ЛП-№(000345)-(РГ-RU) от 14.01.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТВИНСТА, 5 мг + 40 мг, таблетки

ТВИНСТА, 10 мг + 40 мг, таблетки

ТВИНСТА, 5 мг + 80 мг, таблетки

ТВИНСТА, 10 мг + 80 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин + телмисартан.

ТВИНСТА, 5 мг + 40 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит амлодипина безилата 6,935 мг (эквивалентно 5,000 мг) и 40,000 мг телмисартана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 168,64 мг сорбитола (см. раздел 4.4).

ТВИНСТА, 10 мг + 40 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит амлодипина безилата 13,870 мг (эквивалентно 10,000 мг) и 40,000 мг телмисартана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 168,64 мг сорбитола (см. раздел 4.4).

ТВИНСТА, 5 мг + 80 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит амлодипина безилата 6,935 мг (эквивалентно 5,000 мг) и 80,000 мг телмисартана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 337,28 мг сорбитола (см. раздел 4.4).

ТВИНСТА, 10 мг + 80 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит амлодипина безилата 13,870 мг (эквивалентно 10,000 мг) и 40,000 мг телмисартана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 337,28 мг сорбитола (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

ТВИНСТА, 5 мг + 40 мг, таблетки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

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 «А1», другая сторона таблетки гладкая.

ТВИНСТА, 10 мг + 40 мг, таблетки

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 «А2», другая сторона таблетки гладкая.

ТВИНСТА, 5 мг + 80 мг, таблетки

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 «А3», другая сторона таблетки гладкая.

ТВИНСТА, 10 мг + 80 мг, таблетки

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 «А4», другая сторона таблетки гладкая.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ТВИНСТА показан взрослым (в возрасте от 18 лет) для лечения:

- Артериальной гипертензии у пациентов, АД (артериальное давление) которых недостаточно контролируется телмисартаном или амлодипином в монотерапии.
- Артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия.
- Артериальной гипертензии у пациентов, получающих телмисартан и амлодипин в виде отдельных таблеток в качестве замены данной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

- Препарат ТВИНСТА может назначаться пациентам, получающим те же дозы телмисартана и амлодипина в виде отдельных таблеток, для удобства терапии и повышения приверженности лечению.
- Препарат 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 нежелательные реакции, ограничивающие прием препарата, например,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

периферические отеки, могут перейти на прием препарата ТВИНСТА в дозе 5 мг + 40 мг 1 раз в сутки, 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 - 5 мг + 40 мг 1 раз в сутки. Пациенты, которым необходимо более значительное снижение артериального давления, могут начинать прием препарата ТВИНСТА в дозе 5 мг + 80 мг 1 раз в сутки.

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

Препарат ТВИНСТА может применяться вместе с другими гипотензивными препаратами.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Пациенты пожилого возраста

Режим дозирования не требует коррекции. Пожилым пациентам рекомендуется стандартная схема приема амлодипина, но увеличение дозировки должно проходить с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек, в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе, изменений режима дозирования препарата не требуется. Телмисартан не выводится из крови путем гемофильтрации и при проведении гемодиализа. Амлодипин не поддается гемодиализу.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести препарат ТВИНСТА должен применяться с осторожностью. Доза телмисартана не должна превышать 40 мг 1 раз в сутки.

Дети

Данные по эффективности и безопасности комбинации амлодипин/телмисартан у детей и подростков младше 18 лет отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Способ применения

Препарат ТВИНСТА предназначен для приема внутрь 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая жидкостью.

Ввиду гигроскопичности таблеток их следует извлекать из блистера непосредственно перед приемом.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к телмисартану или амлодипину, производным дигидропиридина или любому из вспомогательных веществ препарата;
- Беременность;
- Период грудного вскармливания;
- Обструктивные заболевания желчевыводящих путей;
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.);
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая аортальный стеноз тяжелой степени);
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после перенесенного острого инфаркта миокарда;
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью);
- Шок (включая кардиогенный шок);
- Одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2);
- Непереносимость фруктозы (из-за наличия в составе препарата сорбитола);
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение препарата требует тщательного врачебного наблюдения при наличии следующих состояний/заболеваний/факторов риска: хроническая сердечная недостаточность неишемической этиологии (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); ишемическая болезнь сердца с тяжелым обструктивным поражением коронарных артерий; острый инфаркт миокарда (и период в течение 1 месяца после него); нестабильная стенокардия; аортальный стеноз, митральный стеноз; синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия); одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерий единственной почки; почечная или печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести; состояние после трансплантации почки (в связи с отсутствием опыта применения); снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) вследствие предшествующей диуретической

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

терапии, ограничения приема поваренной соли, диареи или рвоты; гипонатриемия, гиперкалиемия.

