

Инструкция по медицинскому применению препарата

**Твинста®**  
**(Twynsta®)**



Регистрационный номер:

Торговое название: ТВИНСТА

Международное непатентованное название: телмисартан/амлодипин.

Лекарственная форма: таблетки.

**Состав:**

1 таблетка содержит:

**активные вещества:** телмисартан 80 мг, амлодипин (в форме бесилата) 5 мг; или телмисартан 80 мг, амлодипин (в форме бесилата) 10 мг.  
**вспомогательные вещества:** натрия гидроксид, повидон K25, меглумин, сорбитол (E 420), магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, кукурузный крахмал, кремния диоксид коллоидный, смесь красителей (76% оксида железа черного (E172), 4% оксида железа желтого (E172) и 20% бриллиантового синего алюминиевый лак (FD&C blue №1) (E133)).

**Описание**

**Таблетки 80 мг/5 мг:** овальные, двояковыпуклые, двухслойные таблетки; один слой от белого до почти белого цвета, второй – синего цвета, на белой поверхности логотип компании «Берингер Ингельхайм» и маркировка «А3».

**Таблетки 80 мг/10 мг:** овальные, двояковыпуклые, двухслойные таблетки; один слой от белого до почти белого цвета, второй – синего цвета, на белой поверхности логотип компании «Берингер Ингельхайм» и маркировка «А4».

**Фармакотерапевтическая группа:**

Антагонисты рецепторов ангиотензина II и блокаторы кальциевых каналов.  
Код АТХ: C09DB04.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Препарат ТВИНСТА содержит два антигипертензивных лекарственных средства с комплементарными механизмами контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией: антагонист рецептора ангиотензина II, телмисартан, и дигидропиридиновый антагонист кальция, амлодипин. Комбинация этих действующих веществ обладает дополнительным антигипертензивным действием, снижая артериальное давление в большей степени, нежели каждый из компонентов в отдельности. Препарат ТВИНСТА при приеме один раз в день приводит к эффективному и устойчивому снижению артериального давления в течение 24-часового интервала между приемами доз. Антигипертензивный эффект достигается в течение 2-х недель после начала лечения.

**Телмисартан:**

Телмисартан – специфический оральный антагонист рецепторов ангиотензина II (подтип AT<sub>1</sub>). Телмисартан с высоким сродством замещает ангиотензин II в местах его связывания с подтипом 1 AT рецепторов, отвечающих за известный эффект



ангиотензина II. Телмисартан конкурентно связывается с АТ<sub>1</sub> рецептором. Связывание является стойким.

Телмисартан не обладает действием агониста в отношении рецептора АТ<sub>1</sub>. Телмисартан селективно связывается только с подтипом АТ<sub>1</sub>. Связь носит длительный характер. Телмисартан не обладает сродством к другим рецепторам, в том числе к АТ<sub>2</sub> и другим менее изученным АТ рецепторам. Функциональное значение этих рецепторов, а также эффект их возможной избыточной стимуляции ангиотензином II, концентрация которого увеличивается при назначении телмисартана, до конца не изучены. Телмисартан снижает концентрацию альдостерона в плазме крови, не ингибирует ренин в плазме крови и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (киназа II) - фермент, разрушающий брадикинин. Поэтому усиление вызываемых брадикинином побочных эффектов не отмечается.

У пациентов телмисартан в дозе 80 мг полностью блокирует гипертензивное действие ангиотензина II. Его действие сохраняется в течение 24-х часов и остается значимым до 48 часов.

Начало гипотензивного действия отмечается в течение 3-х часов после первого приема телмисартана. Максимальное снижение артериального давления обычно наблюдается через 4 недели после начала лечения и сохраняется при длительной терапии.

Гипотензивное действие продолжается в течение 24-х часов после приема препарата, включая 4 часа перед приемом очередной дозы, что подтверждают амбулаторные измерения артериального давления, а так же устойчивые (выше 80%) соотношения минимальной и максимальной концентраций препарата после приема 40 и 80 мг телмисартана в контролируемых клинических исследованиях.

У пациентов с артериальной гипертензией телмисартан снижает систолическое и диастолическое давление, не оказывая влияния на частоту сердечных сокращений. Телмисартан по эффективности гипотензивного действия сопоставим с представителями других классов гипотензивных препаратов, такими как: амлодипин, атенолол, эналаприл, гидрохлортиазид, лозартан, лизиноприл, рамиприл и валсартан.

