

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТВИНСТА®

Регистрационный номер: ЛП-002012

Торговое название: ТВИНСТА

Группировочное название: амлодипин + телмисартан

Химическое название: 5-метилового 3-этилового эфира (4RS)-2-[(2-аминоэтокси)метил]-6-метил-4(2-хлорфенил)1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты бензолсульфонат + 4'-[[4-метил-6-(1-метил-1H-бензимидазол-1-ил)]метил]бифенил-2-карбоновая кислота

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка содержит:

активные ингредиенты:

амлодипина безилат*	6,935 мг
телмисартан	40 мг

*эквивалентно 5 мг амлодипина

вспомогательные вещества: натрия гидроксид 3,360 мг; повидон К25 12,000 мг; меглюмин 12,000 мг; сорбитол 168,640 мг; магния стеарат 6,000 мг; целлюлоза микрокристаллическая 125,765 мг; крахмал прежелатинизированный 53,000 мг; крахмал кукурузный 10,000 мг; кремния диоксид коллоидный 2,000 мг; смесь красителей 0,300 мг**.

Или:

активные ингредиенты:

амлодипина безилат*	13,870 мг
телмисартан	40 мг

*эквивалентно 10 мг амлодипина

вспомогательные вещества: натрия гидроксид 3,360 мг; повидон К25 12,000 мг; меглюмин 12,000 мг; сорбитол 168,640 мг; магния стеарат 6,000 мг; целлюлоза микрокристаллическая 118,830 мг; крахмал прежелатинизированный 53,000 мг; крахмал кукурузный 10,000 мг; кремния диоксид коллоидный 2,000 мг; смесь красителей 0,300 мг**.

CCDS 0275-05 approved 01.03.2016

Или:

активные ингредиенты:

амлодипина безилат* 6,935 мг

телмисартан 80 мг

*эквивалентно 5 мг амлодипина

вспомогательные вещества: натрия гидроксид 6,720 мг; повидон К25 24,000 мг; меглюмин 24,000 мг; сорбитол 337,280 мг; магния стеарат 10,000 мг; целлюлоза микрокристаллическая 125,765 мг; крахмал прежелатинизированный 53,000 мг; крахмал кукурузный 10,000 мг; кремния диоксид коллоидный 2,000 мг; смесь красителей 0,300 мг**.

Или:

активные ингредиенты:

амлодипина безилат* 13,870 мг

телмисартан 80 мг

*эквивалентно 10 мг амлодипина

вспомогательные вещества: натрия гидроксид 6,720 мг; повидон К25 24,000 мг; меглюмин 24,000 мг; сорбитол 337,280 мг; магния стеарат 10,000 мг; целлюлоза микрокристаллическая 118,830 мг; крахмал прежелатинизированный 53,000 мг; крахмал кукурузный 10,000 мг; кремния диоксид коллоидный 2,000 мг; смесь красителей 0,300 мг**.

** Смесь красителей состоит из 76% оксида железа черного (E172, наименование в НФ: оксид железа), 4 % оксида железа желтого (E172, наименование в НФ: оксид железа) и 20% FD&C синего №1 (бриллиантового голубого FCF алюминиевого лака) (E133).

Описание

Овальной формы двояковыпуклые двухслойные таблетки без оболочки. Один слой от белого до почти белого цвета, другой слой серо-голубого цвета. На белой поверхности таблеток имеется логотип фирмы и гравировка «A1» (для дозировки 5 мг + 40 мг), «A2» (для дозировки 10 мг + 40 мг), «A3» (для дозировки 5 мг + 80 мг), «A4» (для дозировки 10 мг + 80 мг), другая сторона таблетки гладкая.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ангиотензина II рецепторов антагонист)

Код АТХ: C09DB04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

ТВИНСТА представляет собой комбинированный препарат, содержащий два гипотензивных вещества с взаимодополняющим действием, позволяющими контролировать артериальное давление у пациентов с артериальной (эссенциальной) гипертензией: антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II), телмисартан, и блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), производное дигидропиридина, амлодипин.