Беременность

Применение блокаторов рецепторов ангиотензина II не следует начинать во время беременности. За исключением тех случаев, когда продолжение лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II считается необходимым, у пациентов, планирующих беременность, эти лекарственные препараты должны быть заменены на альтернативные антигипертензивные лекарственные препараты, которые имеют изученный профиль безопасности для использования во время беременности. Когда диагностируется беременность, лечение блокаторами рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить, и, при необходимости, начать альтернативное лечение.

Печеночная недостаточность

Телмисартан выводится преимущественно с желчью. Ожидается, что у пациентов с обструкцией желчевыводящих путей или печеночной недостаточностью клиренс лекарственного препарата снижается. Период полувыведения амлодипина продлен, и значения AUC выше у пациентов с нарушением функции печени. Рекомендации по дозировке не установлены. В связи с этим следует начинать прием амлодипина с наименьшей дозировки, поэтому следует соблюдать осторожность как в начале лечения, так и при увеличении дозы.

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.

Нарушения функции почек и состояния после трансплантации почки

Опыт применения препарата ТВИНСТА у пациентов, которым была недавно проведена трансплантация почки, отсутствует. Телмисартан не выводится путем гемофильтрации и диализа. Амлодипин не выводится при диализе. Пациентам с нарушениями функции почек рекомендуется периодический контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови.

Гиперкалиемия

Во время лечения препаратами, которые оказывают влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, может возникнуть гиперкалиемия, особенно при нарушении функции почек и/или сердечной недостаточности. Рекомендуется контроль уровня калия в сыворотке крови у пациентов, подверженных риску.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

На основании опыта применения лекарственных препаратов, которые оказывают влияние на ренин-ангиотензиновую систему, одновременное применение телмисартана с калийсберегающими диуретиками, пищевыми добавками и заменителями соли, содержащими калий, или другими лекарственными препаратами, которые могут повышать уровень калия (гепарин и др.), может привести к повышению уровня сывороточного калия в крови, поэтому их следует применять с осторожностью.

Пациенты с обезвоживанием и/или гипонатриемией

Симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после первого приема препарата ТВИНСТА, может возникать у пациентов с обезвоживанием и/или гипонатриемией вследствие, например, интенсивной терапии диуретиками, ограничения приема поваренной соли, диареи или рвоты. Такие состояния следует корректировать до начала терапии препаратом ТВИНСТА.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные, что одновременное применение иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск развития гипотонии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного применения иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендована.

Если лечение с двойной блокадой РААС считается необходимым, его следует проводить только под наблюдением специалиста и при условии тщательного контроля функции почек, концентрации электролитов и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны применяться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Сахарный диабет

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

Стеноз аортального и митрального клапанов, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

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

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.

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. В связи с этим, лечение пациентов с сердечной недостаточностью требует осторожности. Блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, так как они могут увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

Пациенты с сахарным диабетом, получающие инсулин или другие сахароснижающие лекарственные препараты

У данных пациентов при лечении телмисартаном может возникнуть гипогликемия. Поэтому у таких пациентов следует рассмотреть возможность проведения надлежащего мониторинга концентрации глюкозы в крови; может потребоваться коррекция дозы инсулина или сахароснижающих лекарственных препаратов, если это необходимо.

Сорбитол

Каждая таблетка препарата ТВИНСТА 5 мг + 40 мг и 10 мг + 40 мг содержит 168,64 мг сорбитола.

Каждая таблетка препарата ТВИНСТА 5 мг + 80 мг и 10 мг + 80 мг содержит 337,28 мг сорбитола.

