

ТВИНСТА® (TWINSTA®)

AMLODIPINE, TELMISARTAN

зарегистрировано

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH (Германия)

произведено

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки овальные, двояковыпуклые, без оболочки, двухслойные, один слой от белого до почти белого цвета, другой слой серо-голубого цвета; на белой поверхности – логотип фирмы и гравировка "A1", другая сторона таблетки гладкая.

1 таб.

амлодипина безилат 6.935 мг,
 что соответствует содержанию амлодипина 5 мг
 телмисартан 40 мг

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*.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки овальные, двояковыпуклые, без оболочки, двухслойные, один слой от белого до почти белого цвета, другой слой серо-голубого цвета; на белой поверхности – логотип фирмы и гравировка "A2", другая сторона таблетки гладкая.

1 таб.

амлодипина безилат 13.870 мг,
 что соответствует содержанию амлодипина 10 мг
 телмисартан 40 мг

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*.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки овальные, двояковыпуклые, без оболочки, двухслойные, один слой от белого до почти белого цвета, другой слой серо-голубого цвета; на белой поверхности – логотип фирмы и гравировка "A3", другая сторона таблетки гладкая.

1 таб.

амлодипина безилат 6.935 мг,
 что соответствует содержанию амлодипина 5 мг
 телмисартан 80 мг

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*.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки овальные, двояковыпуклые, без оболочки, двухслойные, один слой от белого до почти белого цвета, другой слой серо-голубого цвета; на белой поверхности – логотип фирмы и гравировка "A4", другая сторона таблетки гладкая.

1 таб.

амлодипина безилат 13.870 мг,
 что соответствует содержанию амлодипина 10 мг
 телмисартан 80 мг

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*.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

* 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).

Номер и дата регистрации: ЛП-002012 от 25.02.13

Код АТХ: C09DB04

Клинико-фармакологическая группа:

Антигипертензивный препарат

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный антигипертензивный препарат, содержащий два активных компонента с взаимодополняющим действием, позволяющих контролировать АД у пациентов с артериальной (эссенциальной) гипертензией: антагонист рецепторов ангиотензина II (телмисартан) и блокатор медленных кальциевых каналов, производное дигидропиридина (амлодипин). Комбинация этих веществ обладает аддитивным антигипертензивным действием, снижая АД в большей степени, чем каждый компонент по отдельности. Препарат Твинста®, принимаемый 1 раз/сут, приводит к эффективному и устойчивому снижению АД в течение 24 ч.

Телмисартан

Телмисартан – специфический антагонист рецепторов ангиотензина II (тип AT₁), эффективный при приеме внутрь. Обладает высоким сродством к подтипу AT₁-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 AT₁-рецепторов ангиотензина II. Связывание носит длительный характер. Не обладает сродством к другим рецепторам, в т.ч. к AT₂-рецептору. Снижает концентрацию альдостерона в крови, не ингибирует ренин в плазме крови и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не ингибирует АПФ (кининазу 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 антигипертензивного действия отмечается в течение 3 ч после первого приема телмисартана. Действие препарата сохраняется в течение 24 ч и остается значимым до 48 ч. Выраженный антигипертензивный эффект обычно развивается через 4-8 недель регулярного применения.

У пациентов с артериальной гипертензией, телмисартан снижает систолическое и диастолическое АД, не оказывая влияния на ЧСС.

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

Амлодипин

Амлодипин – производное дигидропиридина, относится к классу блокаторов медленных кальциевых каналов. Ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Механизм антигипертензивного 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/сут обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч.

Ортостатическая артериальная гипотензия не характерна при применении амлодипина вследствие медленного начала действия препарата.

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

Амлодипин не приводит к каким-либо метаболическим неблагоприятным эффектам или изменению содержания липидов плазмы крови, 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

Скорость и степень всасывания препарата Твинста® эквивалентны биодоступности телмисартана и амлодипина при раздельном применении.