Комбинация этих веществ обладает аддитивным гипотензивным действием, снижая артериальное давление в большей степени, чем каждый отдельный компонент.

Препарат ТВИНСТА, принимаемый 1 раз в день, приводит к эффективному и устойчивому снижению артериального давления в течение 24 часов.

ТЕЛМИСАРТАН

Телмисартан – специфический АРА II (тип АТ₁), эффективный при приеме внутрь. Обладает высоким сродством к подтипу АТ₁ рецепторов ангиотензина II, через которые реализуется действие ангиотензина II. Вытесняет ангиотензин II из связи с рецептором, не обладая действием агониста в отношении этого рецептора. Телмисартан связывается только с подтипом АТ₁ рецепторов ангиотензина II. Связь носит длительный характер. Не обладает сродством к другим рецепторам, в том числе к АТ₂ рецептору. Снижает концентрацию альдостерона в крови, не ингибирует ренин в плазме крови и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (кининаза II - фермент, который также разрушает брадикинин). Поэтому усиление вызываемых брадикинином побочных эффектов не ожидается.

У пациентов телмисартан в дозе 80 мг полностью блокирует гипертензивное действие ангиотензина II. Начало гипотензивного действия отмечается в течение 3-х часов после первого приема телмисартана. Действие препарата сохраняется в течение 24 часов и остается значимым до 48 часов. Выраженное гипотензивное действие обычно развивается через 4-8 недель после регулярного приема.

У пациентов с артериальной гипертензией телмисартан снижает систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), не оказывая влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС).

В случае резкой отмены телмисартана АД постепенно возвращается к исходному уровню без развития синдрома отмены.

АМЛОДИПИН

Амлодипин - производное дигидропиридина, относится к классу БМКК. Он ингибирует

трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов.

Механизм гипотензивного действия амлодипина связан с прямым релаксирующим эффектом на гладкомышечные клетки сосудов, что приводит к уменьшению периферического сосудистого сопротивления и снижению АД.

У пациентов с артериальной гипертензией применение амлодипина 1 раз в день обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 часов. Ортостатическая артериальная гипотензия не характерна во время применения амлодипина вследствие медленного начала действия препарата.

У пациентов с артериальной гипертензией и нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводил к уменьшению сопротивления сосудов почек, повышению скорости клубочковой фильтрации и эффективного кровотока плазмы в почках без изменения фильтрации или протеинурии.

Амлодипин не приводит к каким-либо метаболическим неблагоприятным эффектам или изменениям содержания липидов плазмы крови и поэтому подходит для применения у пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Применение амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью не сопровождается отрицательным инотропным действием (не снижается толерантность к физической нагрузке, не снижается фракция выброса левого желудочка).

Фармакокинетика

Фармакокинетика комбинации фиксированных доз

Скорость и степень всасывания препарата ТВИНСТА эквивалентны биодоступности телмисартана и амлодипина в случае их применения в виде отдельных таблеток.

Фармакокинетика отдельных компонентов:

ТЕЛМИСАРТАН

Всасывание

При приеме внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность – 50%. При приеме одновременно с пищей снижение площади под кривой «концентрация–время» (AUC) колеблется от 6% (при дозе 40 мг) до 19% (при дозе 160 мг). Через 3 часа после приема внутрь концентрация в плазме крови выравнивается независимо от приема пищи.

Распределение

Связь с белками плазмы крови – 99,5%, в основном с альбумином и альфа-1 гликопротеином. Среднее значение видимого объема распределения в равновесной концентрации – 500 л.

Метаболизм

Метаболизируется телмисартан путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты фармакологически неактивны.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет более 20 часов. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и в меньшей степени AUC увеличиваются непропорционально величине дозы. Данных о клинически существенном накоплении телмисартана не имеется.

Выводится через кишечник в неизменном виде, выведение почками – менее 2%. Общий плазменный клиренс высокий (900 мл/мин) по сравнению с «печеночным» кровотоком (около 1500 мл/мин).

