

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Twynsta 40 mg/10 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

### Pomocné látky se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů:

#### Přídavná léčba

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

#### Substituční léčba

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučená dávka tohoto léčivého přípravku je jedna tableta denně.

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

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

#### Přídavná terapie

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

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

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

#### Substituční léčba

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

#### Starší pacienti (> 65 let)

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

#### Porucha funkce ledvin

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

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

#### Porucha funkce jater

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

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

#### Pediatrická populace

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

#### Způsob podání

Perorální podání.

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Těhotenství

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

##### Porucha funkce jater

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

##### Renovaskulární hypertenze

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

##### Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

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

##### Intravaskulární hypovolémie

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

##### Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

##### Ostatní stavy provázené stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron

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

### Primární hyperaldosteronismus

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

### Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

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

### Nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu

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

### Srdeční selhání

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

### Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

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

### Hyperkalemie

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

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

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

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

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

### Sorbitol

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

### Jiné

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

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

##### Interakce vyskytující se v souvislosti s kombinací

Žádné studie lékových interakcí nebyly provedeny.

##### Současné podávání, které je nutno zvažovat

###### *Jiné antihypertenzivní léčivé přípravky*

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

###### *Léčivé přípravky s potenciálem ke snížení krevního tlaku*

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

###### *Kortikosteroidy (systémové podávání)*

Snížení antihypertenzivního účinku.

##### Interakce související s telmisartanem

##### Současné podávání se nedoporučuje

###### *Kalium šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík*

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

###### *Lithium*

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

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

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

##### Současné podávání vyžadující opatrnost

###### *Nesteroidní protizánětlivé léky (NSA)*

NSA (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSA) mohou snižovat antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II. U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů

receptoru angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno podávat takovou kombinaci velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení a také v pravidelných intervalech během této kombinované terapie.

#### *Ramipril*

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

#### *Současné podávání, které je nutno zvažovat*

#### *Digoxin*

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

#### Interakce související s amlodipinem

#### *Současné podávání vyžadující opatrnost*

#### *Inhibitory CYP3A4*

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

#### *Induktory CYP3A4*

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

#### *Grapefruit a grapefruitová šťáva*

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

#### *Současné podávání, které je nutno zvažovat*

#### *Takrolimus*

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

#### *Cyklosporin*

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo u jiných populací s výjimkou pacientů po transplantaci ledviny, u kterých bylo pozorováno zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (průměrně o 0% - 40%). U pacientů po

transplantaci ledviny léčených amlodipinem je třeba zvážit monitorování hladiny cyklosporinu a pokud je to nutné, má se snížit dávka cyklosporinu.

#### *Simvastatin*

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

#### *Jiné*

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o podávání telmisartanu/amlodipinu těhotným ženám jsou omezené.

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

#### *Telmisartan*

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

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

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

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

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

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

#### *Amlodipin*

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

### Kojení

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

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

### Fertilita

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

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

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

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

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



### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

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

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

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

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

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

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

Méně časté		porucha funkce ledvin včetně akutního renálního selhání	poruchy mikce, polakisurie
Vzácné	nykturie		
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>			
Méně časté	erektilní dysfunkce		gynekomastie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			
Časté	periferní edém		
Méně časté	astenie, bolest na hrudníku, únava, edém		Bolest
Vzácné	malátnost	onemocnění připomínající chřipku	
<b>Vyšetření</b>			
Méně časté	zvýšení jaterních enzymů	zvýšení hladiny kreatininu v krvi	nárůst hmotnosti, pokles hmotnosti
Vzácné	zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi	vzestup kreatinfosfokinázy v krvi, pokles hemoglobinu	

<sup>1</sup>: tento nežádoucí účinek může být náhodný nález nebo spojený s dosud neznámým mechanismem

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

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

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

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

### Léčba

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

Je třeba často sledovat sérové elektrolyty a kreatinin. Pokud se objeví hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže nznak s elevací končetin a rychle je třeba podat náhradu solí a objemu. Je nutno zavést podpůrnou léčbu. Nitrožilní podání kalcium-glukonátu může být přínosem při snaze zvrátit účinek blokády kalciového kanálu. Telmisartan a amlodipin nejsou odstraňovány hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

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

### Telmisartan

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ  $AT_1$ ) účinný po perorálním podání. S velmi vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru  $AT_1$ , který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru  $AT_1$  žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně  $AT_2$  a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje angiotenzin konvertující enzym (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

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

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

Antihypertenzní účinek trvá konstantně 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. Ve studiích kontrolovaných placebem po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve, který byl konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná

závislost mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku nejsou jednotné.

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

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

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

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

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

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

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

### Amlodipin

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

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

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

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

Podávání u pacientů se srdečním selháním

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

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

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

#### Telmisartan/Amlodipin

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

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

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

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

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

V další multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 1097 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 5 mg, přípravek Twynsta (40 mg/5 mg nebo 80 mg/5 mg) nebo amlodipin samotný (5 mg nebo 10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než obě dávky monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-13,6/-9,4 mmHg a -15,0/-10,6 mmHg pro

kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg a -11,1/-8,0 mmHg pro amlodipin 5 mg a 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s odpovídající monoterapií (56,7 % a 63,8 % při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus 42 % a 56,7 % při amlodipinu 5 mg a 10 mg). Výskyt edému byl výrazně nižší při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg ve srovnání s amlodipinem 10 mg (4,4 % versus 24,9 %).

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

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

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

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

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

### Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Farmakokinetika fixní kombinace

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



### Absorpce

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

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

### Distribuce

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

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

### Biotransformace

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

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

### Eliminace

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

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

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

### Linearita/nelinearita

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

Amlodipin vykazuje lineární farmakokinetiku.

### Pediatriká populace (věk pod 18 let)

Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje pro pediatrikou populaci.

### Pohlaví

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

### Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se mezi mladými a staršími pacienty neliší.

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

#### Porucha funkce ledvin

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

#### Porucha funkce jater

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

#### Telmisartan

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

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

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

#### Amlodipin

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

Ve studiích reprodukční toxicity u potkanů bylo po vysokých dávkách pozorováno opoždění vrhu, obtížný vrh a zhoršené přežívání plodů i mláďat. Neobjevil se žádný účinek na fertilitu potkanů

lěčených amlodipin-maleátem per os (samci byli léčeni po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před spářením) v dávkách až 10 mg amlodipinu/kg/den (asi 10násobek maximální doporučené dávky u lidí ve výši 10 mg/den na základě mg/m<sup>2</sup>).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Brilantní modř FCF (E133)  
Černý oxid železitý (E172)  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Magnesium-stearát  
Kukuřičný škrob  
Meglumin  
Mikrokrytalická celulóza  
Povidon 25  
Předbobtnalý škrob (připravený z kukuřičného škrobu)  
Hydroxid sodný  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

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

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

05/2018

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