Телмисартан

Всасывание

При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность – 50%. При приеме одновременно с пищей снижение AUC колеблется от 6% (при применении в дозе 40 мг) до 19% (при применении в дозе 160 мг). Через 3 ч после приема внутрь концентрация в плазме крови выравнивается, независимо от приема пищи. C_{max} в плазме крови и, в меньшей степени, AUC увеличиваются непропорционально величине дозы.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови – 99.5%, в основном, с альбумином и альфа₁-гликопротеином. Среднее значение видимого V_d в равновесной концентрации 500 л. Данных о клинически существенном накоплении телмисартана не имеется.

Метаболизм

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

Выведение

$T_{1/2}$ составляет более 20 ч. Выводится в неизменном виде с калом, выведение с мочой – менее 2%. Общий плазменный клиренс высокий (900 мл/мин) по сравнению с печеночным кровотоком (около 1500 мл/мин).

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.

Фармакокинетика телмисартана у пациентов пожилого возраста не отличается от фармакокинетики у молодых пациентов.

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

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.

Амлодипин

Всасывание

После приема амлодипина внутрь в терапевтических дозах C_{max} в плазме крови достигается через 6-12 ч. Величина абсолютной биодоступности составляет от 64% до 80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение

V_d 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. Устойчивые концентрации в плазме крови достигаются после постоянного применения препарата в течение 7-8 дней.

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 ч. Амлодипин выводится с мочой как в неизменном виде (10%), так и в виде метаболитов (60%).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста отмечается тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$.

Фармакокинетика амлодипина у пациентов с нарушениями функции почек существенно не изменяется.

У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижался, что приводило к увеличению значения AUC примерно на 40-60%.

ПОКАЗАНИЯ

Для лечения артериальной гипертензии:

- у пациентов, АД которых недостаточно контролируется телмисартаном или амлодипином, применяемых в качестве монотерапии;
- у пациентов, которым показана комбинированная терапия;
- у пациентов, получающих телмисартан и амлодипин в виде отдельных таблеток, в качестве замены данной терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Твинста® принимают внутрь 1 раз/сут, вне зависимости от приема пищи.

Препарат Твинста® можно назначать пациентам, получающим те же дозы телмисартана и амлодипина в виде отдельных таблеток, для удобства терапии и увеличения приверженности к лечению.

Препарат Твинста® можно назначать пациентам, у которых применение амлодипина или телмисартана в качестве монотерапии не приводит к адекватному контролю АД. Пациентов, принимающих амлодипин в дозе 10 мг, у которых отмечаются побочные реакции, ограничивающие применение препарата (например, периферические отеки), можно перевести на применение препарата Твинста® в дозе 40 мг/5 мг 1 раз/сут, что позволит уменьшить дозу амлодипина, но не снизит общий ожидаемый гипотензивный эффект.

Лечение артериальной гипертензии у пациента можно начинать с применения препарата Твинста® в том случае, когда предполагается, что достижение контроля АД с помощью какого-либо одного препарата маловероятно.

Рекомендуемая начальная доза препарата Твинста® – 40 мг/5 мг 1 раз/сут. Пациенты, которым необходимо более значительное снижение АД, начальная доза препарата Твинста® может составлять 80 мг/5 мг 1 раз/сут.

Если, по крайней мере, через 2 недели лечения потребуется дополнительное снижение АД, дозу препарата можно постепенно увеличить до максимальной – 80 мг/10 мг 1 раз/сут.

Препарат Твинста® можно применять вместе с другими гипотензивными препаратами.

У пациентов с нарушениями функции почек, в т.ч. у пациентов, находящихся на гемодиализе, изменение дозы препарата не требуется. Амлодипин и телмисартан не удаляются из организма при проведении гемодиализа.

У пациентов с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени препарат Твинста® следует применять с осторожностью. Доза телмисартана не должна превышать 40 мг 1 раз/сут.

У пациентов пожилого возраста режим дозирования не требует изменений.

Особенности действия лекарственного препарата при первом приеме или при его отмене

После приема первой дозы телмисартана гипотензивное действие развивается постепенно в течение первых 3 ч, сохраняется в течение 24 ч и остается значимым до 48 ч.