АМЛОДИПИН

Всасывание

После приема амлодипина внутрь в терапевтических дозах максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 6-12 часов. Величина абсолютной биодоступности составляет от 64% до 80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение

Объем распределения амлодипина составляет примерно 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* показано, что у пациентов с артериальной гипертензией приблизительно 97,5% циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

Амлодипин в значительной степени (примерно на 90%) метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Выведение

Выведение амлодипина из плазмы крови происходит двухфазно, $T_{1/2}$ составляет приблизительно 30-50 часов. Устойчивые уровни в плазме крови достигаются после постоянного приема препарата в течение 7-8 дней. Амлодипин выводится почками как в неизменном виде (10%), так и в виде метаболитов (60%).

Фармакокинетика в особых клинических случаях:

Наблюдается разница в плазменных концентрациях телмисартана у мужчин и женщин. C_{max} и AUC были приблизительно в 3 и 2 раза, соответственно, выше у женщин по сравнению с мужчинами без значимого влияния на эффективность.

У пациентов пожилого возраста

Фармакокинетика телмисартана у пациентов пожилого возраста не отличается от молодых пациентов. У пациентов пожилого возраста отмечается тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$.

Пациенты с почечной недостаточностью

Телмисартан связывается с белками плазмы крови и не удаляется при гемодиализе у пациентов с почечной недостаточностью. Также наблюдаются более низкие концентрации телмисартана в плазме крови, $T_{1/2}$ не изменяется. Фармакокинетика амлодипина у пациентов с нарушениями функции почек существенно не изменяется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Исследования фармакокинетики, проводившиеся у пациентов с нарушениями функции печени, показали, что абсолютная биодоступность телмисартана увеличивается почти до 100%. $T_{1/2}$ у пациентов с нарушениями функции печени не изменяется. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижался, что приводило к увеличению значения AUC примерно на 40-60%.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (для пациентов, АД которых недостаточно контролируется телмисартаном или амлодипином в монотерапии).

Артериальная гипертензия (для пациентов, которым показана комбинированная терапия).

Пациентам с артериальной гипертензией, получающим телмисартан и амлодипин в виде отдельных таблеток в качестве замены данной терапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активным компонентам или вспомогательным веществам
- Повышенная чувствительность к другим производным дигидропиридина
- Беременность
- Период кормления грудью
- Обструктивные заболевания желчевыводящих путей
- Тяжелая артериальная гипотензия
- Обструкция выходящего тракта левого желудочка (в том числе высокая степень аортального стеноза)
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после перенесенного острого инфаркта миокарда

- Тяжелая печеночная недостаточность
- Шок
- Одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²)
- Непереносимость фруктозы и синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы или дефицит сахаразы/изомальтазы
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Меры предосторожности при применении

Следует соблюдать осторожность при следующих состояниях.

Нарушение функции печени

Рекомендации в отношении дозирования для пациентов с нарушениями функции печени не разработаны, поэтому в таких клинических случаях следует соблюдать осторожность.

Реноваскулярная артериальная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки, принимающих лекарственные препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), существует повышенный риск развития выраженной гипотензии и почечной недостаточности.

Первичный альдостеронизм

У пациентов с первичным альдостеронизмом гипотензивные лекарственные препараты, механизм действия которых состоит в ингибировании РААС, как правило, не эффективны. Таким образом, применение телмисартана в таких случаях не рекомендуется.

Стеноз аортального и митрального клапанов, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

У пациентов с аортальным или митральным стенозом, или при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии применение препарата ТВИНСТА, также как и других вазодилататоров, требует особой осторожности.

Сердечная недостаточность

В клиническом исследовании установлено, что применение амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью неишемической этиологии III и IV функционального класса по классификации NYHA сопровождалось более частым развитием отека легких (несмотря на отсутствие существенного различия в частоте ухудшения сердечной недостаточности по сравнению с плацебо).

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом (СД) с дополнительным сердечно-сосудистым риском (т.е. с сопутствующей ишемической болезнью сердца), риск фатального инфаркта миокарда и внезапной сердечно-сосудистой смерти могут быть увеличены при лечении гипотензивными средствами, такими как АРА II и ингибиторами аденозинпревращающего фермента (иАПФ).

Нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда

Нет данных о применении препарата ТВИНСТА у пациентов с нестабильной стенокардией, в остром периоде и в течение одного месяца после инфаркта миокарда.

Нарушения функции почек и состояния после трансплантации почки

Опыта применения препарата ТВИНСТА у пациентов, которым была недавно проведена трансплантация почки, отсутствует. Амлодипин и телмисартан не удаляются при гемодиализе. Пациентам с нарушениями функции почек рекомендуется периодический контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови.

Сниженный объем циркулирующей крови (ОЦК) и/или гипонатриемия

Вследствие ограничения потребления поваренной соли, интенсивной терапии диуретическими средствами, диареи или рвоты может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата. Перед применением препарата ТВИНСТА такие состояния требуют коррекции.

Гиперкалиемия

Во время лечения лекарственными препаратами, которые влияют на РААС, особенно при наличии нарушений функции почек и/или сердечной недостаточности, может возникать гиперкалиемия.

Другие состояния, характеризующиеся активацией РААС

В случаях зависимости сосудистого тонуса и функции почек преимущественно от активности РААС (например, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, в том числе при стенозе почечных артерий) назначение препаратов, влияющих на эту систему, может сопровождаться развитием острой артериальной гипотензии, гиперазотемии, олигурии, и, в редких случаях, острой почечной недостаточностью.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Специальных исследований препарата ТВИНСТА во время беременности и в период кормления грудью не проводилось. Влияния, связанные с отдельными компонентами препарата, описаны ниже.

Беременность

ТЕЛМИСАРТАН

Применение АРА II противопоказано во время беременности. При диагностировании беременности прием препарата следует немедленно прекратить. При необходимости должна назначаться альтернативная терапия.

Доклинические исследования телмисартана не выявили тератогенных свойств, но установили наличие фетотоксичности.

Известно, что применение АРА II в течение второго и третьего триместров беременности оказывает фетотоксическое действие (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации черепа плода), а также наблюдается неонатальная токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия и гиперкалиемия).

У пациенток, планирующих беременность, АРА II должны заменяться на другие гипотензивные средства, которые характеризуются установленным профилем безопасности при применении во время беременности (если только продолжение лечения АРА II не считается необходимым).

Если АРА II применяются во время беременности, то, начиная со второго триместра беременности, рекомендуется УЗИ контроль функции почек и состояния черепа.

Новорожденные, матери которых получали АРА II, должны тщательно наблюдаться в отношении развития артериальной гипотензии.

АМЛОДИПИН

Имеющиеся ограниченные данные в отношении воздействия амлодипина или других БМКК не указывают на наличие отрицательных влияний на плод. Однако возможен риск замедления процесса родов.

Период кормления грудью

Специальных исследований о выделении телмисартана и/или амлодипина с грудным молоком у женщин не проводилось. В исследованиях на животных выявлено, что телмисартан выделяется с молоком лактирующих животных. Учитывая возможные неблагоприятные реакции, решение о продолжении кормления грудью или об отмене терапии должно приниматься с учетом ее значимости для матери.

Исследований влияния на фертильность человека не проводилось.

Способ применения и дозы

Препарат ТВИНСТА необходимо принимать 1 раз в день.

Внутрь, вне зависимости от приема пищи.

- ТВИНСТА может назначаться пациентам, получающим те же дозы телмисартана и амлодипина в виде отдельных таблеток, для удобства терапии и увеличения приверженности лечения.
- ТВИНСТА может назначаться пациентам, у которых применение одного амлодипина или одного телмисартана не приводит к адекватному контролю АД. Пациенты, принимающие амлодипин в дозе 10 мг, у которых отмечаются побочные реакции, ограничивающие прием препарата, например, периферические отеки, могут перейти на прием препарата ТВИНСТА в дозе 40/5 мг 1 раз в день, что позволит уменьшить дозу амлодипина, но не снизит общее ожидаемое гипотензивное действие.
- Лечение артериальной гипертензии у пациента может начинаться с применения препарата ТВИНСТА в том случае, когда предполагается, что достижение контроля артериального давления с помощью какого-либо одного препарата маловероятно. Обычная начальная доза препарата ТВИНСТА - 40/5 мг 1 раз в день. Пациенты, которым необходимо более значительное снижение артериального давления, могут начинать прием препарата ТВИНСТА в дозе 80/5 мг 1 раз в день.