В случае резкой отмены телмисартана артериальное давление постепенно в течение нескольких дней возвращается к исходному уровню без развития синдрома отмены.

Применение телмисартана приводит к значимому уменьшению массы левого желудочка и индекса массы левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка.

Лечение телмисартаном приводит к значимому уменьшению случаев протеинурии (включая микроальбуминурию и макроальбуминурию) у пациентов с гипертензией и диабетической нефропатией.

В клинических исследованиях, в которых проводилось прямое сравнение двух антигипертензивных препаратов, количество случаев сухого кашля было значительно ниже у пациентов, принимавших телмисартан, чем у принимавших ингибиторы АПФ.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

#### Амлодипин:

Амлодипин – производное дигидропиридина, ингибитор проникновения ионов кальция (блокатор «медленных» кальциевых каналов или антагонист ионов кальция) снижает трансмембранный переход ионов кальция в гладкомышечные клетки сердца и сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов, что приводит к уменьшению сопротивления периферических сосудов и снижению артериального давления. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что амлодипин образует связи с дигидропиридиновыми и недигидропиридиновыми

рецепторами. Амлодипин относительно селективен к сосудам и в большей степени в отношении гладкомышечных клеток сосудов, чем кардиомиоцитов. При артериальной гипертензии разовая суточная доза амлодипина обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления на протяжении 24-х часов в положении пациента «лежа» и «стоя». Вследствие медленного начала действия для амлодипина не характерна острая гипотензия.

У пациентов с нормальной функцией почек терапевтические дозы амлодипина приводят к снижению сопротивления сосудов почек, увеличению скорости клубочковой фильтрации и эффективному току плазмы через почки без изменения фильтруемой фракции или протеинурии.

Амлодипин не оказывает неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови, может приниматься пациентами с астмой, сахарным диабетом и подагрой.

### **Фармакокинетика**

#### *Фармакокинетика фиксированной комбинации*

Скорость и степень всасывания ТВИНСТА эквиваленты биодоступности телмисартана и амлодипина при применении в форме отдельных таблеток.

#### *Фармакокинетика отдельных компонентов*

##### *Всасывание*

Всасывание телмисартана происходит быстро, хотя количество всасываемого препарата различается. Средняя абсолютная биодоступность телмисартана составляет около 50%.

Прием пищи в незначительной мере снижает биодоступность телмисартана: снижение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») колеблется от 6% (при дозе 40 мг) до 19% (при дозе 160 мг). Через 3 часа после приема концентрация в плазме крови выравнивается, независимо от приема пищи. Незначительное снижение AUC не может привести к уменьшению терапевтической эффективности.

После перорального введения терапевтических доз амлодипина пиковые плазменные концентрации достигаются через 6-12 часов. Рассчитанная абсолютная биодоступность варьируется от 64% до 80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

##### *Распределение*

Телмисартан в значительной степени связывается с белками плазмы (>99,5%), в основном с альбумином и альфа-1-кислым гликопротеином. Средний объем распределения составляет около 500 л.

Объем распределения амлодипина составляет приблизительно 21 л/кг.

Исследования амлодипина *in vitro* продемонстрировали, что у пациентов с гипертензией приблизительно 97,5% циркулирующего в крови лекарственного средства связывается с белками плазмы.

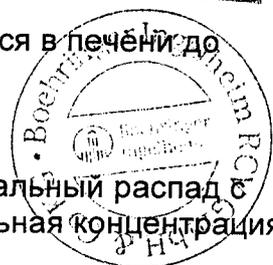
##### *Метаболизм*

Телмисартан метаболизируется путем конъюгации с образованием глюкуронида. Конъюгат не является фармакологически активным.

Амлодипин интенсивно (приблизительно 90%) метаболизируется в печени до неактивных метаболитов.

##### *Выведение*

Для фармакокинетики телмисартана характерен биэкспоненциальный распад с терминальным периодом полувыведения >20 часов. Максимальная концентрация



в плазме ( $C_{\max}$ ) и, в меньшей степени, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличиваются непропорционально с дозой. Данные о клинически значимом накоплении телмисартана отсутствуют.

После перорального введения телмисартан практически полностью выводится из организма с калом в неизменном виде. Кумулятивное выведение с мочой составляет <2% дозы. Общий плазменный клиренс высокий (приблизительно 900 мл/мин по сравнению с печеночным кровотоком (около 1500 мл/мин)).

