se srdečním selháním

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii s amlodipinem u pacientů se závažným srdečním selháním (třída NYHA III a IV) byla hlášená incidence plicního edému vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině s placebem (viz bod 5.1). Pacienty se srdečním selháním je tedy nutno léčit opatrně.

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu je třeba u pacientů s měštnavým srdečním selháním používat opatrně, protože mohou zvyšovat riziko kardiovaskulárních příhod v budoucnu a mortalitu.

Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

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

Hyperkalemie

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

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

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

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

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

Starší pacienti

Zvyšování dávky amlodipinu se má u starších pacientů provádět opatrně (viz body 4.2 a 5.2).

Sorbitol

Jedna tableta obsahuje 168,64 mg sorbitolu (E 420).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Ischemická choroba srdeční

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Interakce související s kombinací

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Jiné antihypertenzní léčivé přípravky

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

Léčivé přípravky s potenciálem ke snížení krevního tlaku

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

Kortikosteroidy (systémové podávání)

Snížení antihypertenzního účinku.

Interakce související s telmisartanem

Současné podávání se nedoporučuje

Draslík šetřící diuretika nebo přípravky pro suplementaci draslíku

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

Lithium

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

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

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

Současné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)

NSAID (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých režimech podávání dávek, inhibitory COX-2 a neselektivní přípravky skupiny NSAID) mohou snižovat antihypertenzní účinek blokátorů receptoru angiotenzinu II.

U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání blokátorů receptoru angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno podávat takovou kombinaci opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení této kombinované terapie a také v pravidelných intervalech během ní.

Ramipril

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

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Digoxin

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

Interakce související s amlodipinem

Současné podávání vyžadující opatrnost

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání amlodipinu a silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 (inhibitorů proteáz, azolových antimykotik, makrolidů, jako je erythromycin nebo klarithromycin, verapamilu nebo diltiazemu) může způsobit významné zvýšení expozice amlodipinu a následné zvýšení rizika hypotenze. Klinické projevy těchto FK variací mohou být výraznější u starších pacientů. Může tedy být žádoucí klinické monitorování a úprava dávky.

Induktory CYP3A4

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

Dantrolen (infuze)

U zvířat byla v souvislosti s hyperkalemií po podání verapamilu a intravenózním podání dantrolenu pozorována letální fibrilace síní a kardiovaskulární kolaps. Vzhledem k riziku hyperkalemie se doporučuje, aby se u pacientů náchylných k maligní hypertermii a při léčbě maligní hypertermie nepodávaly současně blokátory kalciových kanálů, jako je amlodipin.

Grapefruit a grapefruitová šťáva

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože biologická dostupnost může být u některých pacientů zvýšena a může vést ke zvýšení účinků způsobujících pokles krevního tlaku.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Takrolimus

Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšení hladiny takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanismus této interakce není zcela objasněn. Aby se zabránilo toxicitě takrolimu, podávání amlodipinu pacientovi léčenému takrolimem vyžaduje sledování hladiny takrolimu v krvi a popřípadě úpravu dávky takrolimu.

Cyklosporin

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

Inhibitory mechanistického cíle rapamycinu (mTOR)

Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabý inhibitor CYP3A. Při současném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo ke zvýšení expozice simvastatinu až o 77 % ve srovnání se samotným simvastatinem. Proto má být dávka simvastatinu u pacientů, kteří užívají amlodipin, limitována na 20 mg denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání telmisartanu/amlodipinu těhotným ženám jsou omezené.

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

Telmisartan

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

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

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

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

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

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

Amlodipin

Bezpečnost amlodipinu při podávání během těhotenství nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla při vysokých dávkách pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Kojení

Amlodipin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Množství, které z dávky podané matce přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % (max. 15 %). Účinek amlodipinu na kojence není známý.

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

Fertilita

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

Samostatné studie reprodukční toxicity s kombinací telmisartanu a amlodipinu nebyly provedeny.

V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu na mužskou a ženskou fertilitu.

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly hlášeny reverzibilní biochemické změny v hlavičkách spermií. Co se týče potenciálních účinků amlodipinu na fertilitu, nejsou klinické údaje dostatečné. V jedné studii s potkany byly zjištěny nežádoucí účinky na samčí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Twynsta má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení dopravních prostředků či obsluze strojů je nutno mít na paměti, že při antihypertenzní léčbě se může někdy vyskytnout synkopa, somnolence, závrať nebo vertigo (viz bod 4.8). Pokud pacienti pociťují tyto nežádoucí účinky, mají se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

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

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

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

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

| | | | |
|---|--|------------------|--|
| Vzácné | synkopa, periferní neuropatie, hypestezie, dysgeuzie, tremor | | |
| Velmi vzácné | | | extrapyramidový syndrom, hypertonie |
| Poruchy oka | | | |
| Časté | | | porucha zraku (včetně diplopie) |
| Méně časté | | | postížení zraku |
| Vzácné | | porucha zraku | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | |
| Méně časté | vertigo | | tinnitus |
| Srdeční poruchy | | | |
| Méně časté | bradykardie, palpitace | | |
| Vzácné | | tachykardie | |
| Velmi vzácné | | | infarkt myokardu, arytmie, komorová tachykardie, fibrilace síní |
| Cévní poruchy | | | |
| Méně časté | hypotenze, ortostatická hypotenze, zrudnutí | | |
| Velmi vzácné | | | vaskulitida |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | | |
| Méně časté | kašel | dyspnoe | dyspnoe, rinitida |
| Velmi vzácné | intersticiální plicní onemocnění ³ | | |
| Gastrointestinální poruchy | | | |
| Časté | | | změny způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu a zácpy) |
| Méně časté | bolest břicha, průjem, nauzea | flatulence | |
| Vzácné | zvracení, hypertrofie dásní, | žaludeční potíže | |

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

| | | | |
|--|--|---|--|
| Vzácné | nykturie | | |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | | |
| Méně časté | erektilní dysfunkce | | gynekomastie |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | | |
| Časté | periferní edém | | |
| Méně časté | astenie, bolest na hrudi, únava, edém | | bolest |
| Vzácné | malátnost | onemocnění podobné chřipce | |
| Vyšetření | | | |
| Méně časté | zvýšená hladina jaterních enzymů | zvýšená hladina kreatininu v krvi | zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti |
| Vzácné | zvýšená hladina kyseliny močové v krvi | zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi, snížená hladina hemoglobinu | |

¹ tato příhoda může být náhodným nálezem nebo spojená s dosud neznámým mechanismem.

² většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z doby po uvedení telmisartanu na trh se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

³ případy intersticiálního plicního onemocnění (převážně intersticiální pneumonie a eozinofilní pneumonie) byly hlášeny u telmisartanu po uvedení na trh.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Příznaky

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

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

Jako následek předávkování amlodipinemem byl vzácně hlášen nekardiogenní plicní edém, který se může projevit opožděným nástupem (24–48 hodin po požití) a vyžaduje ventilační podporu. Precipitačními faktory mohou být opatření při časně resuscitaci (včetně přetížení tekutinami) k udržení perfuze a srdečního výdeje.

Léčba

Pacient má být pečlivě monitorován a léčba má být symptomatická a podpůrná. Postup závisí na době od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Aktivní uhlí může být užitečné při léčbě předávkování jak telmisartanem, tak amlodipinem. Je třeba často sledovat sérové elektrolyty a kreatinin. Pokud se objeví hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže nahnat s elevací končetin a rychle je třeba podat náhradu solí a objemu. Je třeba zavést podpůrnou léčbu.

Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosem při snaze zvrátit účinek blokády kalciového kanálu.

V některých případech může být užitečný výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků se ukázalo, že podání živočišného uhlí až 2 hodiny po podání 10 mg amlodipinu snížilo míru absorpce amlodipinu. Amlodipin není dialyzovatelný a telmisartan není odstraňován z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky ovlivňující systém renin-angiotenzin, blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARBS) a blokátory kalciových kanálů, ATC kód: C09DB04.

Přípravek Twynsta kombinuje dvě antihypertenzní složky, u nichž se mechanismus kontroly krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí vzájemně doplňuje: jde o blokátor receptoru angiotenzinu II, telmisartan, a dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu, amlodipin.

Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, který vede ke snížení krevního tlaku ve větší míře, než je tomu u jednotlivých samostatných komponent.

Přípravek Twynsta užívaný jednou denně snižuje efektivně a důsledně krevní tlak po dobu 24 hodin při podání dávky v terapeutickém rozmezí.

Telmisartan

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

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

Po první dávce telmisartanu se v průběhu tří hodin postupně začne projevovat jeho antihypertenzní účinek. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

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

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

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

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

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

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

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

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

Amlodipin

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

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

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

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

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolovaná klinická hodnocení založená na cvičení u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA II-IV ukázaly, že amlodipin nevedl ke klinickému zhoršení měřenému prostřednictvím tolerance cvičení, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

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

V pokračovací, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických symptomů či objektivních nálezů naznačujících základní ischemické onemocnění, užívajících stabilní dávky inhibitorů ACE, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. V téže populaci byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému.

Telmisartan/amlodipin

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

Přípravek Twynsta vykázal s dávkou související pokles systolického/diastolického krevního tlaku napříč rozsahem terapeutických dávek ve výši -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Snížení diastolického krevního tlaku < 90 mmHg bylo dosaženo u 71,6 %, respektive 74,8 %, 82,1 % a 85,3 % pacientů. Hodnoty jsou přizpůsobeny na výchozí stav a zemi.