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Внутри системно-органных классов частота возникновения побочных эффектов классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

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

Побочный эффект	Частота возникновения
<i>Инфекции и инвазии:</i>	
Инфекции мочевыводящих путей ¹ , инфекции верхних дыхательных путей ¹	Нечасто
Сепсис, в т.ч. с летальным исходом ¹ , цистит ³	Редко
<i>Психические нарушения:</i>	
Депрессия ³ , беспокойство ³ , бессонница ³	Редко
Лабильность настроения ² , спутанность сознания ²	Частота неизвестна
<i>Со стороны нервной системы:</i>	
Головокружение ³	Часто
Сонливость ³ , мигрень ³ , головная боль ³ , парестезии ³	Нечасто
Понижение чувствительности или резистентность к внешним факторам ³ , нарушение вкуса ³ , обморок ³ , тремор ³ , периферическая невропатия ³	Редко
Экстрапирамидные нарушения ²	Частота неизвестна
<i>Со стороны иммунной системы:</i>	
Анафилактическая реакция ¹	Редко
Повышенная чувствительность ^{1,2}	Редко ¹ , частота неизвестна ²
<i>Со стороны органа зрения:</i>	
Зрительные расстройства ¹	Редко
Снижение зрения ²	Частота неизвестна
<i>Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата:</i>	
Вертиго ³	Нечасто
Шум в ушах ²	Частота неизвестна
<i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i>	
Брадикардия ³ , ощущение сердцебиения ³ , выраженное снижение АД ³ , ортостатическая гипотензия ³	Нечасто
Тахикардия ¹	Редко
Инфаркт миокарда ² , аритмия ² , желудочковая тахикардия ² , фибрилляция предсердий ²	Частота неизвестна
<i>Со стороны дыхательной системы:</i>	
Кашель ³	Нечасто
Одышка ^{1,2}	Нечасто ¹ , частота неизвестна ²
Ринит ²	Частота неизвестна
<i>Со стороны пищеварительной системы:</i>	
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 , нарушения функции печени ¹	Редко

Гепатит ² , желтуха ² , изменение ритма дефекации ² , панкреатит ² , гастрит ² , повышение активности печеночных трансаминаз (главным образом отражающих холестаза) ²	Частота неизвестна
<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки:</i>	
Кожный зуд ³⁾	Нечасто
Экзема ³ , эритема ³ , сыпь ³ , лекарственная сыпь ¹ , токсическая сыпь ¹	Редко
Гипергидроз ^{1,2}	Нечасто ¹ , частота неизвестна ²
Ангioneвротический отек ^{1,2} , крапивница ^{1,2}	Редко ¹ , частота неизвестна ²
Алопеция ² , пурпура ² , изменение цвета кожи ² , многоформная эритема ² , эксфолиативный дерматит ² , синдром Стивенса-Джонсона ² , реакция фотосенсибилизации ² , васкулит ²	Частота неизвестна
<i>Со стороны костно-мышечной системы:</i>	
Артралгии ³ , спазмы мышц (судороги икроножных мышц) ³ , миалгии ³	Нечасто
Боль в нижних конечностях ³ , боль в сухожилиях (симптомы, напоминающие тендинит) ¹ , боль в спине ³	Редко
<i>Со стороны мочевыделительной системы:</i>	
Никтурия ³	Редко
Нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность ¹ , нарушения мочеиспускания ² , учащенное мочеиспускание ²	Частота неизвестна
<i>Со стороны репродуктивной системы и молочной железы:</i>	
Эректильная дисфункция ³⁾	Нечасто
<i>Общие нарушения:</i>	
Периферические отеки ³	Часто
Астения (слабость) ³ , боль в грудной клетке ³ , повышенная утомляемость ³ , отеки ³ , ощущение прилива крови к лицу ³	Нечасто
Недомогание ³ , гриппоподобный синдром ¹ , гипертрофия слизистой оболочки десен ³ , сухость слизистой оболочки полости рта ³	Редко
Боль ² , увеличение массы тела ² , уменьшение массы тела ² , гинекомастия ²	Частота неизвестна
<i>Со стороны лабораторных показателей:</i>	
Гиперкалиемия ¹ , анемия ¹ , повышение концентрации креатинина в крови ¹	Нечасто
Повышение концентрации мочевой кислоты в крови ³ , повышение активности КФК ¹ , снижение гемоглобина ¹ , гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом) ¹ , эозинофилия ¹	Редко
Тромбоцитопения ^{1,2}	Редко ¹ , частота неизвестна ²
Лейкопения ² , гипергликемия ²	Частота неизвестна