Выведение амлодипина из плазмы – двухфазное, с терминальным периодом полувыведения около 30-50 часов. Равновесные уровни в плазме достигаются после постоянного введения в течение 7-8 часов. Десять процентов исходного амлодипина и 60% метаболитов амлодипина выводятся с мочой.

#### *Дети (младше 18 лет)*

Фармакокинетические данные для пациентов детского возраста отсутствуют.

#### *Пол*

Отмечаются половые различия в концентрациях телмисартана в плазме крови: значения  $C_{\max}$  и AUC у женщин приблизительно в 3 и 2 раза соответственно выше, чем у мужчин, что, однако, не оказывает влияния на эффективность.

#### *Пожилые пациенты*

Фармакокинетика телмисартана у пациентов пожилого возраста не отличается от более молодых пациентов. Время до достижения пиковых концентраций амлодипина в плазме крови аналогично как у молодых, так и у пожилых пациентов. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина со временем снижается, что приводит к увеличению площади под кривой «концентрация - время» (AUC) и периода полувыведения.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с почечной недостаточностью, которым проводится гемодиализ, наблюдались более низкие концентрации телмисартана в плазме крови. У таких пациентов телмисартан в значительной степени связывается с белками плазмы и не выводится из крови при диализе. Период полувыведения не изменяется. Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Фармакокинетические исследования у пациентов с печеночной недостаточностью показали увеличение абсолютной биодоступности телмисартана практически до 100%. У пациентов с печеночной недостаточностью период полувыведения не изменяется.

У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдалось снижение клиренса амлодипина с соответствующим увеличением значения AUC на 40-60%.

#### **Показания к применению**

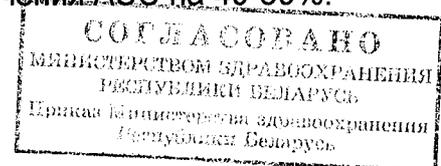
Лечение артериальной гипертензии.

#### *Заместительная терапия*

Пациенты, принимающие телмисартан и амлодипин по отдельности, могут вместо этого принимать препарат ТВИНСТА, содержащий комбинацию этих компонентов в таких же дозах.

#### *Вспомогательная терапия*

Препарат ТВИНСТА показан пациентам, у которых артериальное давление адекватно не контролируется монотерапией телмисартаном или амлодипином.



*Начальная терапия*

Препарат ТВИНСТА также можно использовать в качестве начальной терапии для пациентов, которым требуется прием нескольких лекарственных средств для достижения целевого уровня артериального давления. Выбор препарата ТВИНСТА в качестве начальной терапии для лечения гипертензии должен основываться на оценке потенциальной пользы и риска.

**Способ применения и дозы***Взрослые*

Препарат ТВИНСТА следует принимать один раз в день.

*Заместительная терапия*

Пациенты, принимающие телмисартан и амлодипин по отдельности, могут вместо этого один раз в день принимать препарат ТВИНСТА, содержащий комбинацию этих компонентов в таких же дозах в одной таблетке, что обеспечивает более удобный режим дозирования и повышает приверженность пациентов к лечению.

*Вспомогательная терапия*

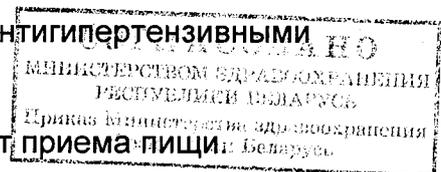
Препарат ТВИНСТА показан пациентам, у которых артериальное давление адекватно не контролируется при монотерапии телмисартаном или амлодипином. Пациенты, принимающие амлодипин в дозе 10 мг, у которых наблюдаются дозозависимые побочные реакции, например, отек, могут перейти на прием лекарственного средства ТВИНСТА, при этом снижение дозы амлодипина не приводит к снижению общего ожидаемого антигипертензивного эффекта.

*Начальная терапия*

Пациент может начинать лечение препаратом ТВИНСТА в том случае, если имеется низкая вероятность того, что артериальное давление удастся контролировать с помощью одного из компонентов препарата. Обычная начальная доза препарата ТВИНСТА составляет 40/5 мг один раз в день. Пациенты, которым требуется большее снижение артериального давления, могут начать прием препарата ТВИНСТА с дозы 80/5 мг один раз в день. Если по истечении не менее 2-х недель лечения необходимо дополнительное снижение артериального давления, дозу можно постепенно увеличить до максимальной суточной дозы 80/10 мг.