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

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

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

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

V jiné multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 947 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 10 mg, přípravek Twynsta (40 mg/10 mg nebo 80 mg/10 mg) nebo amlodipin samotný (10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá

kombinace statisticky významně lepší než monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení diastolického a systolického krevního tlaku (-11,1/-9,2 mmHg a -11,3/-9,3 mmHg při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg při amlodipinu 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s monoterapií (63,7 % a 66,5 % při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus 51,1 % při amlodipinu 10 mg).

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixní kombinace dávek

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

Absorpce

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

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

Distribuce

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

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace > 20 hodin. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou neúměrně s dávkou. V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky relevantní kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

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

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

Linearita/nelinearita

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

Amlodipin vykazuje lineární farmakokinetiku.

Pediatrická populace (věk do 18 let)

Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci.

Pohlaví

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

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se mezi mladými a staršími pacienty neliší.

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Telmisartan

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu v krvi) a ke zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů bylo rovněž zaznamenáno poškození žaludeční sliznice (eroze, ulcerace nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinických studií jak inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, tak blokátorů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku. U obou druhů byly pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a dalších blokátorů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam. Žádný jasný důkaz o teratogenním účinku nebyl pozorován, avšak při toxických dávkách telmisartanu byl zjištěn vliv na postnatální vývoj potomků, jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. Studie *in vitro* neprokázaly mutagenní a relevantní klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myší.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myší ukázaly, že po podání dávek přibližně 50krát vyšších, než je maximální doporučená dávka pro člověka v mg/kg, docházelo k opoždění vrhu, delšímu trvání vrhu a snížené době přežití mláďat.

Porucha fertility

Neobjevil se žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipin-maleátem per os (samci byli léčeni po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před spářením) v dávkách až 10 mg amlodipinu/kg/den (asi 8násobek* maximální doporučené dávky u člověka ve výši 10 mg/den na základě mg/m²).

V jiné studii u potkanů, ve které byl samcům po dobu 30 dnů podáván amlodipin-besilát v dávce srovnatelné s dávkou pro člověka v mg/kg, bylo zjištěno snížení hladiny folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu v plazmě a rovněž snížení hustoty spermatu a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Karcinogeneze, mutogeneze

Potkani a myši, jimž byl amlodipin podáván v potravě po dobu dvou let, a to v koncentracích vypočtených tak, aby se dosáhlo výše denních dávek 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nevykazovali žádné známky karcinogenity. Nejvyšší dávka (u myší podobná jako maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m², u potkanů dvojnásobek této dávky*) se blížila maximální tolerované dávce u myší, ale nikoli u potkanů.

Ve studiích mutagenity nebyly zjištěny žádné účinky související s přípravkem ani na úrovni genů, ani na úrovni chromozomů.

*Na základě hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Brilantní modř FCF (E 133)
Černý oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Magnesium-stearát
Kukuřičný škrob
Meglumin
Mikrokrytalická celulóza
Povidon K25
Předbobtnalý škrob (přípravený z kukuřičného škrobu)
Hydroxid sodný
Sorbitol (E 420)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Telmisartan se má vzhledem k hygrokopickým vlastnostem tablet uchovávat v zataveném blistru. Tablety se mají z blistru vyjmout krátce před užitím.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

10. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

11. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 337,28 mg sorbitolu (E 420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Modrobílé oválné dvouvrstvé tablety o délce přibližně 16 mm s vyrytým kódem přípravku A3 a logem společnosti na bílé vrstvě.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých:

Přídavná léčba

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

Substituční léčba

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka tohoto léčivého přípravku je jedna tableta denně.

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

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

Přídavná léčba

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

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

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

Substituční léčba

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

Starší pacienti (> 65 let)

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U velmi starých pacientů je k dispozici jen málo údajů. U starších pacientů se doporučuje běžný režim podávání dávek amlodipinu, při zvyšování dávky je však potřeba postupovat opatrně (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U těchto pacientů užívajících telmisartan/amlodipin je třeba opatrnosti, protože amlodipin není dialyzovatelný a telmisartan není odstraňován z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný (viz také bod 4.4).

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávky upravovat.

Porucha funkce jater

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

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je třeba telmisartan/amlodipin podávat s opatrností. U telmisartanu by dávka neměla překročit 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost telmisartanu/amlodipinu u dětí ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

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

Přípravek Twynsta se má vzhledem k hygroskopickým vlastnostem tablet uchovávat v zataveném blistru. Tablety se mají z blistru vyjmout krátce před užitím (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

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

Současné užívání telmisartanu/amlodipinu s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí blokátorů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě blokátory receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí blokátorů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

Telmisartan je vylučován převážně žlučí. U pacientů s obstrukcí žlučovýchodů nebo s jaterní insuficiencí lze očekávat jeho sníženou clearance.

U pacientů s poruchou funkce jater se poločas amlodipinu prodlužuje a hodnoty AUC jsou vyšší; nebylo stanoveno žádné doporučení, pokud jde o dávky. Podávání amlodipinu se proto má zahájit v dávce na dolní hranici rozsahu dávkování, a jak při zahájení léčby, tak při zvyšování dávky je třeba postupovat opatrně.

Telmisartan/amlodipin je proto u těchto pacientů nutno podávat s opatrností.

Renovaskulární hypertenze

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

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají telmisartan/amlodipin, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním telmisartanu/amlodipinu pacientům po nedávné transplantaci ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný a telmisartan není odstraňován z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný.

Pacienti s deplecí objemu a/nebo sodíku

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

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

Ostatní stavy provázené stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron

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

Primární hyperaldosteronismus

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

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

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

Nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu

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

Pacienti se srdečním selháním

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii s amlodipinem u pacientů se závažným srdečním selháním (třída NYHA III a IV) byla hlášená incidence plicního edému vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině s placebem (viz bod 5.1). Pacienty se srdečním selháním je tedy nutno léčit opatrně.

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu je třeba u pacientů s měštnavým srdečním selháním používat opatrně, protože mohou zvyšovat riziko kardiovaskulárních příhod v budoucnu a mortalitu.

Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

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

Hyperkalemie

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

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

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

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

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

Starší pacienti

Zvyšování dávky amlodipinu se má u starších pacientů provádět opatrně (viz body 4.2 a 5.2).

Sorbitol

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

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

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Ischemická choroba srdeční

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Interakce související s kombinací

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Jiné antihypertenzní léčivé přípravky

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

Léčivé přípravky s potenciálem ke snížení krevního tlaku

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

Kortikosteroidy (systémové podávání)

Snížení antihypertenzního účinku.

Interakce související s telmisartanem

Současné podávání se nedoporučuje

Draslík šetřící diuretika nebo přípravky pro suplementaci draslíku

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

Lithium

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

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

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

Současné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)

NSAID (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých režimech podávání dávek, inhibitory COX-2 a neselektivní přípravky skupiny NSAID) mohou snižovat antihypertenzní účinek blokátorů receptoru angiotenzinu II.

U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání blokátorů receptoru angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno podávat takovou kombinaci opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení této kombinované terapie a také v pravidelných intervalech během ní.

Ramipril

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

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Digoxin

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

Interakce související s amlodipinem

Současné podávání vyžadující opatrnost

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání amlodipinu a silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 (inhibitorů proteáz, azolových antimykotik, makrolidů, jako je erythromycin nebo klarithromycin, verapamilu nebo diltiazemu) může způsobit významné zvýšení expozice amlodipinu a následné zvýšení rizika hypotenze. Klinické projevy těchto FK variací mohou být výraznější u starších pacientů. Může tedy být žádoucí klinické monitorování a úprava dávky.

Induktory CYP3A4

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

Dantrolen (infuze)

U zvířat byla v souvislosti s hyperkalemií po podání verapamilu a intravenózním podání dantrolenu pozorována letální fibrilace síní a kardiovaskulární kolaps. Vzhledem k riziku hyperkalemie se doporučuje, aby se u pacientů náchylných k maligní hypertermii a při léčbě maligní hypertermie nepodávaly současně blokátory kalciových kanálů, jako je amlodipin.

Grapefruit a grapefruitová šťáva

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože biologická dostupnost může být u některých pacientů zvýšena a může vést ke zvýšení účinků způsobujících pokles krevního tlaku.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Takrolimus

Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšení hladiny takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanismus této interakce není zcela objasněn. Aby se zabránilo toxicitě takrolimu, podávání amlodipinu pacientovi léčenému takrolimem vyžaduje sledování hladiny takrolimu v krvi a popřípadě úpravu dávky takrolimu.

Cyklosporin

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

Inhibitory mechanistického cíle rapamycinu (mTOR)

Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabý inhibitor CYP3A. Při současném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo ke zvýšení expozice simvastatinu až o 77 % ve srovnání se samotným simvastatinem. Proto má být dávka simvastatinu u pacientů, kteří užívají amlodipin, limitována na 20 mg denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání telmisartanu/amlodipinu těhotným ženám jsou omezené.

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

Telmisartan

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

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

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

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

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

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

Amlodipin

Bezpečnost amlodipinu při podávání během těhotenství nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla při vysokých dávkách pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Kojení

Amlodipin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Množství, které z dávky podané matce přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % (max. 15 %). Účinek amlodipinu na kojence není známý.

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

Fertilita

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

Samostatné studie reprodukční toxicity s kombinací telmisartanu a amlodipinu nebyly provedeny.

V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu na mužskou a ženskou fertilitu.