¹ ожидающиеся на основании опыта применения телмисартана

² ожидающиеся на основании опыта применения амлодипина

³ ожидающиеся при одновременном применении телмисартана и амлодипина

Дополнительная информация в отношении отдельных компонентов

Побочные эффекты, о которых ранее сообщалось 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 реже у пациентов, которые получали комбинацию телмисартана и амлодипина, чем у пациентов, получавших только амлодипин.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- обструктивные заболевания желчевыводящих путей;
- тяжелая артериальная гипотензия;
- обструкция выходящего тракта левого желудочка (в т.ч. высокая степень аортального стеноза);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после перенесенного острого инфаркта миокарда;

- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- 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;
- беременность;
- период кормления грудью;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к активным компонентам или вспомогательным веществам;
- повышенная чувствительность к другим производным дигидропиридина.

С осторожностью следует назначать препарат при нарушении функции печени, реноваскулярной артериальной гипертензии, первичном альдостеронизме, стенозе аортального и митрального клапанов, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, сердечной недостаточности, сахарном диабете, нестабильной стенокардии, остром инфаркте миокарда, нарушении функции почек, состоянии после трансплантации почки, сниженном ОЦК и/или гипонатриемии, гиперкалиемии, других состояниях, характеризующихся активацией РААС.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Специальных исследований по применению препарата Твинста® при беременности и в период лактации не проводилось. Влияния, связанные с отдельными компонентами препарата, описаны ниже.

Беременность

Телмисартан

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II противопоказано при беременности. При наступлении беременности применение препарата следует немедленно прекратить. При необходимости следует назначить альтернативную терапию.

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

Известно, что применение антагонистов рецепторов ангиотензина II во II и III триместрах беременности оказывает фетотоксическое действие (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оксификации черепа плода), а также наблюдается неонатальная токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия и гиперкалиемия).

У пациенток, планирующих беременность, следует заменить антагонисты рецепторов ангиотензина II на другие антигипертензивные препараты, которые имеют установленный профиль безопасности при применении у беременных женщин (если только продолжение лечения антагонистами рецепторов ангиотензина II не считается необходимым). Если антагонисты рецепторов ангиотензина II применяются при беременности, то, начиная со II триместра беременности, рекомендуется проводить УЗИ почек и костей черепа плода. Новорожденных, матери которых получали антагонисты рецепторов ангиотензина II, следует тщательно наблюдать в отношении развития артериальной гипотензии.

Амлодипин

Имеющиеся ограниченные данные в отношении воздействия амлодипина или других блокаторов кальциевых каналов, не указывают на наличие отрицательного влияния 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 *экспериментальных 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 препарата на фертильность человека не проводилось.

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 ингибитора АПФ или алискирена, прямого ингибитора ренина, к антагонистам рецепторов ангиотензина 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.

В случаях зависимости сосудистого тонуса и функции почек преимущественно от активности РААС (например, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, в т.ч. 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.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки, принимающих лекарственные препараты, влияющие на РААС, существует повышенный риск развития выраженной артериальной гипотензии и почечной недостаточности.

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

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

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 существенных различий в частоте ухудшения сердечной недостаточности по сравнению с плацебо).

У пациентов с сахарным диабетом ИБС может протекать бессимптомно, вследствие чего может быть недоадекватно диагностированной. Пациентам с сахарным диабетом необходимо пройти соответствующее обследование для диагностики и лечения ИБС (например, пробу с физической нагрузкой) перед началом лечения препаратом Твинста®. У пациентов с сахарным диабетом с сопутствующей ИБС вероятность фатального инфаркта миокарда и внезапной сердечно-сосудистой смерти может быть увеличена при лечении такими антигипертензивными средствами как антагонисты рецепторов ангиотензина II и ингибиторы АПФ.

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

Ограничение потребления поваренной соли, интенсивная терапия диуретиками, диарея или рвота может привести к снижению ОЦК и/или гипонатриемии, вследствие чего возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии, особенно после приема первой дозы препарата. Перед применением препарата Твинста® такие состояния требуют коррекции.