Если, по крайней мере, через 2 недели лечения потребуется дополнительное снижение артериального давления, доза препарата может быть постепенно увеличена до максимальной дозы 80/10 мг 1 раз в день.

ТВИНСТА может применяться вместе с другими гипотензивными препаратами.

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек, в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе, изменений дозирования препарата не требуется. Амлодипин и телмисартан не удаляются из организма при проведении гемодиализа.

Нарушения функции печени

У пациентов с легкой или умеренной степенью нарушения функции печени препарат ТВИНСТА должен применяться с осторожностью. Доза телмисартана не должна превышать 40 мг 1 раз в день.

Пожилые пациенты

Режим дозирования не требует изменений.

Особенности действия лекарственного препарата при первом приеме или при его отмене

Телмисартан:

После первой дозы телмисартана гипотензивное действие постепенно развивается в течение первых 3-х часов и действие препарата сохраняется в течение 24 часов и остается значимым до 48 часов.

В случае резкой отмены телмисартана АД постепенно возвращается к исходному уровню без развития синдрома отмены.

Побочное действие

¹⁾ ожидающиеся на основании опыта применения телмисартана

²⁾ ожидающиеся на основании опыта применения амлодипина

³⁾ ожидающиеся при одновременном применении телмисартана и амлодипина

Внутри системно-органных классов по частоте возникновения побочных эффектов используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Нежелательные побочные реакции классифицировались по органам и системам в соответствии с терминами MedDRA.

Системно-органный класс	Побочный эффект	Частота возникновения
Инфекции и инвазии	Инфекции мочевыводящих путей ¹⁾ , инфекции верхних дыхательных путей ¹⁾	Нечасто
	Цистит ³⁾ , сепсис, в том числе с летальным исходом ¹⁾	Редко
Психические нарушения	Депрессия ³⁾ , беспокойство ³⁾ , бессонница ³⁾	Редко
	Лабильность настроения ²⁾ , спутанное сознание ²⁾	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение ³⁾	Часто
	Сонливость ³⁾ , мигрень ³⁾ , головная боль ³⁾ , парестезия ³⁾	Нечасто
	Снижение чувствительности или резистентность к внешним факторам ³⁾ , нарушение вкуса ³⁾ , обморок ³⁾ , тремор ³⁾ , периферическая нейропатия ³⁾	Редко
	Экстрапирепидные нарушения ²⁾	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактическая реакция ¹⁾	Редко
	Повышенная	Редко ¹⁾ ,

	чувствительность ^{1),2)}	Частота неизвестна ²⁾
Нарушения со стороны органов зрения	Зрительные расстройства ¹⁾ ,	Редко
	Снижение зрения ²⁾	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органов слуха	Вертиго ³⁾	Нечасто
	Шум в ушах ²⁾	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Брадикардия ³⁾ , ощущение сердцебиения ³⁾ , выраженное снижение артериального давления ³⁾ , ортостатическая гипотензия ³⁾	Нечасто
	Тахикардия ¹⁾ Инфаркт миокарда ²⁾ аритмия ²⁾ , желудочковая тахикардия ²⁾ , фибрилляция предсердий ²⁾	Редко Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы	Кашель ³⁾	Нечасто
	Одышка ^{1),2)}	Нечасто ¹⁾ , частота неизвестна ²⁾
	Ринит ²⁾	Частота неизвестна
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Боль в животе ³⁾ , диарея ³⁾ , тошнота ³⁾ , метеоризм ¹⁾ , повышение активности «печеночных» ферментов ³⁾	Нечасто
	Рвота ³⁾ , диспепсия ³⁾ , дискомфорт в области желудка ¹⁾	Редко
	Нарушения функции печени ¹⁾	Редко
	Гепатит ²⁾ , желтуха ²⁾ , изменения ритма дефекации ²⁾ , панкреатит ²⁾ , гастрит ²⁾ , повышение активности «печеночных» трансаминаз (главным образом отражающих холестаза) ²⁾	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Кожный зуд ³⁾	Нечасто
	Экзема ³⁾ , эритема ³⁾ , кожная сыпь ³⁾ , лекарственная сыпь ¹⁾ , токсическая сыпь ¹⁾	Редко
	Гипергидроз ^{1),2)}	Нечасто ¹⁾ , частота неизвестна ²⁾