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly hlášeny reverzibilní biochemické změny v hlavičkách spermií. Co se týče potenciálních účinků amlodipinu na fertilitu, nejsou klinické údaje dostatečné. V jedné studii s potkany byly zjištěny nežádoucí účinky na samčí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Twynsta má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení dopravních prostředků či obsluze strojů je nutno mít na paměti, že při antihypertenzní léčbě se může někdy vyskytnout synkopa, somnolence, závrať nebo vertigo (viz bod 4.8). Pokud pacienti pociťují tyto nežádoucí účinky, mají se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

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

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

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

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

| | | | |
|---|--|------------------|--|
| Vzácné | synkopa, periferní neuropatie, hypestezie, dysgeuzie, tremor | | |
| Velmi vzácné | | | extrapyramidový syndrom, hypertonie |
| Poruchy oka | | | |
| Časté | | | porucha zraku (včetně diplopie) |
| Méně časté | | | postížení zraku |
| Vzácné | | porucha zraku | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | |
| Méně časté | vertigo | | tinnitus |
| Srdeční poruchy | | | |
| Méně časté | bradykardie, palpitace | | |
| Vzácné | | tachykardie | |
| Velmi vzácné | | | infarkt myokardu, arytmie, komorová tachykardie, fibrilace síní |
| Cévní poruchy | | | |
| Méně časté | hypotenze, ortostatická hypotenze, zrudnutí | | |
| Velmi vzácné | | | vaskulitida |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | | |
| Méně časté | kašel | dyspnoe | dyspnoe, rinitida |
| Velmi vzácné | intersticiální plicní onemocnění ³ | | |
| Gastrointestinální poruchy | | | |
| Časté | | | změny způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu a zácpy) |
| Méně časté | bolest břicha, průjem, nauzea | flatulence | |
| Vzácné | zvracení, hypertrofie dásní, | žaludeční potíže | |

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

| | | | |
|--|--|---|---|
| Vzácné | nykturie | | |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | | |
| Méně časté | erektilní dysfunkce | | gynekomastie |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | | |
| Časté | periferní edém | | |
| Méně časté | astenie, bolest na hrudi, únava, edém | | bolest |
| Vzácné | malátnost | onemocnění podobné chřipce | |
| Vyšetření | | | |
| Méně časté | zvýšená hladina jaterních enzymů | zvýšená hladina kreatininu v krvi | zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnost |
| Vzácné | zvýšená hladina kyseliny močové v krvi | zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi, snížená hladina hemoglobinu | |

¹ tato příhoda může být náhodným nálezem nebo spojená s dosud neznámým mechanismem.

² většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z doby po uvedení telmisartanu na trh se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

³ případy intersticiálního plicního onemocnění (převážně intersticiální pneumonie a eozinofilní pneumonie) byly hlášeny u telmisartanu po uvedení na trh.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Příznaky

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

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

Jako následek předávkování amlodipinemem byl vzácně hlášen nekardiogenní plicní edém, který se může projevit opožděným nástupem (24–48 hodin po požití) a vyžaduje ventilační podporu. Precipitačními faktory mohou být opatření při časně resuscitaci (včetně přetížení tekutinami) k udržení perfuze a srdečního výdeje.

Léčba

Pacient má být pečlivě monitorován a léčba má být symptomatická a podpůrná. Postup závisí na době od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Aktivní uhlí může být užitečné při léčbě předávkování jak telmisartanem, tak amlodipinem. Je třeba často sledovat sérové elektrolyty a kreatinin. Pokud se objeví hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže naznak s elevací končetin a rychle je třeba podat náhradu solí a objemu. Je třeba zavést podpůrnou léčbu.

Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosem při snaze zvrátit účinek blokády kalciového kanálu.

V některých případech může být užitečný výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků se ukázalo, že podání živočišného uhlí až 2 hodiny po podání 10 mg amlodipinu snížilo míru absorpce amlodipinu. Amlodipin není dialyzovatelný a telmisartan není odstraňován z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky ovlivňující systém renin-angiotenzin, blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARBS) a blokátory kalciových kanálů, ATC kód: C09DB04.

Přípravek Twynsta kombinuje dvě antihypertenzní složky, u nichž se mechanismus kontroly krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí vzájemně doplňuje: jde o blokátor receptoru angiotenzinu II, telmisartan, a dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu, amlodipin.

Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, který vede ke snížení krevního tlaku ve větší míře, než je tomu u jednotlivých samostatných komponent.

Přípravek Twynsta užívaný jednou denně snižuje efektivně a důsledně krevní tlak po dobu 24 hodin při podání dávky v terapeutickém rozmezí.

Telmisartan

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

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

Po první dávce telmisartanu se v průběhu tří hodin postupně začne projevovat jeho antihypertenzní účinek. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

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

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

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

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

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

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

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

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

Amlodipin

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

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

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

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

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolovaná klinická hodnocení založená na cvičení u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA II-IV ukázaly, že amlodipin nevedl ke klinickému zhoršení měřenému prostřednictvím tolerance cvičení, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

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

V pokračovací, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických symptomů či objektivních nálezů naznačujících základní ischemické onemocnění, užívajících stabilní dávky inhibitorů ACE, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. V téže populaci byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému.

Telmisartan/amlodipin

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

Přípravek Twynsta vykázal s dávkou související pokles systolického/diastolického krevního tlaku napříč rozsahem terapeutických dávek ve výši -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Snížení diastolického krevního tlaku < 90 mmHg bylo dosaženo u 71,6 %, respektive 74,8 %, 82,1 % a 85,3 % pacientů. Hodnoty jsou přizpůsobeny na výchozí stav a zemi.

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

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

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

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

V jiné multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 947 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 10 mg, přípravek Twynsta (40 mg/10 mg nebo 80 mg/10 mg) nebo amlodipin samotný (10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá

kombinace statisticky významně lepší než monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení diastolického a systolického krevního tlaku (-11,1/-9,2 mmHg a -11,3/-9,3 mmHg při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg při amlodipinu 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s monoterapií (63,7 % a 66,5 % při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus 51,1 % při amlodipinu 10 mg).

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixní kombinace dávek

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

Absorpce

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

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

Distribuce

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

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace > 20 hodin. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou neúměrně s dávkou. V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky relevantní kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

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

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

Linearita/nelinearita

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

Amlodipin vykazuje lineární farmakokinetiku.

Pediatrická populace (věk do 18 let)

Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci.

Pohlaví

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

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se mezi mladými a staršími pacienty neliší.

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Telmisartan

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu v krvi) a ke zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů bylo rovněž zaznamenáno poškození žaludeční sliznice (eroze, ulcerace nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinických studií jak inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, tak blokátorů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku. U obou druhů byly pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a dalších blokátorů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam. Žádný jasný důkaz o teratogenním účinku nebyl pozorován, avšak při toxických dávkách telmisartanu byl zjištěn vliv na postnatální vývoj potomků, jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. Studie *in vitro* neprokázaly mutagenní a relevantní klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myší.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myší ukázaly, že po podání dávek přibližně 50krát vyšších, než je maximální doporučená dávka pro člověka v mg/kg, docházelo k opoždění vrhu, delšímu trvání vrhu a snížené době přežití mláďat.

Porucha fertility

Neobjevil se žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipin-maleátem per os (samci byli léčeni po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před spářením) v dávkách až 10 mg amlodipinu/kg/den (asi 8násobek* maximální doporučené dávky u člověka ve výši 10 mg/den na základě mg/m²).

V jiné studii u potkanů, ve které byl samcům po dobu 30 dnů podáván amlodipin-besilát v dávce srovnatelné s dávkou pro člověka v mg/kg, bylo zjištěno snížení hladiny folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu v plazmě a rovněž snížení hustoty spermatu a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Karcinogeneze, mutageneze

Potkani a myší, jimž byl amlodipin podáván v potravě po dobu dvou let, a to v koncentracích vypočtených tak, aby se dosáhlo výše denních dávek 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nevykazovali žádné známky karcinogenity. Nejvyšší dávka (u myší podobná jako maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m², u potkanů dvojnásobek této dávky*) se blížila maximální tolerované dávce u myší, ale nikoli u potkanů.

Ve studiích mutagenity nebyly zjištěny žádné účinky související s přípravkem ani na úrovni genů, ani na úrovni chromozomů.

*Na základě hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Brilantní modř FCF (E 133)
Černý oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Magnesium-stearát
Kukuřičný škrob
Meglumin
Mikrokrytalická celulóza
Povidon K25
Předbobtnalý škrob (přípravený z kukuřičného škrobu)
Hydroxid sodný
Sorbitol (E 420)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Telmisartan se má vzhledem k hygrokopickým vlastnostem tablet uchovávat v zataveném blistru. Tablety se mají z blistru vyjmout krátce před užitím.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

11. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

12. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 337,28 mg sorbitolu (E 420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Modrobílé oválné dvouvrstvé tablety o délce přibližně 16 mm s vyrytým kódem přípravku A4 a logem společnosti na bílé vrstvě.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých:

Přídavná léčba

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

Substituční léčba

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka tohoto léčivého přípravku je jedna tableta denně.

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

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

Přídavná léčba

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

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

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

Substituční léčba

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

Starší pacienti (> 65 let)

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U velmi starých pacientů je k dispozici jen málo údajů. U starších pacientů se doporučuje běžný režim podávání dávek amlodipinu, při zvyšování dávky je však potřeba postupovat opatrně (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U těchto pacientů užívajících telmisartan/amlodipin je třeba opatrnosti, protože amlodipin není dialyzovatelný a telmisartan není odstraňován z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný (viz také bod 4.4).