Ишемическая болезнь сердца

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Чрезмерное снижение артериального давления у пациентов с ишемическим сердечно-сосудистым заболеванием может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульту.

Этнические различия

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействий между амлодипином и телмисартаном в клинических исследованиях не выявлено.

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

КОМБИНАЦИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Другие гипотензивные средства

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

Препараты, способные снижать артериальное давление

Можно ожидать, что некоторые препараты, например, баклофен, амифостин, нейролептики и антидепрессанты благодаря своим фармакологическим свойствам, будут усиливать гипотензивное действие всех гипотензивных средств, включая препарат ТВИНСТА. Кроме того, ортостатическая артериальная гипотензия может усиливаться этанолом.

Кортикостероиды (системное применение)

Возможно снижение гипотензивного действия.

ТЕЛМИСАРТАН

Калийсберегающие диуретики или препараты калия

Блокаторы рецепторов ангиотензина II, такие как телмисартан, снижают потерю калия, вызванную применением диуретиков. Применение калийсберегающих диуретиков, например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида, препаратов калия или калийсодержащей соли может привести к значительному увеличению концентрации калия в сыворотке крови. Если сопутствующее применение показано в связи с документированной гипокалиемией, эти лекарственные препараты следует применять с осторожностью и с частым контролем сывороточного содержания калия.

Препараты лития

Отмечалось обратимое увеличение концентрации лития в крови, сопровождающееся токсическими явлениями, при приеме ингибиторов АПФ. В редких случаях подобные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

изменения зарегистрированы при назначении блокаторов рецептора ангиотензина II, в частности, телмисартана. При одновременном назначении препаратов лития и блокаторов рецептора ангиотензина II рекомендуется проводить определение содержания лития в крови.

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 (блокатор рецепторов ангиотензина II) не рекомендуется из-за возможного нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту (в дозах, применяемых в качестве противовоспалительного средства), ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП, могут снизить выраженность гипотензивного эффекта блокаторов рецепторов ангиотензина II. У некоторых пациентов с почечной недостаточностью (например, пациенты с обезвоживанием или пожилые пациенты с почечной недостаточностью) совместное применение блокаторов рецепторов ангиотензина II и лекарственных препаратов, которые подавляют активность ЦОГ, может привести к дополнительному ухудшению функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности; эти эффекты, как правило, обратимы. Поэтому данную комбинацию следует применять с осторожностью, особенно у пожилых людей. Пациенты должны быть адекватно гидратированы, при этом следует проводить мониторинг функции почек в начале совместного применения данных лекарственных препаратов.

Дигоксин

При совместном применении телмисартана с дигоксином наблюдалось увеличение медианы максимальной концентрации дигоксина в плазме крови (49%) и остаточной концентрации дигоксина (20%). При инициировании, коррекции доз и отмене телмисартана следует контролировать концентрации дигоксина в плазме крови, чтобы поддерживать их в терапевтическом диапазоне.

<u>АМЛОДИПИН</u>

Ингибиторы изофермента CYP3A4

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Амлодипин следует применять с осторожностью совместно с ингибиторами изофермента CYP3A4. Однако никаких нежелательных эффектов, связанных с таким взаимодействием, отмечено не было.

Совместное применение с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторами протеазы, азольными противогрибковыми препаратами, макролидами, такими как эритромицин или кларитромицин, верапамилом или дилтиаземом) может приводить к значительному увеличению воздействия амлодипина, что приводит к увеличению риска гипотонии. Клинический эффект данных взаимодействий может быть более выраженным у пожилых пациентов. Таким образом, может потребоваться мониторинг и коррекция дозы.

Индукторы изофермента CYP3A4

При совместном применении известных индукторов CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме может варьировать. Таким образом, необходимо контролировать артериальное давление и регулировать дозу во время и после сопутствующего лечения, особенно с сильными индукторами CYP3A4 (например, рифампицин, препараты зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum)).

Дантролен (инфузии)

У животных наблюдается летальная фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистый коллапс в связи с гиперкалиемией после введения верапамила и внутривенного ведения дантролена. Из-за риска гиперкалиемии, рекомендуется избегать совместного назначения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у пациентов, предрасположенных к злокачественной гипертермии, и при лечении злокачественной гипертермии.