	<p>Ангионевротический отек^{1),2)}</p> <p>Крапивница^{1),2)}</p> <p>Алопеция²⁾, пурпура²⁾, изменение цвета кожи²⁾, мультиформная эритема²⁾, эксфолиативный дерматит²⁾, синдром Стивенса-Джонсона²⁾, реакция фотосенсибилизации²⁾, вакулит²⁾</p>	<p>Редко¹⁾, частота неизвестна²⁾</p> <p>Редко¹⁾, частота неизвестна²⁾</p> <p>Частота неизвестна</p>
Нарушения со стороны костно-мышечной системы	<p>Артралгии³⁾, спазмы мышц (судороги икроножных мышц)³⁾, миалгии³⁾</p> <p>Боль в нижних конечностях³⁾, боль в сухожилиях (симптомы, напоминающие тендинит)¹⁾, боль в спине³⁾.</p>	<p>Нечасто</p> <p>Редко</p>
Нарушения со стороны мочеполовой системы	<p>Эректильная дисфункция³⁾</p> <p>Никтурия³⁾</p> <p>Нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность¹⁾, нарушения мочеиспускания²⁾, учащенное мочеиспускание²⁾</p>	<p>Нечасто</p> <p>Редко</p> <p>Частота неизвестна</p>
Общие нарушения	<p>Периферические отеки³⁾</p> <p>Астения (слабость)³⁾, боль в грудной клетке³⁾, повышенная утомляемость³⁾, отеки³⁾, чувство прилива крови к лицу³⁾</p> <p>Недомогание³⁾, гриппоподобный синдром¹⁾, Гипертрофия слизистой оболочки десен³⁾, сухость слизистой оболочки полости рта³⁾</p> <p>Боль²⁾, увеличение массы тела²⁾, уменьшение массы тела²⁾, гинекомастия²⁾</p>	<p>Часто</p> <p>Нечасто</p> <p>Редко</p> <p>Частота неизвестна</p>
Реакции, выявленные при специальных исследованиях	<p>Гиперкалиемия¹⁾, анемия¹⁾, повышение концентрации креатинина в крови¹⁾</p> <p>Повышение концентрации</p>	<p>Нечасто</p> <p>Редко</p>

	мочевой кислоты в крови ³⁾ , повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в крови ¹⁾ , снижение гемоглобина ¹⁾ , гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом) ¹⁾ , эозинофилия ¹⁾	
	Тромбоцитопения ^{1),2)}	Редко ¹⁾ , частота неизвестна ²⁾
	Лейкопения ²⁾ , гипергликемия ²⁾	Частота неизвестна

Дополнительная информация в отношении отдельных компонентов

Побочные эффекты, ранее сообщавшиеся при применении одного из компонентов препарата (амлодипина или телмисартана), могут усиливаться при применении препарата ТВИНСТА, даже если они не наблюдались в клинических исследованиях или во время постмаркетингового периода.

Дополнительная информация в отношении комбинации компонентов

Периферические отеки, дозозависимый побочный эффект амлодипина, наблюдался у пациентов, которые получали комбинацию телмисартана и амлодипина, реже, чем у пациентов, получавших только амлодипин.

Передозировка

Симптомы

Случаи передозировки не выявлены. Возможные симптомы передозировки складываются из симптомов со стороны отдельных компонентов препарата.