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávky upravovat.

Porucha funkce jater

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

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je třeba telmisartan/amlodipin podávat s opatrností. U telmisartanu by dávka neměla překročit 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost telmisartanu/amlodipinu u dětí ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

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

Přípravek Twynsta se má vzhledem k hygroskopickým vlastnostem tablet uchovávat v zataveném blistru. Tablety se mají z blistru vyjmout krátce před užitím (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

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

Současné užívání telmisartanu/amlodipinu s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí blokátorů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě blokátory receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí blokátorů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

Telmisartan je vylučován převážně žlučí. U pacientů s obstrukcí žlučovýchodů nebo s jaterní insuficiencí lze očekávat jeho sníženou clearance.

U pacientů s poruchou funkce jater se poločas amlodipinu prodlužuje a hodnoty AUC jsou vyšší; nebylo stanoveno žádné doporučení, pokud jde o dávky. Podávání amlodipinu se proto má zahájit v dávce na dolní hranici rozsahu dávkování, a jak při zahájení léčby, tak při zvyšování dávky je třeba postupovat opatrně.

Telmisartan/amlodipin je proto u těchto pacientů nutno podávat s opatrností.

Renovaskulární hypertenze

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

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají telmisartan/amlodipin, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním telmisartanu/amlodipinu pacientům po nedávné transplantaci ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný a telmisartan není odstraňován z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný.

Pacienti s deplecí objemu a/nebo sodíku

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

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

Ostatní stavy provázené stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron

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

Primární hyperaldosteronismus

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

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

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

Nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu

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

Pacienti se srdečním selháním

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii s amlodipinem u pacientů se závažným srdečním selháním (třída NYHA III a IV) byla hlášená incidence plicního edému vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině s placebem (viz bod 5.1). Pacienty se srdečním selháním je tedy nutno léčit opatrně.

Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu je třeba u pacientů s měštnavým srdečním selháním používat opatrně, protože mohou zvyšovat riziko kardiovaskulárních příhod v budoucnu a mortalitu.

Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

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

Hyperkalemie

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

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

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

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

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

Starší pacienti

Zvyšování dávky amlodipinu se má u starších pacientů provádět opatrně (viz body 4.2 a 5.2).

Sorbitol

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

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

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Ischemická choroba srdeční

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Interakce související s kombinací

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Jiné antihypertenzní léčivé přípravky

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

Léčivé přípravky s potenciálem ke snížení krevního tlaku

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

Kortikosteroidy (systémové podávání)

Snížení antihypertenzního účinku.

Interakce související s telmisartanem

Současné podávání se nedoporučuje

Draslík šetřící diuretika nebo přípravky pro suplementaci draslíku

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

Lithium

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

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

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

Současné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)

NSAID (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých režimech podávání dávek, inhibitory COX-2 a neselektivní přípravky skupiny NSAID) mohou snižovat antihypertenzní účinek blokátorů receptoru angiotenzinu II.

U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání blokátorů receptoru angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno podávat takovou kombinaci opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení této kombinované terapie a také v pravidelných intervalech během ní.

Ramipril

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

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Digoxin

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

Interakce související s amlodipinem

Současné podávání vyžadující opatrnost

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání amlodipinu a silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 (inhibitorů proteáz, azolových antimykotik, makrolidů, jako je erythromycin nebo klarithromycin, verapamilu nebo diltiazemu) může způsobit významné zvýšení expozice amlodipinu a následné zvýšení rizika hypotenze. Klinické projevy těchto FK variací mohou být výraznější u starších pacientů. Může tedy být žádoucí klinické monitorování a úprava dávky.

Induktory CYP3A4

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

Dantrolen (infuze)

U zvířat byla v souvislosti s hyperkalemií po podání verapamilu a intravenózním podání dantrolenu pozorována letální fibrilace síní a kardiovaskulární kolaps. Vzhledem k riziku hyperkalemie se doporučuje, aby se u pacientů náchylných k maligní hypertermii a při léčbě maligní hypertermie nepodávaly současně blokátory kalciových kanálů, jako je amlodipin.

Grapefruit a grapefruitová šťáva

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože biologická dostupnost může být u některých pacientů zvýšena a může vést ke zvýšení účinků způsobujících pokles krevního tlaku.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Takrolimus

Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšení hladiny takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanismus této interakce není zcela objasněn. Aby se zabránilo toxicitě takrolimu, podávání amlodipinu pacientovi léčenému takrolimem vyžaduje sledování hladiny takrolimu v krvi a popřípadě úpravu dávky takrolimu.

Cyklosporin

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

Inhibitory mechanistického cíle rapamycinu (mTOR)

Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabý inhibitor CYP3A. Při současném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo ke zvýšení expozice simvastatinu až o 77 % ve srovnání se samotným simvastatinem. Proto má být dávka simvastatinu u pacientů, kteří užívají amlodipin, limitována na 20 mg denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání telmisartanu/amlodipinu těhotným ženám jsou omezené.

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

Telmisartan

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

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

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

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

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

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

Amlodipin

Bezpečnost amlodipinu při podávání během těhotenství nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla při vysokých dávkách pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Kojení

Amlodipin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Množství, které z dávky podané matce přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % (max. 15 %). Účinek amlodipinu na kojence není známý.

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

Fertilita

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

Samostatné studie reprodukční toxicity s kombinací telmisartanu a amlodipinu nebyly provedeny.

V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu na mužskou a ženskou fertilitu.

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly hlášeny reverzibilní biochemické změny v hlavičkách spermií. Co se týče potenciálních účinků amlodipinu na fertilitu, nejsou klinické údaje dostatečné. V jedné studii s potkany byly zjištěny nežádoucí účinky na samčí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Twynsta má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení dopravních prostředků či obsluze strojů je nutno mít na paměti, že při antihypertenzní léčbě se může někdy vyskytnout synkopa, somnolence, závrať nebo vertigo (viz bod 4.8). Pokud pacienti pociťují tyto nežádoucí účinky, mají se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

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

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

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

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

| | | | |
|---|--|------------------|--|
| Vzácné | synkopa, periferní neuropatie, hypestezie, dysgeuzie, tremor | | |
| Velmi vzácné | | | extrapyramidový syndrom, hypertonie |
| Poruchy oka | | | |
| Časté | | | porucha zraku (včetně diplopie) |
| Méně časté | | | postížení zraku |
| Vzácné | | porucha zraku | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | |
| Méně časté | vertigo | | tinnitus |
| Srdeční poruchy | | | |
| Méně časté | bradykardie, palpitace | | |
| Vzácné | | tachykardie | |
| Velmi vzácné | | | infarkt myokardu, arytmie, komorová tachykardie, fibrilace síní |
| Cévní poruchy | | | |
| Méně časté | hypotenze, ortostatická hypotenze, zrudnutí | | |
| Velmi vzácné | | | vaskulitida |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | | |
| Méně časté | kašel | dyspnoe | dyspnoe, rinitida |
| Velmi vzácné | intersticiální plicní onemocnění ³ | | |
| Gastrointestinální poruchy | | | |
| Časté | | | změny způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu a zácpy) |
| Méně časté | bolest břicha, průjem, nauzea | flatulence | |
| Vzácné | zvracení, hypertrofie dásní, | žaludeční potíže | |

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

| | | | |
|--|--|---|--|
| Vzácné | nykturie | | |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | | |
| Méně časté | erektilní dysfunkce | | gynekomastie |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | | |
| Časté | periferní edém | | |
| Méně časté | astenie, bolest na hrudi, únava, edém | | bolest |
| Vzácné | malátnost | onemocnění podobné chřipce | |
| Vyšetření | | | |
| Méně časté | zvýšená hladina jaterních enzymů | zvýšená hladina kreatininu v krvi | zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti |
| Vzácné | zvýšená hladina kyseliny močové v krvi | zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi, snížená hladina hemoglobinu | |

¹ tato příhoda může být náhodným nálezem nebo spojená s dosud neznámým mechanismem.

² většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z doby po uvedení telmisartanu na trh se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

³ případy intersticiálního plicního onemocnění (převážně intersticiální pneumonie a eozinofilní pneumonie) byly hlášeny u telmisartanu po uvedení na trh.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Příznaky

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

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

Jako následek předávkování amlodipinemem byl vzácně hlášen nekardiogenní plicní edém, který se může projevit opožděným nástupem (24–48 hodin po požití) a vyžaduje ventilační podporu. Precipitačními faktory mohou být opatření při časně resuscitaci (včetně přetížení tekutinami) k udržení perfuze a srdečního výdeje.

Léčba

Pacient má být pečlivě monitorován a léčba má být symptomatická a podpůrná. Postup závisí na době od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Aktivní uhlí může být užitečné při léčbě předávkování jak telmisartanem, tak amlodipinem. Je třeba často sledovat sérové elektrolyty a kreatinin. Pokud se objeví hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže naznak s elevací končetin a rychle je třeba podat náhradu solí a objemu. Je třeba zavést podpůrnou léčbu.

Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosem při snaze zvrátit účinek blokády kalciového kanálu.

V některých případech může být užitečný výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků se ukázalo, že podání živočišného uhlí až 2 hodiny po podání 10 mg amlodipinu snížilo míru absorpce amlodipinu. Amlodipin není dialyzovatelný a telmisartan není odstraňován z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky ovlivňující systém renin-angiotenzin, blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARBS) a blokátory kalciových kanálů, ATC kód: C09DB04.