Препарат ТВИНСТА может применяться с другими антигипертензивными лекарственными средствами.

Препарат ТВИНСТА можно принимать независимо от приема пищи.

*Почечная недостаточность*

Для пациентов с почечной недостаточностью, включая пациентов на гемодиализе, корректировка дозы не требуется. Амлодипин и телмисартан не выводятся из организма при гемодиализе.

*Печеночная недостаточность*

Пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции печени препарат ТВИНСТА необходимо принимать с осторожностью. Доза телмисартана не должна превышать 40 мг один раз в день.

*Пожилые пациенты*

Изменений режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.



*Дети и подростки*

Препарат ТВИНСТА не рекомендуется принимать пациентам до 18 лет в связи с тем, что эффективность и безопасность препарата для детей и подростков до 18 лет не установлены.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или вспомогательным компонентам лекарственного средства.
- Повышенная чувствительность к производным дигидропиридина.
- Второй и третий триместры беременности.
- Кормление грудью.
- Обструктивные заболевания желчевыводящих путей.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Кардиогенный шок.
- Выраженная гипотензия.
- Выраженный субаортальный стеноз.
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- В случае редкой наследственной непереносимости какого-либо из вспомогательных компонентов препарата (см. раздел «Особые указания»).

**Побочное действие**

Безопасность и переносимость препарата ТВИНСТА оценивались в рамках пяти контролируемых клинических исследований с участием более 3500 пациентов, более 2500 из которых принимали телмисартан в комбинации с амлодипином. Побочные действия, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований комбинации телмисартана и амлодипина, приводятся ниже в соответствии с системно-органными классами.

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* цистит.

*Нарушения психики:* депрессия, тревожное состояние, бессонница.

*Нарушения со стороны нервной системы:* головокружение, сонливость, мигрень, головная боль, парестезия, обморок, периферическая нейропатия, гипестезия, дисгевзия, тремор.

*Нарушения со стороны слуха и лабиринтные нарушения:* вертиго.

*Нарушения со стороны сердца:* брадикардия, учащенное сердцебиение.

*Нарушения со стороны сосудов:* гипотензия, ортостатическая гипотензия, гиперемия.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* кашель.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* боль в животе, диарея, тошнота, рвота, гингивальная гипертрофия, расстройство пищеварения, сухость во рту.

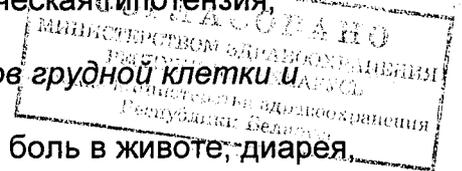
*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* зуд, экзема, эритема, сыпь.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* артралгия, спазмы мышц (судороги икроножных мышц), миалгия, боль в спине, боль в нижних конечностях.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* никтурия.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* эректильная дисфункция.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* периферический отек, астения (слабость), боль в груди, усталость, отек, недомогание.



*Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:* повышенный уровень печеночных ферментов, повышенный уровень мочевой кислоты в крови.

*Дополнительная информация о комбинации:* периферический отек, установленное дозозависимое побочное действие амлодипина, обычно наблюдался реже у пациентов, принимавших комбинацию телмисартан / амлодипин, чем у пациентов принимавших амлодипин.

*Дополнительная информация об отдельных компонентах:* побочные действия, характерные для одного из отдельных компонентов (амлодипин или телмисартан), также могут быть потенциальными побочными действиями препарата ТВИНСТА, даже если они не наблюдались в ходе клинических исследований или в постмаркетинговый период.

*Телмисартан:*

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, сепсис в т.ч. с летальным исходом.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* анемия, эозинофилия, тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* анафилактическая реакция, повышенная чувствительность.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* гиперкалиемия, гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом).

*Нарушения со стороны органа зрения:* нарушения зрения.

*Нарушения со стороны сердца:* тахикардия.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* диспноэ.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* метеоризм, дискомфорт в желудке.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* нарушение функции печени (в большинстве случаев нарушения функции печени происходили у пациентов в Японии, которые более подвержены побочным действиям со стороны печени).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* ангионевротический отек (с летальным исходом), гипергидроз, крапивница, лекарственная сыпь, кожная сыпь токсического характера.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* боль в сухожилиях (симптомы, напоминающие тендинит).