Телмисартан - тахикардия, возможно брадикардия, головокружение, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, острая почечная недостаточность.

Амлодипин - выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и симптомами чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

Лечение

Гемодиализ не эффективен. Контроль за состоянием больного, терапия должна быть симптоматической и поддерживающей.

С целью противодействия блокаде кальциевых каналов может быть полезным внутривенное введение глюконата кальция.

Могут применяться методы лечения передозировки, такие как индукция рвоты, промывание желудка, применение активированного угля, перевод пациента в

положение «с приподнятыми ногами» и введение плазмозамещающих растворов в случае выраженного снижения АД.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Взаимодействий между двумя активными компонентами, входящими в фиксированных дозах в состав данного препарата, в клинических исследованиях не выявлено.

Специальных исследований лекарственных взаимодействий препарата ТВИНСТА с другими препаратами не проводилось.

КОМБИНАЦИЯ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ

Другие гипотензивные средства

При одновременном применении с другими гипотензивными препаратами антигипертензивное действие препарата ТВИНСТА может усиливаться.

Препараты, способные снижать артериальное давление

Можно ожидать, что некоторые препараты, например, баклофен и амифостин, благодаря своим фармакологическим свойствам, будут усиливать антигипертензивное действие всех гипотензивных средств, включая препарат ТВИНСТА. Кроме того, ортостатическая гипотензия может усиливаться этанолом, барбитуратами, наркотическими средствами или антидепрессантами.

Кортикостероиды (системное применение)

Возможно снижение гипотензивного действия.

ТЕЛМИСАРТАН

Другие гипотензивные средства

Возможно усиление гипотензивного действия. В одном исследовании при комбинированном применении телмисартана и рамиприла наблюдалось повышение AUC_{0-24} и C_{max} рамиприла и рамиприлата в 2,5 раза. Клиническая значимость этого взаимодействия не установлена.

Двойная блокада РААС (например, совместное применение иАПФ или алискирена, прямого ингибитора ренина с АРА II) не рекомендуется из-за возможного нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность).

Препараты лития

Отмечалось обратимое увеличение концентрации лития в крови, сопровождающееся токсическими явлениями при приеме ингибиторов АПФ. В редких случаях подобные изменения зарегистрированы при назначении антагонистов рецептора ангиотензина II, в частности, телмисартана. При одновременном назначении препаратов лития и антагонистов рецептора ангиотензина II рекомендуется проводить определение содержания лития в крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту (в дозах, применяемых в качестве противовоспалительного средства), ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП

Возможно развитие острой почечной недостаточности у пациентов со сниженным ОЦК. Препараты, влияющие на активность РААС, в том числе, телмисартан, могут обладать синергическим эффектом. У пациентов, получающих НПВП и телмисартан, в начале лечения должен быть компенсирован ОЦК и проведен контроль функции почек. При одновременном применении НПВП и гипотензивных препаратов, подобных телмисартану, сообщалось об уменьшении гипотензивного действия посредством ингибирования сосудорасширяющего эффекта простагландинов.

Другие препараты

Не выявлено клинически значимого взаимодействия с дигоксином, варфарином, гидрохлоротиазидом, глибенкламидом, симвастатином, ибупрофеном, парацетамолом и амлодипином. Отмечено увеличение средней концентрации дигоксина в плазме крови в среднем на 20% (в одном случае на 39%). При одновременном назначении телмисартана и дигоксина целесообразно проводить периодическое определение концентрации дигоксина в крови.

АМЛОДИПИН

Грейпфрут и грейпфрутовый сок

Одновременное применение препарата ТВИНСТА с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, так как у некоторых пациентов в результате повышения биодоступности амлодипина может усиливаться антигипертензивное действие.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

В исследовании у пациентов пожилого возраста было показано, что дилтиазем ингибирует метаболизм амлодипина, вероятно оказывая влияние на изофермент CYP3A4 (концентрации амлодипина в плазме крови увеличиваются примерно на 50% и усиливается эффект амлодипина). Нельзя исключить, что более активные ингибиторы изофермента CYP3A4 (такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут увеличивать концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем.