Přípravek Twynsta kombinuje dvě antihypertenzní složky, u nichž se mechanismus kontroly krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí vzájemně doplňuje: jde o blokátor receptoru angiotenzinu II, telmisartan, a dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu, amlodipin.

Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, který vede ke snížení krevního tlaku ve větší míře, než je tomu u jednotlivých samostatných komponent.

Přípravek Twynsta užívaný jednou denně snižuje efektivně a důsledně krevní tlak po dobu 24 hodin při podání dávky v terapeutickém rozmezí.

Telmisartan

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

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

Po první dávce telmisartanu se v průběhu tří hodin postupně začne projevovat jeho antihypertenzní účinek. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

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

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

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

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

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

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

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

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

Amlodipin

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

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

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

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

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolovaná klinická hodnocení založená na cvičení u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA II-IV ukázaly, že amlodipin nevedl ke klinickému zhoršení měřenému prostřednictvím tolerance cvičení, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

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

V pokračovací, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických symptomů či objektivních nálezů naznačujících základní ischemické onemocnění, užívajících stabilní dávky inhibitorů ACE, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. V téže populaci byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému.

Telmisartan/amlodipin

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

Přípravek Twynsta vykázal s dávkou související pokles systolického/diastolického krevního tlaku napříč rozsahem terapeutických dávek ve výši -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Snížení diastolického krevního tlaku < 90 mmHg bylo dosaženo u 71,6 %, respektive 74,8 %, 82,1 % a 85,3 % pacientů. Hodnoty jsou přizpůsobeny na výchozí stav a zemi.

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

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

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

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

V jiné multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 947 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 10 mg, přípravek Twynsta (40 mg/10 mg nebo 80 mg/10 mg) nebo amlodipin samotný (10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá

kombinace statisticky významně lepší než monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení diastolického a systolického krevního tlaku (-11,1/-9,2 mmHg a -11,3/-9,3 mmHg při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg při amlodipinu 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s monoterapií (63,7 % a 66,5 % při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus 51,1 % při amlodipinu 10 mg).

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixní kombinace dávek

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

Absorpce

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

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

Distribuce

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

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace > 20 hodin. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou neúměrně s dávkou. V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky relevantní kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

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

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

Linearita/nelinearita

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

Amlodipin vykazuje lineární farmakokinetiku.

Pediatrická populace (věk do 18 let)

Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci.

Pohlaví

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

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se mezi mladými a staršími pacienty neliší.

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Telmisartan

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu v krvi) a ke zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů bylo rovněž zaznamenáno poškození žaludeční sliznice (eroze, ulcerace nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinických studií jak inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, tak blokátorů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku. U obou druhů byly pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a dalších blokátorů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam. Žádný jasný důkaz o teratogenním účinku nebyl pozorován, avšak při toxických dávkách telmisartanu byl zjištěn vliv na postnatální vývoj potomků, jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. Studie *in vitro* neprokázaly mutagenní a relevantní klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myší.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myší ukázaly, že po podání dávek přibližně 50krát vyšších, než je maximální doporučená dávka pro člověka v mg/kg, docházelo k opoždění vrhu, delšímu trvání vrhu a snížené době přežití mláďat.

Porucha fertility

Neobjevil se žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipin-maleátem per os (samci byli léčeni po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před spářením) v dávkách až 10 mg amlodipinu/kg/den (asi 8násobek* maximální doporučené dávky u člověka ve výši 10 mg/den na základě mg/m²).

V jiné studii u potkanů, ve které byl samcům po dobu 30 dnů podáván amlodipin-besilát v dávce srovnatelné s dávkou pro člověka v mg/kg, bylo zjištěno snížení hladiny folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu v plazmě a rovněž snížení hustoty spermatu a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Karcinogeneze, mutageneze

Potkani a myši, jimž byl amlodipin podáván v potravě po dobu dvou let, a to v koncentracích vypočtených tak, aby se dosáhlo výše denních dávek 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nevykazovali žádné známky karcinogenity. Nejvyšší dávka (u myší podobná jako maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m², u potkanů dvojnásobek této dávky*) se blížila maximální tolerované dávce u myší, ale nikoli u potkanů.

Ve studiích mutagenity nebyly zjištěny žádné účinky související s přípravkem ani na úrovni genů, ani na úrovni chromozomů.

*Na základě hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Brilantní modř FCF (E 133)
Černý oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Magnesium-stearát
Kukuřičný škrob
Meglumin
Mikrokrytalická celulóza
Povidon K25
Předbobtnalý škrob (připravený z kukuřičného škrobu)
Hydroxid sodný
Sorbitol (E 420)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Telmisartan se má vzhledem k hygrokopickým vlastnostem tablet uchovávat v zataveném blistru. Tablety se mají z blistru vyjmout krátce před užitím.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

12. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

13. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51–61
59320 Ennigerloh
Německo

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paříž
Francie

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

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

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

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – 40 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E 420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Twynsta 40 mg/5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ ŠTÍTEK NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 360 (4 BALENÍ PO 90 x 1 TABLETĚ) V JEDNOM BALENÍ – S „BLUE BOX“ INFORMACÍ – 40 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E 420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení: 360 (4 balení po 90 x 1) tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Twynsta 40 mg/5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

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

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E 420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

90 tablet
Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Twynsta 40 mg/5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr se 7 tabletami – 40 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Jednodávkový blistr s 10 tabletami – 40 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – 40 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E 420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Twynsta 40 mg/10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ ŠTÍTEK NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 360 (4 BALENÍ PO 90 x 1 TABLETĚ) V JEDNOM BALENÍ – S „BLUE BOX“ INFORMACÍ – 40 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E 420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení: 360 (4 balení po 90 x 1) tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Twynsta 40 mg/10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

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

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E 420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

90 tablet
Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Twynsta 40 mg/10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr se 7 tabletami – 40 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Jednodávkový blistr s 10 tabletami – 40 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – 80 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E 420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Twynsta 80 mg/5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ ŠTÍTEK NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 360 (4 BALENÍ PO 90 x 1 TABLETĚ) V JEDNOM BALENÍ – S „BLUE BOX“ INFORMACÍ – 80 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E 420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení: 360 (4 balení po 90 x 1) tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Twynsta 80 mg/5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

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

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E 420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

90 tablet
Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Twynsta 80 mg/5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr se 7 tabletami – 80 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Jednodávkový blistr s 10 tabletami – 80 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – 80 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E 420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Twynsta 80 mg/10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ ŠTÍTEK NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 360 (4 BALENÍ PO 90 x 1 TABLETĚ) V JEDNOM BALENÍ – S „BLUE BOX“ INFORMACÍ – 80 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E 420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení: 360 (4 balení po 90 x 1) tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Twynsta 80 mg/10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

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

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E 420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

90 tablet
Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Twynsta 80 mg/10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr se 7 tabletami – 80 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Jednodávkový blistr s 10 tabletami – 80 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Twynsta 80 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele
Twynsta 40 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Twynsta a k čemu se používá

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

- Telmisartan patří do skupiny látek nazývaných „blokátory receptoru angiotenzinu II“. Angiotenzin II je látka vznikající v těle, která způsobuje zúžení cév, což vede ke zvýšení krevního tlaku. Telmisartan působí blokádu účinku angiotenzinu II.
- Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin zastavuje přesun vápníku do stěny krevních cév, což brání jejich zúžení.

To znamená, že obě tyto léčivé látky působí společně a brání zužování stěn cév. Následkem toho se cévy uvolňují a krevní tlak klesá.

Přípravek Twynsta se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku

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

Jestliže vysoký krevní tlak není léčen, může pacientům poškodit cévy v řadě orgánů, což může vést k riziku závažných příhod, jako je srdeční infarkt, selhání srdce nebo ledvin, cévní mozková příhoda nebo slepota. V době před vznikem poškození zvýšený krevní tlak obvykle nemá žádné příznaky. Proto je důležité pravidelným měřením ověřovat, zda jsou hodnoty krevního tlaku v normálním rozmezí.

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

Neužívejte přípravek Twynsta

- jestliže jste alergický(á) na telmisartan nebo amlodipin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na jiné léky dihydropyridinového typu (jeden z typů blokátorů vápníkového kanálu).
- jestliže jste déle než 3 měsíce těhotná (také je lepší vyhnout se užívání přípravku Twynsta na začátku těhotenství – viz bod „Těhotenství“).

- jestliže trpíte závažným onemocněním jater nebo obstrukcí žlučových cest (problémy s odtokem žluči z jater a žlučníku).
- jestliže máte v srdci zúženou aortální chlopuň (stenózu aorty) nebo kardiogenní šok (stav, při kterém není srdce schopno dodávat do těla dostatek krve).
- jestliže trpíte srdečním selháním po infarktu.
- pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

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

Upozornění a opatření

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

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

Před užitím přípravku Twynsta se poraďte se svým lékařem:

- pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s cukrovkou.
 - aliskiren.
 Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi. Viz také bod „Neužívejte přípravek Twynsta“.
- jestliže jste starší pacient (pacientka) a potřebujete vyšší dávku.

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Twynsta

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

- Léky obsahující lithium, užívané k léčbě některých typů deprese.
- Léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, jako jsou náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící močopudné léky (draslík šetřící diuretika, tzv. „tablety na odvodnění“).
- Blokátory receptoru angiotenzinu II.

- Inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodech „Neužívejte přípravek Twynsta“ a „Upozornění a opatření“).
- NSAID (nesteroidní protizánětlivé léky, například kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen), heparin, imunosupresiva (například cyklosporin nebo takrolimus) a antibiotikum trimethoprim.
- Rifampicin, erythromycin, klarithromycin (antibiotika).
- Přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).
- Dantrolen (infuze podávaná v případě závažných neobvyklých změn tělesné teploty).
- Léky používané ke změně způsobu, jakým pracuje imunitní systém (např. sirolimus, temsirolimus a everolimus).
- Léky používané při HIV/AIDS (např. ritonavir) nebo k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol).
- Diltiazem (lék na srdce).
- Simvastatin používaný k léčbě zvýšených hladin cholesterolu.
- Digoxin.

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

Přípravek Twynsta může zesilovat účinek jiných léků, které jsou užívány k léčbě vysokého krevního tlaku, a krevní tlak snížit nadměrně, nebo může zesilovat účinek léků, u kterých je možné, že by mohly krevní tlak snížit (například baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva).

Přípravek Twynsta s jídlem a pitím

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

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

Těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

Amlodipin prokazatelně přechází do mateřského mléka v malých množstvích. Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo chcete s kojením začít. Užívání přípravku Twynsta se nedoporučuje u kojících matek a lékař Vám zřejmě zvolí jinou léčbu, pokud si budete přát kojít, zejména novorozence nebo předčasně narozené děti.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek Twynsta obsahuje sorbitol

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

Přípravek Twynsta obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Twynsta užívá

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

Doporučená dávka přípravku Twynsta je jedna tableta denně. Snažte se užívat tablety každý den ve stejnou dobu.

Vyjměte tabletu přípravku Twynsta z blistru až těsně před užitím.

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

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

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

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

V plicích se může hromadit nadbytečná tekutina (plicní edém) a způsobit dušnost, která se může vyvinout až do 24–48 hodin po užití.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Twynsta

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

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Twynsta

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc

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

Sepse (často nazývaná „otrava krve“, je závažná infekce celého těla s vysokou horečkou a pocitem těžkého onemocnění), rychlý otok kůže a sliznic (angioedém); tyto nežádoucí účinky jsou vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta z 1000), ale jsou extrémně závažné a pacienti mají tento přípravek přestat užívat a okamžitě navštívit lékaře. Pokud se tyto nežádoucí účinky neléčí, mohou

vést k úmrtí. Zvýšený výskyt sepse byl pozorován pouze u telmisartanu, nelze jej ale vyloučit ani u přípravku Twynsta.

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

Závrať, otok kotníků (edém).

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

Spavost, migréna, bolest hlavy, brnění nebo necitlivost rukou nebo nohou, pocity točení hlavy (vertigo), pomalá srdeční frekvence, bušení srdce (uvědomování si, že Vaše srdce tluče), nízký krevní tlak (hypotenze), závrať po postavení se (ortostatická hypotenze), zčervenání, kašel, bolest žaludku (bolest břicha), průjem, pocit na zvracení (nauzea), svědění, bolest kloubů, svalové křeče, bolest svalů, neschopnost dosáhnout erekce, slabost, bolest na hrudi, únava, otok (edém), zvýšení hladin jaterních enzymů.

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

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

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

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

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

Telmisartan

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

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

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

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

Zvýšení počtu některých typů bílých krvinek (eozinofilie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nízká hladina krevního cukru (u diabetických pacientů), poruchy zraku, rychlý tep, žaludeční nevolnost, abnormální funkce jater, kopřivka, poléková vyrážka, zánět šlach, onemocnění podobné chřipce (například bolest svalů, pocit celkové nepohody), pokles hladiny hemoglobinu (krevní bílkoviny), zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, snížení hladiny sodíku. Většina případů abnormální jaterní funkce a poruchy jater, k nimž došlo po uvedení telmisartanu na trh, se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Amlodipin

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

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

Změny způsobu vyprazdňování stolice, průjem, zácpa, poruchy zraku, dvojité vidění, otok kotníků.

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

Změny nálady, poruchy vidění, zvonění v uších, dušnost, kýčání/rýma, vypadávání vlasů, neobvyklá tvorba krevních podlitin a krvácení (poškozené červené krvinky), změny barvy kůže, zvýšené pocení,

obtíže při močení, zvýšená potřeba močení zejména v noci, zvětšení prsou u mužů, bolest, zvýšení hmotnosti, pokles hmotnosti.

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

Zmatenost.

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

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

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Twynsta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Vyjměte tabletu přípravku Twynsta z blistru až těsně před užitím.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Twynsta obsahuje

- Léčivými látkami jsou telmisartanum a amlodipinum.
Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas).
- Dalšími složkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, brilantní modř FCF (E 133), černý oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), magnesium-stearát, kukuřičný škrob, meglumin, mikrokrystalická celulóza, povidon K25, předbobtnalý škrob připravený z kukuřičného škrobu, hydroxid sodný (viz bod 2), sorbitol (E 420) (viz bod 2).

Jak přípravek Twynsta vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety Twynsta 40 mg/5 mg jsou modrobílé oválné dvouvrstvé tablety o délce přibližně 14 mm s vyrytým kódem přípravku A1 a logem společnosti na bílé vrstvě.

Přípravek Twynsta je dodáván v krabičkách obsahujících 14, 28, 56, 98 tablet v Al/Al blistru nebo obsahujících 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tablet v Al/Al perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Německo

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51–61
59320 Ennigerloh
Německo

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paříž
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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 București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim 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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

Příbalová informace: informace pro uživatele
Twynsta 40 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Twynsta a k čemu se používá

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

- Telmisartan patří do skupiny látek nazývaných „blokátory receptoru angiotenzinu II“. Angiotenzin II je látka vznikající v těle, která způsobuje zúžení cév, což vede ke zvýšení krevního tlaku. Telmisartan působí blokádu účinku angiotenzinu II.
- Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin zastavuje přesun vápníku do stěny krevních cév, což brání jejich zúžení.

To znamená, že obě tyto léčivé látky působí společně a brání zužování stěn cév. Následkem toho se cévy uvolňují a krevní tlak klesá.

Přípravek Twynsta se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku

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

Jestliže vysoký krevní tlak není léčen, může pacientům poškodit cévy v řadě orgánů, což může vést k riziku závažných příhod, jako je srdeční infarkt, selhání srdce nebo ledvin, cévní mozková příhoda nebo slepota. V době před vznikem poškození zvýšený krevní tlak obvykle nemá žádné příznaky. Proto je důležité pravidelným měřením ověřovat, zda jsou hodnoty krevního tlaku v normálním rozmezí.

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

Neužívejte přípravek Twynsta

- jestliže jste alergický(á) na telmisartan nebo amlodipin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na jiné léky dihydropyridinového typu (jeden z typů blokátorů vápníkového kanálu).
- jestliže jste déle než 3 měsíce těhotná (také je lepší vyhnout se užívání přípravku Twynsta na začátku těhotenství – viz bod „Těhotenství“).

- jestliže trpíte závažným onemocněním jater nebo obstrukcí žlučových cest (problémy s odtokem žluči z jater a žlučníku).
- jestliže máte v srdci zúženou aortální chlopu (stenózu aorty) nebo kardiogenní šok (stav, při kterém není srdce schopno dodávat do těla dostatek krve).
- jestliže trpíte srdečním selháním po infarktu.
- pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

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

Upozornění a opatření

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

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

Před užitím přípravku Twynsta se poraďte se svým lékařem:

- pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s cukrovkou.
 - aliskiren.
 Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi. Viz také bod „Neužívejte přípravek Twynsta“.
- jestliže jste starší pacient (pacientka) a potřebujete vyšší dávku.

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Twynsta

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

- Léky obsahující lithium, užívané k léčbě některých typů deprese.
- Léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, jako jsou náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící močopudné léky (draslík šetřící diuretika, tzv. „tablety na odvodnění“).
- Blokátory receptoru angiotenzinu II.

- Inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodech „Neužívejte přípravek Twynsta“ a „Upozornění a opatření“).
- NSAID (nesteroidní protizánětlivé léky, například kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen), heparin, imunosupresiva (například cyklosporin nebo takrolimus) a antibiotikum trimethoprim.
- Rifampicin, erythromycin, klarithromycin (antibiotika).
- Přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).
- Dantrolen (infuze podávaná v případě závažných neobvyklých změn tělesné teploty).
- Léky používané ke změně způsobu, jakým pracuje imunitní systém (např. sirolimus, temsirolimus a everolimus).
- Léky používané při HIV/AIDS (např. ritonavir) nebo k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol).
- Diltiazem (lék na srdce).
- Simvastatin používaný k léčbě zvýšených hladin cholesterolu.
- Digoxin.

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

Přípravek Twynsta může zesilovat účinek jiných léků, které jsou užívány k léčbě vysokého krevního tlaku, a krevní tlak snížit nadměrně, nebo může zesilovat účinek léků, u kterých je možné, že by mohly krevní tlak snížit (například baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva).

Přípravek Twynsta s jídlem a pitím

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

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

Těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

Amlodipin prokazatelně přechází do mateřského mléka v malých množstvích. Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo chcete s kojením začít. Užívání přípravku Twynsta se nedoporučuje u kojících matek a lékař Vám zřejmě zvolí jinou léčbu, pokud si budete přát kojít, zejména novorozence nebo předčasně narozené děti.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek Twynsta obsahuje sorbitol

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

Přípravek Twynsta obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Twynsta užívá

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

Doporučená dávka přípravku Twynsta je jedna tableta denně. Snažte se užívat tablety každý den ve stejnou dobu.

Vyjměte tabletu přípravku Twynsta z blistru až těsně před užitím.