Грейпфрут и грейпфрутовый сок

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

Амиодарон и хинидин

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК (блокаторы «медленных» кальциевых каналов) могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT.

Такролимус

Существует риск повышения концентраций такролимуса при его совместном применении с амлодипином, но фармакокинетический механизм этого взаимодействия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

до конца не изучен. Во избежание токсичности такролимуса применение амлодипина у пациентов, получающих такролимус, требует мониторинга концентраций такролимуса и коррекции дозы такролимуса, когда это необходимо.

Циклоспорин

Не проводились исследования лекарственных взаимодействий циклоспорина и амлодипина у здоровых добровольцев или в других популяциях, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почек, у которых наблюдалось вариабельное увеличение остаточной концентрации циклоспорина (в среднем 0 – 40%). Необходимо рассмотреть вопрос о контроле концентраций циклоспорина у пациентов, перенесших трансплантацию почек, получающих амлодипин, а также сократить дозы циклоспорина, если это необходимо.

Ингибиторы механистической мишени рапамицина (mTOR)

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус представляют собой субстраты изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.

Симвастатин

Совместное применение 10 мг 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.

Препараты кальция

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.

Препараты лития

При совместном применении БМКК с препаратами лития (для амлодипина данные отсутствуют), возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Другие препараты

Установлена безопасность совместного применения амлодипина с дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, антацидными лекарственными препаратами (гидроксид алюминия, гидроксид магния, симетикон), циметидином, антибиотиками и пероральными гипогликемическими лекарственными препаратами.

При одновременном применении амлодипина и силденафила показано, что каждый препарат оказывал независимое гипотензивное действие.

В клинических исследованиях взаимодействия амлодипин не влиял на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина и варфарина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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

Беременность

ТЕЛМИСАРТАН

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

За исключением тех случаев, когда продолжение терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативные гипотензивные препараты, которые имеют подтвержденный профиль безопасности применения во время беременности.

Доклинические исследования с применением телмисартана не указывают на тератогенный эффект, однако была выявлена фетотоксичность.

Применение блокаторов рецепторов ангиотензина II во втором и третьем триместре беременности противопоказано. 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).

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.

Специальных исследований о выделении телмисартана 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 грудного вскармливания или об отмене терапии должно приниматься с учетом ее значимости для матери.

АМЛОДИПИН

Безопасность применения амлодипина во время беременности не установлена.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

В исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность в высоких дозах.

Лактация

Амлодипин экскретируется в грудное молоко. Доля дозы, полученной младенцем, оценивалась в диапазоне от 3 до 7%, с максимумом 15%. Влияние амлодипина на детей, находящихся на грудном вскармливании, неизвестно.

Препарат ТВИНСТА противопоказан во время периода грудного вскармливания, в связи с тем, что неизвестно, выделяется ли телмисартан в грудное молоко.

Фертильность

Исследования по влиянию препарата на фертильность человека при применении комбинированного препарата с фиксированными дозами или отдельных компонентов не проводились.

Отдельные исследования репродуктивной токсичности комбинации телмисартана и амлодипина не проводились.

В доклинических исследованиях не наблюдалось влияние телмисартана на фертильность самцов и самок животных.

У некоторых пациентов, получавших лечение блокаторами кальциевых каналов, были зарегистрированы обратимые изменения биохимических показателей в головке сперматозоидов.

Клинические данные в отношении потенциального влияния амлодипина на фертильность являются недостаточными. В одном исследовании на крысах были выявлены нежелательные явления в отношении фертильности самцов.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Однако при управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует принимать во внимание, что во время применения гипотензивной терапии могут отмечаться такие нежелательные реакции, как обморок, сонливость или головокружение. При возникновении у пациентов этих нежелательных реакций следует избегать выполнения таких потенциально опасных действий, как вождение автотранспорта или управление механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Периферические отеки, дозозависимая нежелательная реакция на амлодипин, наблюдались у пациентов, которые получали комбинацию телмисартана и амлодипина, реже, чем у пациентов, получавших только амлодипин.

Нежелательные реакции, 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. Поэтому в дополнение к зарегистрированным нежелательные реакциям во время применения препарата ТВИНСТА все нежелательные реакции, отмеченные у пациентов, получавших монотерапию телмисартаном или амлодипином, были перечислены.