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* почечная недостаточность, включая острую почечную недостаточность (см. также раздел «Особые указания»).

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* гриппоподобный синдром.

*Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:* повышение креатинина в крови, снижение гемоглобина, повышение креатинфосфокиназы.

*Амлодипин:*

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* лейкопения, тромбоцитопения.

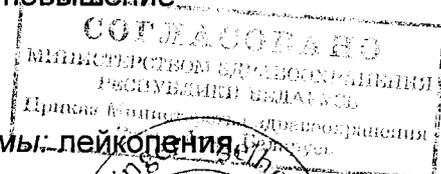
*Нарушения со стороны иммунной системы:* повышенная чувствительность.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* гипергликемия.

*Нарушения психики:* изменение настроения, спутанное сознание.

*Нарушение со стороны органа зрения:* нарушения зрения.

*Нарушения со стороны слуха и лабиринтные нарушения:* звон в ушах.



*Нарушения со стороны сердца:* инфаркт миокарда, аритмия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий.

*Нарушения со стороны сосудов:* васкулит.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* диспноэ, ринит.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* изменение поведения кишечника, панкреатит, гастрит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* гепатит, желтуха, повышенные уровни печеночных ферментов (чаще сочетается с холестазом).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* гипергидроз, ангионевротический отек, крапивница, алопеция, пурпура, изменение цвета кожи, эксудативная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, реакция фоточувствительности.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нарушение мочеиспускания, поллакиурия.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* гинекомастия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* боль, увеличение массы тела, снижение массы тела.

## **Передозировка**

### *Симптомы*

Отсутствуют данные о передозировке препарата ТВИНСТА. Симптомы передозировки соответствуют усиленным фармакологическим эффектам.

Вероятно, наиболее частыми проявлениями передозировки телмисартана будут гипотензия и тахикардия, также может отмечаться и брадикардия.

Передозировка амлодипина может приводить к чрезмерной периферической вазодилатации и рефлексорной тахикардии. Может наблюдаться выраженная и продолжительная системная артериальная гипотензия, в т. ч. с развитием шока и летальным исходом.

### *Лечение*

Необходимо поддерживающее лечение. Для снижения эффектов блокады кальциевых каналов может помочь внутривенное введение глюконата кальция. Телмисартан и амлодипин не выводятся из организма при гемодиализе.

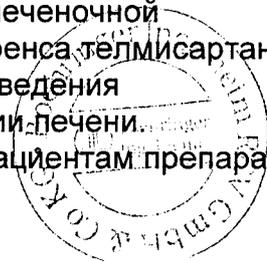
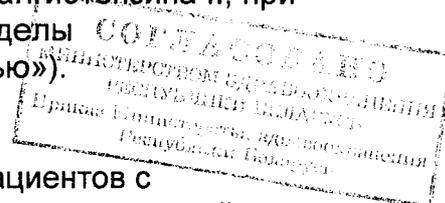
## **Особые указания**

### *Беременность*

Прием антагонистов рецепторов ангиотензина II не следует начинать во время беременности. Если нет серьезных оснований продолжать лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II во время беременности, до планируемой беременности следует перейти на альтернативную антигипертензивную терапию с установленным профилем безопасности при применении во время беременности. Если беременность установлена, следует немедленно прекратить прием антагонистов рецепторов ангиотензина II, при необходимости начать альтернативную терапию (см. разделы «Противопоказания» и «Беременность и кормление грудью»).

### *Нарушения функции печени*

Телмисартан выводится главным образом с желчью. У пациентов с обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей или печеночной недостаточностью можно ожидать снижение печеночного клиренса телмисартана. Более того, как и у всех антагонистов кальция, период полувыведения амлодипина увеличивается у пациентов с нарушением функции печени. Рекомендаций по корректировке дозы препарата нет. Таким пациентам препарат ТВИНСТА следует принимать с осторожностью.



*Реноваскулярная гипертензия*

У пациентов с двухсторонним сужением просвета почечных артерий или почечной артерии единственной действующей почки существует увеличенный риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности при назначении препаратов, действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

*Нарушение функции почек и состояние после пересадки почки*

Когда препарат ТВИНСТА принимается пациентами с нарушением функции почек, рекомендуется периодический контроль уровня калия и креатинина в сыворотке крови. Данные о применении ТВИНСТА пациентами с недавно пересаженной почкой отсутствуют.