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

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

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

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

V plicích se může hromadit nadbytečná tekutina (plicní edém) a způsobit dušnost, která se může vyvinout až do 24–48 hodin po užití.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Twynsta

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

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Twynsta

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc

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

Sepse (často nazývaná „otrava krve“, je závažná infekce celého těla s vysokou horečkou a pocitem těžkého onemocnění), rychlý otok kůže a sliznic (angioedém); tyto nežádoucí účinky jsou vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta z 1000), ale jsou extrémně závažné a pacienti mají tento přípravek přestat užívat a okamžitě navštívit lékaře. Pokud se tyto nežádoucí účinky neléčí, mohou

vést k úmrtí. Zvýšený výskyt sepse byl pozorován pouze u telmisartanu, nelze jej ale vyloučit ani u přípravku Twynsta.

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

Závrať, otok kotníků (edém).

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

Spavost, migréna, bolest hlavy, brnění nebo necitlivost rukou nebo nohou, pocity točení hlavy (vertigo), pomalá srdeční frekvence, bušení srdce (uvědomování si, že Vaše srdce tluče), nízký krevní tlak (hypotenze), závrať po postavení se (ortostatická hypotenze), zčervenání, kašel, bolest žaludku (bolest břicha), průjem, pocit na zvracení (nauzea), svědění, bolest kloubů, svalové křeče, bolest svalů, neschopnost dosáhnout erekce, slabost, bolest na hrudi, únava, otok (edém), zvýšení hladin jaterních enzymů.

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

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

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

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

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

Telmisartan

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

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

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

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

Zvýšení počtu některých typů bílých krvinek (eozinofilie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nízká hladina krevního cukru (u diabetických pacientů), poruchy zraku, rychlý tep, žaludeční nevolnost, abnormální funkce jater, kopřivka, poléková vyrážka, zánět šlach, onemocnění podobné chřipce (například bolest svalů, pocit celkové nepohody), pokles hladiny hemoglobinu (krevní bílkoviny), zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, snížení hladiny sodíku. Většina případů abnormální jaterní funkce a poruchy jater, k nimž došlo po uvedení telmisartanu na trh, se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Amlodipin

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

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

Změny způsobu vyprazdňování stolice, průjem, zácpa, poruchy zraku, dvojité vidění, otok kotníků.

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

Změny nálady, poruchy vidění, zvonění v uších, dušnost, kýčání/rýma, vypadávání vlasů, neobvyklá tvorba krevních podlitin a krvácení (poškozené červené krvinky), změny barvy kůže, zvýšené pocení,

obtíže při močení, zvýšená potřeba močení zejména v noci, zvětšení prsou u mužů, bolest, zvýšení hmotnosti, pokles hmotnosti.

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

Zmatenost.

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

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

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Twynsta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Vyjměte tabletu přípravku Twynsta z blistru až těsně před užitím.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Twynsta obsahuje

- Léčivými látkami jsou telmisartanum a amlodipinum.
Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas).
- Dalšími složkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, brilantní modř FCF (E 133), černý oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), magnesium-stearát, kukuřičný škrob, meglumin, mikrokrytalická celulóza, povidon K25, předbobtnalý škrob připravený z kukuřičného škrobu, hydroxid sodný (viz bod 2), sorbitol (E 420) (viz bod 2).

Jak přípravek Twynsta vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety Twynsta 40 mg/10 mg jsou modrobílé oválné dvouvrstvé tablety o délce přibližně 14 mm s vyrytým kódem přípravku A2 a logem společnosti na bílé vrstvě.

Přípravek Twynsta je dodáván v krabičkách obsahujících 14, 28, 56, 98 tablet v Al/Al blistru nebo obsahujících 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tablet v Al/Al perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Německo

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51–61
59320 Ennigerloh
Německo

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paříž
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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 București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim 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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

Příbalová informace: informace pro uživatele
Twynsta 80 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Twynsta a k čemu se používá

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

- Telmisartan patří do skupiny látek nazývaných „blokátory receptoru angiotenzinu II“. Angiotenzin II je látka vznikající v těle, která způsobuje zúžení cév, což vede ke zvýšení krevního tlaku. Telmisartan působí blokádu účinku angiotenzinu II.
- Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin zastavuje přesun vápníku do stěny krevních cév, což brání jejich zúžení.

To znamená, že obě tyto léčivé látky působí společně a brání zužování stěn cév. Následkem toho se cévy uvolňují a krevní tlak klesá.

Přípravek Twynsta se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku

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

Jestliže vysoký krevní tlak není léčen, může pacientům poškodit cévy v řadě orgánů, což může vést k riziku závažných příhod, jako je srdeční infarkt, selhání srdce nebo ledvin, cévní mozková příhoda nebo slepota. V době před vznikem poškození zvýšený krevní tlak obvykle nemá žádné příznaky. Proto je důležité pravidelným měřením ověřovat, zda jsou hodnoty krevního tlaku v normálním rozmezí.

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

Neužívejte přípravek Twynsta

- jestliže jste alergický(á) na telmisartan nebo amlodipin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na jiné léky dihydropyridinového typu (jeden z typů blokátorů vápníkového kanálu).
- jestliže jste déle než 3 měsíce těhotná (také je lepší vyhnout se užívání přípravku Twynsta na začátku těhotenství – viz bod „Těhotenství“).

- jestliže trpíte závažným onemocněním jater nebo obstrukcí žlučových cest (problémy s odtokem žluči z jater a žlučníku).
- jestliže máte v srdci zúženou aortální chlopu (stenózu aorty) nebo kardiogenní šok (stav, při kterém není srdce schopno dodávat do těla dostatek krve).
- jestliže trpíte srdečním selháním po infarktu.
- pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

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

Upozornění a opatření

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

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

Před užitím přípravku Twynsta se poraďte se svým lékařem:

- pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s cukrovkou.
 - aliskiren.
 Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi. Viz také bod „Neužívejte přípravek Twynsta“.
- jestliže jste starší pacient (pacientka) a potřebujete vyšší dávku.

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Twynsta

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

- Léky obsahující lithium, užívané k léčbě některých typů deprese.
- Léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, jako jsou náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící močopudné léky (draslík šetřící diuretika, tzv. „tablety na odvodnění“).
- Blokátory receptoru angiotenzinu II.

- Inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodech „Neužívejte přípravek Twynsta“ a „Upozornění a opatření“).
- NSAID (nesteroidní protizánětlivé léky, například kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen), heparin, imunosupresiva (například cyklosporin nebo takrolimus) a antibiotikum trimethoprim.
- Rifampicin, erythromycin, klarithromycin (antibiotika).
- Přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).
- Dantrolen (infuze podávaná v případě závažných neobvyklých změn tělesné teploty).
- Léky používané ke změně způsobu, jakým pracuje imunitní systém (např. sirolimus, temsirolimus a everolimus).
- Léky používané při HIV/AIDS (např. ritonavir) nebo k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol).
- Diltiazem (lék na srdce).
- Simvastatin používaný k léčbě zvýšených hladin cholesterolu.
- Digoxin.

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

Přípravek Twynsta může zesilovat účinek jiných léků, které jsou užívány k léčbě vysokého krevního tlaku, a krevní tlak snížit nadměrně, nebo může zesilovat účinek léků, u kterých je možné, že by mohly krevní tlak snížit (například baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva).

Přípravek Twynsta s jídlem a pitím

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

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

Těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

Amlodipin prokazatelně přechází do mateřského mléka v malých množstvích. Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo chcete s kojením začít. Užívání přípravku Twynsta se nedoporučuje u kojících matek a lékař Vám zřejmě zvolí jinou léčbu, pokud si budete přát kojít, zejména novorozence nebo předčasně narozené děti.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek Twynsta obsahuje sorbitol

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

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém

pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře, než užijete nebo než je Vám podán tento léčivý přípravek.

Přípravek Twynsta obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Twynsta užívá

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

Doporučená dávka přípravku Twynsta je jedna tableta denně. Snažte se užívat tablety každý den ve stejnou dobu.

Vyjměte tabletu přípravku Twynsta z blistru až těsně před užitím.

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

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

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

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

V plicích se může hromadit nadbytečná tekutina (plicní edém) a způsobit dušnost, která se může vyvinout až do 24–48 hodin po užití.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Twynsta

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

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Twynsta

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc

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

Sepse (často nazývaná „otrava krve“, je závažná infekce celého těla s vysokou horečkou a pocitem těžkého onemocnění), rychlý otok kůže a sliznic (angioedém); tyto nežádoucí účinky jsou vzácné

(mohou se vyskytnout až u 1 pacienta z 1000), ale jsou extrémně závažné a pacienti mají tento přípravek přestat užívat a okamžitě navštívit lékaře. Pokud se tyto nežádoucí účinky neléčí, mohou vést k úmrtí. Zvýšený výskyt sepse byl pozorován pouze u telmisartanu, nelze jej ale vyloučit ani u přípravku Twynsta.

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

Závrať, otok kotníků (edém).

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

Spavost, migréna, bolest hlavy, brnění nebo necitlivost rukou nebo nohou, pocity točení hlavy (vertigo), pomalá srdeční frekvence, bušení srdce (uvědomování si, že Vaše srdce tluče), nízký krevní tlak (hypotenze), závrať po postavení se (ortostatická hypotenze), zčervenání, kašel, bolest žaludku (bolest břicha), průjem, pocit na zvracení (nauzea), svědění, bolest kloubů, svalové křeče, bolest svalů, neschopnost dosáhnout erekce, slabost, bolest na hrudi, únava, otok (edém), zvýšení hladin jaterních enzymů.