Табличное резюме нежелательных реакций

В приведенной ниже таблице показаны следующие нежелательные реакции, полученные при применении комбинации телмисартан/амлодипин или при использовании монокомпонентов (телмисартана или амлодипина) в клинических исследованиях или на основании опыта постмаркетингового применения, классифицированные по системно-органным классам MedDRA и предпочтительным терминам MedDRA.

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

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**ТВИНСТА**	**Телмисартан**	**Амлодипин**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции мочевыводящих путей	-	Нечасто	-
	Инфекции верхних дыхательных путей	-	Нечасто	-
	Цистит	Редко	Нечасто	-
	Сепсис, в том числе с летальным исходом	-	Редко	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	-	Нечасто	-
	Тромбоцитопения	-	Редко	Очень редко
	Эозинофилия	-	Редко	-
	Лейкопения	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствитель-ность	-	Редко	Очень редко
	Анафилактическая реакция	-	Редко	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Нарушения метаболизма и питания	Гиперкалиемия	-	Нечасто	-
	Гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом)	-	Редко	-
	Гипонатриемия	-	Редко	-
	Гипергликемия	-	-	Очень редко
Психические нарушения	Депрессия	Редко	Нечасто	Нечасто
	Беспокойство	Редко	Редко	Нечасто
	Бессонница	Редко	Нечасто	Нечасто
	Изменения настроения	-	-	Нечасто
	Спутанность сознания	-	-	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость	Нечасто	-	Часто
	Головокружение	Часто	-	Часто
	Головная боль	Нечасто	-	Часто
	Обморок	Редко	Нечасто	Нечасто
	Мигрень	Нечасто	-	-
	Парестезии	Нечасто	-	Нечасто
	Гипестезия	Редко	-	Нечасто
	Дисгевзия	Редко	-	Нечасто
	Тремор	Редко	-	Нечасто
	Периферическая нейропатия	Редко	-	Очень редко
	Гипертония	-	-	Очень редко
	Экстрапирамидный синдром	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	-	Редко	Часто
	Диплопия	-	-	Часто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Нечасто	Нечасто	-
	Шум в ушах	-	-	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто	-	Часто
	Брадикардия	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Тахикардия	-	Редко	-
	Инфаркт миокарда	-	-	Очень редко
	Аритмия	-	-	Нечасто
	Желудочковая тахикардия	-	-	Нечасто
	Фибрилляция предсердий	-	-	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Нарушения со стороны сосудов	Гипотензия	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Ортостатическая гипотензия	Нечасто	Нечасто	-
	«Приливы»	Нечасто	-	Часто
	Васкулит	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	-	Нечасто	Часто
	Кашель	Нечасто	-	Нечасто
	Ринит	-	-	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	Нечасто	Нечасто	Часто
	Диарея	Нечасто	Нечасто	Часто
	Тошнота	Нечасто	-	Часто
	Диспепсия	Редко	Нечасто	Часто
	Рвота	Редко	Нечасто	Нечасто
	Метеоризм	-	Нечасто	-
	Изменение ритма опорожнения кишечника	-	-	Часто
	Констипация	-	-	Часто
	Сухость в полости рта	Редко	Редко	Нечасто
	Гипертрофия десен	Редко	-	Очень редко
	Дискомфорт в желудке	-	Редко	-
	Панкреатит	-	-	Очень редко
	Гастрит	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нарушение функции печени/ патология печени	-	Редко	-
	Гепатит	-	-	Очень редко
	Желтуха	-	-	Очень редко
	Повышение активности «печеночных» трансаминаз (главным образом отражающих холестаз)	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Гипергидроз	-	Нечасто	Нечасто
	Алопеция	-	-	Нечасто
	Пурпура	-	-	Нечасто
	Изменение цвета кожи	-	-	Нечасто
	Крапивница	-	Редко	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