Индукторы изофермента CYP3A4 [противосудорожные препараты (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)]

Совместное применение может привести к снижению концентраций амлодипина в плазме крови. Показано регулярное медицинское наблюдение. Во время применения

индукторов изофермента CYP3A4, а также после их отмены рекомендуется (по возможности) изменение дозы амлодипина.

Симвастатин

Совместное применение амлодипина с симвастатином в дозе 80 мг приводило к увеличению экспозиции симвастатина до 77% по сравнению с монотерапией симвастатином. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки.

Иммуносупрессанты

При совместном применении амлодипин может повышать системную экспозицию циклоспорина или тасонермина. В таких случаях рекомендуется регулярный контроль уровней циклоспорина или тасонермина в крови и изменение дозирования при необходимости.

Другие препараты

Установлена безопасность совместного применения амлодипина с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, иАПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином (применяемым сублингвально), нестероидными противовоспалительными препаратами, антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь. При одновременном применении амлодипина и силденафила показано, что каждый препарат оказывал независимое антигипертензивное действие.

Дополнительная информация:

Одновременное применение у 20 здоровых добровольцев 240 мл сока грейпфрута с однократной дозой амлодипина 10 мг, принимавшейся внутрь, не приводило к существенному влиянию на фармакокинетические свойства амлодипина.

Одновременное применение амлодипина с циметидином не оказывало существенного влияния на фармакокинетику амлодипина. Одновременное применение амлодипина с аторвастатином, дигоксином или варфарином существенно не влияло на фармакокинетику или фармакодинамику этих препаратов.

Основываясь на опыте применения других средств, влияющих на РААС, одновременное применение препарата ТВИНСТА и калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих добавок, калийсодержащей пищевой соли, других средств, повышающих содержание калия в крови (например, гепарина), может приводить к гиперкалиемии, поэтому следует контролировать этот показатель у пациентов. В связи с этим их одновременное применение с телмисартаном требует соблюдения осторожности.

Особые указания

Во время лечения лекарственными препаратами, которые влияют на РААС, особенно при наличии нарушений функции почек и/или сердечной недостаточности, может возникать гиперкалиемия. У таких пациентов рекомендуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови. Пациентам с нарушениями функции почек также рекомендуется периодический контроль концентрации креатинина в сыворотке крови.

У некоторых пациентов, вследствие подавления РААС, особенно при применении комбинации средств, действующих на эту систему (например, добавление иАПФ или алискирена, прямого ингибитора ренина к АРА II), нарушается функция почек (включая острую почечную недостаточность). Терапия, сопровождающаяся подобной двойной блокадой РААС, не рекомендована и поэтому должна быть ограничена и проводиться строго индивидуально при тщательном контроле функции почек.

У пациентов с СД ишемическая болезнь сердца (ИБС) может протекать бессимптомно, вследствие чего не быть диагностированной. Пациенты с СД должны пройти соответствующую диагностику, например, пробу с физической нагрузкой, для диагностирования и лечения ИБС, соответственно, перед началом лечения препаратом ТВИНСТА.

Другие указания

Препарат ТВИНСТА эффективен при лечении пациентов негроидной расы (в этой популяции обычно снижена активность ренина в крови).

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводились. Однако следует принимать во внимание, что во время лечения могут отмечаться такие нежелательные эффекты, как обморок, сонливость или головокружение. Поэтому во время управления автотранспортом или механизмами следует соблюдать осторожность. Если пациенты испытывают эти ощущения, им следует избегать выполнения таких потенциально опасных действий, как вождение автотранспорта или управление механизмами.

Форма выпуска:

Таблетки 5 мг + 40 мг, 10 мг + 40 мг, 5 мг + 80 мг, 10 мг + 80 мг.

По 7 таблеток в блистер из Ал/Ал фольги.

По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Препарат нельзя применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

Производитель

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ,

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А стр.3

Тел/Факс: 8 800 700 99 93