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

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

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

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

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

Telmisartan

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

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

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

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

Zvýšení počtu některých typů bílých krvinek (eozinofilie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nízká hladina krevního cukru (u diabetických pacientů), poruchy zraku, rychlý tep, žaludeční nevolnost, abnormální funkce jater, kopřivka, poléková vyrážka, zánět šlach, onemocnění podobné chřipce (například bolest svalů, pocit celkové nepohody), pokles hladiny hemoglobinu (krevní bílkoviny), zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, snížení hladiny sodíku. Většina případů abnormální jaterní funkce a poruchy jater, k nimž došlo po uvedení telmisartanu na trh, se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Amlodipin

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

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

Změny způsobu vyprazdňování stolice, průjem, zácpa, poruchy zraku, dvojité vidění, otok kotníků.

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

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

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

Zmatenost.

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

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

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Twynsta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Vyjměte tabletu přípravku Twynsta z blistru až těsně před užitím.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Twynsta obsahuje

- Léčivými látkami jsou telmisartanum a amlodipinum.
Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas).
- Dalšími složkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, brilantní modř FCF (E 133), černý oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), magnesium-stearát, kukuřičný škrob, meglumin, mikrokrytalická celulóza, povidon K25, předbobtnalý škrob připravený z kukuřičného škrobu, hydroxid sodný (viz bod 2), sorbitol (E 420) (viz bod 2).

Jak přípravek Twynsta vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety Twynsta 80 mg/5 mg jsou modrobílé oválné dvouvrstvé tablety o délce přibližně 16 mm s vyrytým kódem přípravku A3 a logem společnosti na bílé vrstvě.

Přípravek Twynsta je dodáván v krabičkách obsahujících 14, 28, 56, 98 tablet v Al/Al blistru nebo obsahujících 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tablet v Al/Al perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Německo

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51–61
59320 Ennigerloh
Německo

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paříž
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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 București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim 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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

Příbalová informace: informace pro uživatele
Twynsta 80 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Twynsta a k čemu se používá

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

- Telmisartan patří do skupiny látek nazývaných „blokátory receptoru angiotenzinu II“. Angiotenzin II je látka vznikající v těle, která způsobuje zúžení cév, což vede ke zvýšení krevního tlaku. Telmisartan působí blokádu účinku angiotenzinu II.
- Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin zastavuje přesun vápníku do stěny krevních cév, což brání jejich zúžení.

To znamená, že obě tyto léčivé látky působí společně a brání zužování stěn cév. Následkem toho se cévy uvolňují a krevní tlak klesá.

Přípravek Twynsta se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku

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

Jestliže vysoký krevní tlak není léčen, může pacientům poškodit cévy v řadě orgánů, což může vést k riziku závažných příhod, jako je srdeční infarkt, selhání srdce nebo ledvin, cévní mozková příhoda nebo slepota. V době před vznikem poškození zvýšený krevní tlak obvykle nemá žádné příznaky. Proto je důležité pravidelným měřením ověřovat, zda jsou hodnoty krevního tlaku v normálním rozmezí.

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

Neužívejte přípravek Twynsta

- jestliže jste alergický(á) na telmisartan nebo amlodipin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na jiné léky dihydropyridinového typu (jeden z typů blokátorů vápníkového kanálu).
- jestliže jste déle než 3 měsíce těhotná (také je lepší vyhnout se užívání přípravku Twynsta na začátku těhotenství – viz bod „Těhotenství“).

- jestliže trpíte závažným onemocněním jater nebo obstrukcí žlučových cest (problémy s odtokem žluči z jater a žlučníku).
- jestliže máte v srdci zúženou aortální chlopu (stenózu aorty) nebo kardiogenní šok (stav, při kterém není srdce schopno dodávat do těla dostatek krve).
- jestliže trpíte srdečním selháním po infarktu.
- pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

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

Upozornění a opatření

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

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

Před užitím přípravku Twynsta se poraďte se svým lékařem:

- pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s cukrovkou.
 - aliskiren.
 Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi. Viz také bod „Neužívejte přípravek Twynsta“.
- jestliže jste starší pacient (pacientka) a potřebujete vyšší dávku.

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Twynsta

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

- Léky obsahující lithium, užívané k léčbě některých typů deprese.
- Léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, jako jsou náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící močopudné léky (draslík šetřící diuretika, tzv. „tablety na odvodnění“).
- Blokátory receptoru angiotenzinu II.

- Inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodech „Neužívejte přípravek Twynsta“ a „Upozornění a opatření“).
- NSAID (nesteroidní protizánětlivé léky, například kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen), heparin, imunosupresiva (například cyklosporin nebo takrolimus) a antibiotikum trimethoprim.
- Rifampicin, erythromycin, klarithromycin (antibiotika).
- Přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).
- Dantrolen (infuze podávaná v případě závažných neobvyklých změn tělesné teploty).
- Léky používané ke změně způsobu, jakým pracuje imunitní systém (např. sirolimus, temsirolimus a everolimus).
- Léky používané při HIV/AIDS (např. ritonavir) nebo k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol).
- Diltiazem (lék na srdce).
- Simvastatin používaný k léčbě zvýšených hladin cholesterolu.
- Digoxin.

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

Přípravek Twynsta může zesilovat účinek jiných léků, které jsou užívány k léčbě vysokého krevního tlaku, a krevní tlak snížit nadměrně, nebo může zesilovat účinek léků, u kterých je možné, že by mohly krevní tlak snížit (například baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva).

Přípravek Twynsta s jídlem a pitím

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

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

Těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

Amlodipin prokazatelně přechází do mateřského mléka v malých množstvích. Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo chcete s kojením začít. Užívání přípravku Twynsta se nedoporučuje u kojících matek a lékař Vám zřejmě zvolí jinou léčbu, pokud si budete přát kojít, zejména novorozence nebo předčasně narozené děti.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek Twynsta obsahuje sorbitol

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

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém

pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře, než užijete nebo než je Vám podán tento léčivý přípravek.

Přípravek Twynsta obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Twynsta užívá

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

Doporučená dávka přípravku Twynsta je jedna tableta denně. Snažte se užívat tablety každý den ve stejnou dobu.

Vyjměte tabletu přípravku Twynsta z blistru až těsně před užitím.

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

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

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

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

V plicích se může hromadit nadbytečná tekutina (plicní edém) a způsobit dušnost, která se může vyvinout až do 24–48 hodin po užití.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Twynsta

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

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Twynsta

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc

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

Sepse (často nazývaná „otrava krve“, je závažná infekce celého těla s vysokou horečkou a pocitem těžkého onemocnění), rychlý otok kůže a sliznic (angioedém); tyto nežádoucí účinky jsou vzácné

(mohou se vyskytnout až u 1 pacienta z 1000), ale jsou extrémně závažné a pacienti mají tento přípravek přestat užívat a okamžitě navštívit lékaře. Pokud se tyto nežádoucí účinky neléčí, mohou vést k úmrtí. Zvýšený výskyt sepse byl pozorován pouze u telmisartanu, nelze jej ale vyloučit ani u přípravku Twynsta.

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

Závrať, otok kotníků (edém).

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

Spavost, migréna, bolest hlavy, brnění nebo necitlivost rukou nebo nohou, pocity točení hlavy (vertigo), pomalá srdeční frekvence, bušení srdce (uvědomování si, že Vaše srdce tluče), nízký krevní tlak (hypotenze), závrať po postavení se (ortostatická hypotenze), zčervenání, kašel, bolest žaludku (bolest břicha), průjem, pocit na zvracení (nauzea), svědění, bolest kloubů, svalové křeče, bolest svalů, neschopnost dosáhnout erekce, slabost, bolest na hrudi, únava, otok (edém), zvýšení hladin jaterních enzymů.

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

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

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

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

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

Telmisartan

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

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

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

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

Zvýšení počtu některých typů bílých krvinek (eozinofilie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nízká hladina krevního cukru (u diabetických pacientů), poruchy zraku, rychlý tep, žaludeční nevolnost, abnormální funkce jater, kopřivka, poléková vyrážka, zánět šlach, onemocnění podobné chřipce (například bolest svalů, pocit celkové nepohody), pokles hladiny hemoglobinu (krevní bílkoviny), zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, snížení hladiny sodíku. Většina případů abnormální jaterní funkce a poruchy jater, k nimž došlo po uvedení telmisartanu na trh, se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Amlodipin

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

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

Změny způsobu vyprazdňování stolice, průjem, zácpa, poruchy zraku, dvojité vidění, otok kotníků.

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

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

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

Zmatenost.

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

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

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Twynsta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Vyjměte tabletu přípravku Twynsta z blistru až těsně před užitím.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Twynsta obsahuje

- Léčivými látkami jsou telmisartanum a amlodipinum. Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas).
- Dalšími složkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, brilantní modř FCF (E 133), černý oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), magnesium-stearát, kukuřičný škrob, meglumin, mikrokrytalická celulóza, povidon K25, předbobtnalý škrob připravený z kukuřičného škrobu, hydroxid sodný (viz bod 2), sorbitol (E 420) (viz bod 2).

Jak přípravek Twynsta vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety Twynsta 80 mg/10 mg jsou modrobílé oválné dvouvrstvé tablety o délce přibližně 16 mm s vyrytým kódem přípravku A4 a logem společnosti na bílé vrstvě.

Přípravek Twynsta je dodáván v krabičkách obsahujících 14, 28, 56, 98 tablet v Al/Al blistru nebo obsahujících 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) tablet v Al/Al perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Německo

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51–61
59320 Ennigerloh
Německo

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paříž
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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 București

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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