Телмисартан и амлодипин не выводятся из организма при гемодиализе.

*Снижение объема циркулирующей крови*

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови и гипонатриемией, вследствие назначения диуретиков, ограничения потребления соли, диареи или рвоты, особенно при приеме препарата в первый раз возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Сниженный объем циркулирующей крови и гипонатриемия должны быть скорректированы до приема препарата ТВИНСТА.

*Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы*

Известны случаи изменения функции почек (в т.ч. острой почечной недостаточности) после ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, особенно при приеме комбинации лекарственных средств, воздействующих на эту систему. Препарат ТВИНСТА может применяться с другими антигипертензивными лекарственными средствами, однако прибегать к двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, добавляя ингибитор АПФ к антагонисту рецепторов ангиотензина II) не рекомендуется. Применение двойной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы должно ограничиваться отдельными случаями с тщательным контролем функции почек.

*Другие состояния, связанные с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы*

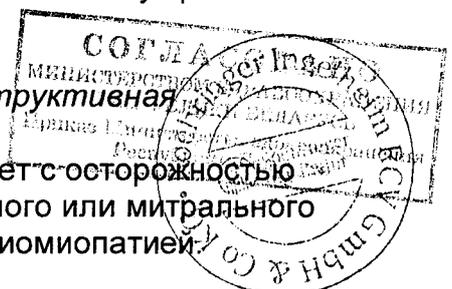
В случаях зависимости сосудистого тонуса и функции почек преимущественно от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, в том числе при сужении почечных артерий) лечение препаратами, влияющими на эту систему, может сопровождаться развитием острой артериальной гипотензии, гиперазотемии, олигурии и, в редких случаях, острой почечной недостаточности.

*Первичный альдостеронизм*

Применение антигипертензивных лекарственных средств, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, для пациентов с первичным альдостеронизмом обычно является неэффективным. Поэтому применение телмисартана не рекомендуется.

*Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия*

Как и при назначении других вазодилататоров, следует с осторожностью назначать препарат пациентам со стенозом аортального или митрального клапанов, или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.



*Нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда*  
Данных, поддерживающих применение ТВИНСТА при нестабильной стенокардии и в течение одного месяца после инфаркта миокарда, нет.

#### *Сердечная недостаточность*

В продолжительном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) у пациентов с сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) неишемической этиологии, при применении амлодипина отмечалось увеличение частоты возникновения отека легких, при отсутствии значимых различий по частоте развития ухудшения течения сердечной недостаточности в сравнении с плацебо.

#### *Гиперкалиемия*

При применении лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, возможно развитие гиперкалиемии, особенно при наличии заболеваний почек и/или сердечной недостаточности. В таких случаях рекомендуется проводить периодическое определение уровня калия в сыворотке крови.

Основываясь на опыте применения лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, сопутствующий прием калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих добавок, заменителей соли, содержащих калий, или иных лекарственных средств, которые могут повысить уровень калия (гепарин и др.), может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови. Поэтому одновременно телмисартан и подобные препараты необходимо принимать с осторожностью.

#### *Сорбитол*

Таблетки ТВИНСТА содержат 337,28 мг сорбитола в максимальной рекомендованной суточной дозе. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать данное лекарственное средство.

#### *Сахарный диабет:*

У пациентов с сахарным диабетом с дополнительным сердечно-сосудистым риском, например, сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС), риск инфаркта миокарда с летальным исходом и внезапной сердечно-сосудистой смерти может увеличиваться при проведении терапии с применением антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ. У пациентов с сахарным диабетом ишемическая болезнь сердца может протекать бессимптомно и, следовательно, не диагностироваться. Пациенты с сахарным диабетом должны пройти надлежащее диагностическое обследование, с целью выявления и адекватного лечения ИБС до начала применения ТВИНСТА.

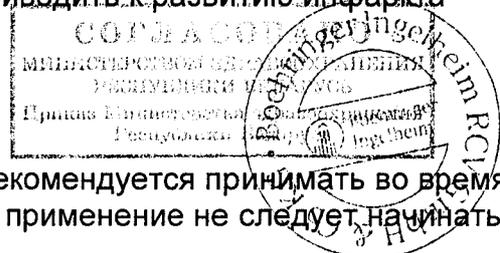
#### *Прочее*

Как и при использовании других гипотензивных препаратов, чрезмерное снижение артериального давления у пациентов, страдающих ишемической кардиопатией или ишемической болезнью сердца, может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульту.