Опыт 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.

Рекомендации в отношении дозирования препарата у пациентов с нарушениями функции печени не разработаны, поэтому следует соблюдать осторожность.

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению 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 следует соблюдать осторожность или избегать выполнения таких потенциально опасных действий, как вождение автотранспорта или управление механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

Симптомы передозировки телмисартана: тахикардия, возможно брадикардия, головокружение, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, острая почечная недостаточность.

Симптомы передозировки амлодипина: чрезмерное 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: проведение симптоматической и поддерживающей терапии, контроль состояния пациента. Могут применяться такие методы лечения как индукция рвоты, промывание желудка, применение активированного угля. В случае выраженного снижения АД пациента следует перевести в горизонтальное положение с низким изголовьем; рекомендовано введение плазмозамещающих растворов. С целью противодействия блокаде кальциевых каналов показано в/в введение глюконата кальция. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

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

Специальных исследований лекарственного взаимодействия препарата Твинста® с другими препаратами не проводилось.

Комбинация активных компонентов

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

Можно ожидать, что некоторые препараты (например, баклофен и амифостин), благодаря своим фармакологическим свойствам, будут усиливать гипотензивное действие всех антигипертензивных средств, включая препарат Твинста®. Кроме того, ортостатическая гипотензия может усиливаться этанолом, барбитуратами, наркотическими средствами или антидепрессантами.

При одновременном применении с кортикостероидами (для системного применения) возможно снижение гипотензивного действия.

Основываясь на опыте применения других препаратов, 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 применение подобных комбинаций требует соблюдения осторожности и контроля содержания калия в крови.

Телмисартан

При одновременном применении с другими антигипертензивными препаратами возможно усиление гипотензивного эффекта. В одном исследовании при комбинированном применении телмисартана и рамиприла наблюдалось увеличение AUC_{0-24} и C_{max} рамиприла и рамиприлата в 2.5 раза. Клиническая значимость этого взаимодействия не установлена.

Двойная блокада РААС (например, одновременное применение ингибитора АПФ или алискирена, прямого ингибитора ренина с антагонистами рецепторов ангиотензина II) не рекомендуется из-за возможного нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность).

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

НПВС, включая ацетилсалициловую кислоту (в дозах, применяемых в качестве противовоспалительного средства), ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС могут вызывать развитие острой почечной недостаточности у пациентов со сниженным ОЦК. Препараты, влияющие на активность РААС, в т.ч. телмисартан, могут обладать синергическим эффектом. У пациентов, получающих НПВС и телмисартан, в начале лечения следует компенсировать ОЦК и провести исследование функции почек.

При одновременном применении НПВС и антигипертензивных препаратов, подобных телмисартану, сообщалось об уменьшении антигипертензивного эффекта посредством ингибирования сосудорасширяющего эффекта простагландинов.

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 применении телмисартана и дигоксина целесообразно проводить периодическое определение концентрации дигоксина в крови.

Амлодипин

Одновременное применение препарата Твинста® с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, т.к. у некоторых пациентов в результате повышения биодоступности амлодипина может усиливаться его антигипертензивное действие.

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

Одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A4 (противосудорожные препараты (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)) может привести к снижению концентраций амлодипина в плазме крови. Показано регулярное медицинское наблюдение. Во время применения индукторов CYP3A4, а также после их отмены рекомендуется (по возможности) изменение дозы амлодипина.

Одновременное применение симвастатина в дозе 80 мг с амлодипином, вне зависимости от дозы, способствует увеличению экспозиции симвастатина до 77% по сравнению с монотерапией симвастатином. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг/сут.

При одновременном применении амлодипин может повышать системную экспозицию циклоспорина или тасонермина. В таких случаях рекомендуется регулярный контроль концентрации циклоспорина или тасонермина в крови и коррекция дозы при необходимости.

Установлена безопасность одновременного применения амлодипина с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином (применяемым сублингвально), НПВС, антибиотиками и гипогликемическими препаратами 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.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в оригинальной упаковке, в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года. Препарат нельзя применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО

125171 Москва

Ленинградское шоссе 16А, стр. 3

Тел.: (495) 544-50-44

Факс: (495) 544-56-20