#### **Беременность и кормление грудью**

##### **Телмисартан**

Антагонисты рецепторов ангиотензина II не рекомендуется принимать во время первого триместра беременности, а так же их применение не следует начинать во



время беременности. Если беременность установлена, следует немедленно прекратить прием антагонистов рецепторов ангиотензина II, при необходимости начать альтернативную терапию.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II противопоказаны во время второго и третьего триместров беременности.

Доклинические исследования телмисартана не подтверждают тератогенного эффекта, но свидетельствуют о фетотоксичности.

Прием антагонистов рецепторов ангиотензина II во время второго и третьего триместров беременности является фетотоксичным (ухудшение работы почек, олигогидрамнион, замедление окостенения черепа), а так же токсичным для новорожденных (почечная недостаточность, гипотония, гиперкалиемия).

Если нет серьезных оснований продолжать лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II во время беременности, до планируемой беременности следует перейти на альтернативную антигипертензивную терапию с установленным профилем безопасности при применении во время беременности.

Если антагонисты рецепторов ангиотензина II принимались во время второго триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек и черепа плода.

Новорожденные, чьи матери принимали антагонисты рецепторов ангиотензина II, должны тщательно наблюдаться в связи с возможной гипотонией.

#### *Амлодипин*

Данные ограниченного количества случаев приема препарата в период беременности не подтверждают, что амлодипин или другие антагонисты кальциевого рецептора оказывают негативное воздействие на здоровье плода. Однако может присутствовать риск затяжных родов.

Неизвестно, выделяется ли телмисартан и/или амлодипин в грудное молоко. Исследования на животных показали выделение телмисартана с материнским молоком. Вследствие возможных побочных реакций у новорожденных на грудном вскармливании, необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или лечения с учетом важности данной терапии для матери:

Результатов контролируемых клинических исследований воздействия на фертильность фиксированной комбинации или отдельных компонентов нет. В доклинических исследованиях, воздействия телмисартана или амлодипина на мужскую и женскую фертильность не наблюдалось.

#### ***Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами***

Исследований влияния на способность управлять автомобилем и механизмами не проводилось. Однако пациентов необходимо проинформировать о том, что у них в период лечения могут возникнуть нежелательные эффекты, такие как обморок, сонливость, головокружение или вертиго. Если у пациентов появляются подобные побочные эффекты, им следует избегать выполнения потенциально опасных действий, например, управления автомобилем или механизмами.

#### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами***

Взаимодействия между двумя компонентами данной комбинации с фиксированными дозами в ходе клинических исследований не наблюдалось.

#### *Взаимодействие, характерное для комбинации*

Исследований взаимодействия ТВИНСТА с другими лекарственными средствами не проводилось.



*Необходимо учитывать при одновременном приеме:*

*Другие антигипертензивные лекарственные средства* могут усиливать гипотензивный эффект препарата ТВИНСТА при сопутствующем приеме.

*Лекарственные средства, которые могут снизить артериальное давление:* исходя из фармакологических свойств, можно предположить, что следующие лекарственные средства могут усиливать гипотензивное действие всех антигипертензивных лекарственных средств, включая ТВИНСТА: например, баклофен, амифостин. Более того, ортостатическая гипотензия может усиливаться при приеме алкоголя, барбитуратов, наркотических средств или антидепрессантов.

*Кортикостероиды (системного действия):* уменьшают антигипертензивное действие.

*Взаимодействие, связанное с телмисартаном:*

Телмисартан может увеличивать гипотензивный эффект других антигипертензивных средств. Другие виды взаимодействий, имеющие клиническую значимость, не выявлены.

Сочетанное применение телмисартана с дигоксином, варфарином, гидрохлортиазидом, глибенкламидом, ибупрофеном, парацетамолом, симвастатином и амлодипином не приводит к клинически значимому взаимодействию. Отмечено увеличение средней концентрации дигоксина в плазме крови в среднем на 20% (в одном случае на 39%). При одновременном назначении телмисартана и дигоксина целесообразно периодическое определение концентрации дигоксина в крови.

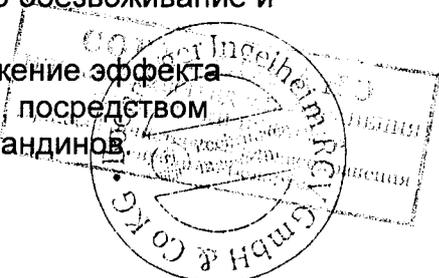
В одном исследовании при одновременном использовании телмисартана и рамиприла наблюдалось повышение  $AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$  рамиприла и рамиприлата в 2,5 раза. Клиническая значимость этого явления не установлена.

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) отмечалось обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и повышение его токсичности. Подобные случаи возможны и при одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, в т. ч. и телмисартана, с препаратами лития. Поэтому при одновременном применении препаратов лития и антагонистов рецепторов ангиотензина II рекомендуется контролировать уровень лития в сыворотке крови.

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП, может вызвать развитие острой почечной недостаточности у обезвоженных пациентов. Препараты, действующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в т. ч. телмисартан, могут обладать синергическим эффектом. У пациентов, принимающих НПВП и телмисартан, в начале комбинированной терапии должно быть компенсировано обезвоживание и проводиться контроль функции почек.

При комбинированной терапии с НПВП отмечалось снижение эффекта антигипертензивных средств, в частности телмисартана, посредством ингибирования сосудорасширяющего эффекта простагландинов.

*Взаимодействие, связанное с амлодипином:*



*Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме с*

*Грейпфрутом и грейпфрутовым соком*

Прием ТВИНСТА с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку может увеличиваться биодоступность препарата у некоторых пациентов, что приведет к повышению гипотензивного действия.

*Ингибиторами СYP3A4*

Исследование с участием пациентов пожилого возраста показало, что дилтиазем ингибирует метаболизм амлодипина, вероятно, посредством СYP3A4 (концентрация в плазме увеличивается приблизительно на 50%, и действие амлодипина усиливается).

Нельзя исключать вероятность того, что более активные ингибиторы СYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут повышать концентрацию амлодипина сильнее, чем дилтиазем.

*Индукторами СYP3A4 (противосудорожные средства (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, Nureliscum perforatum (зверобой продырявленный))*

Совместное применение может привести к снижению концентраций амлодипина в плазме крови. При лечении индуктором и после его отмены показан контроль клинического состояния с возможной корректировкой дозы амлодипина.

*Необходимо учитывать при одновременном приеме:*

*Симвастатин:*

Совместное многократное применение амлодипина и 80 мг симвастатина вызвало увеличение воздействия симвастатина почти на 77% по сравнению с применением симвастатина как монотерапии. В связи с этим доза симвастатина у пациентов, принимающих амлодипин, не должна превышать 40 мг в сутки.

При монотерапии амлодипин безопасно применялся вместе с тиазидными диуретиками, бета-блокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами продолжительного действия, сублингвальным нитроглицерином, нестероидными противовоспалительными препаратами, антибиотиками и пероральными гипогликемическими препаратами. При применении амлодипина и силденафила в комбинации каждый из них независимо от другого компонента оказывает свое собственное гипотензивное действие.

*Дополнительная информация:*

Одновременный прием 240 мл грейпфрутового сока и однократно перорально 10 мг амлодипина у 20 здоровых добровольцев не сопровождался существенным изменением фармакокинетики амлодипина.

Одновременный прием амлодипина и циметидина не оказывал существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Одновременный прием амлодипина и аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина не оказывал значительного влияния на фармакокинетику или фармакодинамику этих лекарственных средств.

**Форма выпуска**

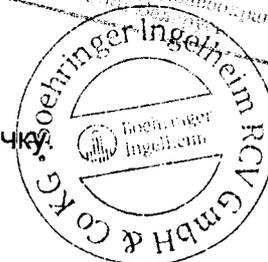
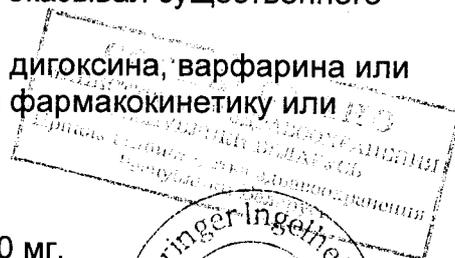
Таблетки телмисартан/амлодипин 80мг/5 мг и 80 мг/10 мг.

По 7 таблеток в алюминиевый блистер.

По 4 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.

**Условия хранения**

Общий список.



Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок годности**

3 года. Не применять после истечения срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель:**

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия.

**Агентство в РБ:**

г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402

Тел.: (+375 17) 283 16 33, факс: (+375 17) 283 16 40.