	Сыпь	Редко	Нечасто	Нечасто
	Экзема	Редко	Редко	-
	Эритема	Редко	Редко	-
	Ангионевротический отек (в том числе с летальным исходом)	-	Редко	Очень редко
	Лекарственная сыпь	-	Редко	-
	Токсическая сыпь	-	Редко	-
	Мультиформная эритема	-	-	Очень редко
	Эксфолиативный дерматит	-	-	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	-	Очень редко
	Реакция фотосенсибилизации	-	-	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Припухлость суставов	-	-	Часто
	Артралгия	Нечасто	Редко	Нечасто
	Спазмы мышц (судороги икроножных мышц)	Нечасто	Нечасто	Часто
	Миалгия	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Боль в спине	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Боль в нижних конечностях (ногах)	Редко	Редко	-
	Боль в сухожилиях (тендинитоподобные симптомы)	-	Редко	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность	-	Нечасто	-
	Никтурия	Редко	-	Нечасто
	Нарушения мочеиспускания	-	-	Нечасто
	Учащенное мочеиспускание	-	-	Нечасто
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто	-	Нечасто
	Гинекомастия	-	-	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Общие нарушения и реакции в месте введения	Отеки	Нечасто	-	Очень часто
	Периферические отеки	Часто	-	-
	Астения	Нечасто	Нечасто	Часто
	Усталость	Нечасто	-	Часто
	Боль в грудной клетке	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Боль	-	-	Нечасто
	Недомогание	Редко	-	Нечасто
	Гриппоподобный синдром	-	Редко	-
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации печеночных ферментов	Нечасто	Редко	-
	Повышение концентрации креатинина в крови	-	Нечасто	-
	Повышение веса	-	-	Нечасто
	Снижение веса	-	-	Нечасто
	Повышение концентрации мочевой кислоты в крови	Редко	Редко	-
	Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в крови	-	Редко	-
	Снижение гемоглобина	-	Редко	-

Никаких дополнительных нежелательных реакций в клинических исследованиях комбинации телмисартана и амлодипина по сравнению с нежелательных реакциями монокомпонентов не выявлено.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

http://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

http://www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Случаи передозировки не выявлены.

Симптомы

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).

Редко сообщалось о некардиогенном отеке легких в результате передозировки амлодипина, который может проявляться отсроченным началом (через 24-48 часов после приема внутрь) и требует искусственной вентиляции легких. Ранние реанимационные мероприятия (включая перегрузку жидкостью) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут быть провоцирующими факторами.

Лечение

При развитии симптоматической артериальной гипотензии необходимо начать поддерживающее лечение.

С целью купирования блокады кальциевых каналов возможно внутривенное струйное введение глюконата кальция.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

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.

У здоровых добровольцев было показано, что применение активированного угля в сроки до 2 часов после приема 10 мг амлодипина снижает скорость всасывания амлодипина.

Телмисартан не выводится из крови путем гемофильтрации и диализа. Амлодипин не поддается диализу.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации со средствами; антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с блокаторами кальциевых каналов

Код АТХ: C09DB04

Механизм действия

ТВИНСТА представляет собой комбинированный препарат, содержащий два гипотензивных вещества со взаимодополняющим действием, позволяющие контролировать артериальное давление у пациентов с артериальной (эссенциальной) гипертензией: АРА II, телмисартан и 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 сутки, приводит к эффективному и устойчивому снижению артериального давления в течение 24 часов.

ТЕЛМИСАРТАН

Фармакодинамические эффекты

Телмисартан – специфический АРА II (подтип AT_1), эффективный при приеме внутрь. Обладает высоким сродством к подтипу AT_1 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 AT_1 рецепторов ангиотензина II. Связь носит длительный характер. Не обладает сродством к другим рецепторам, в том числе к AT_2 рецептору. Снижает концентрацию альдостерона в крови, не ингибирует ренин в плазме крови и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

(кининаза II - фермент, который также разрушает брадикинин). Поэтому усиление вызываемых брадикинином нежелательных 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».

Частота развития сухого кашля была значительно ниже у пациентов, получавших телмисартан, в сравнении с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Клиническая эффективность и безопасность

В ходе двух крупных рандомизированных контролируемых исследований ONTARGET (Глобальное исследование конечных точек при применении телмисартана в монотерапии и в сочетании с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in diabetes – исследование нефропатии при диабете, проводимое департаментом США по делам ветеранов) изучалось применение комбинации ингибитора АПФ в сочетании с блокатором рецепторов ангиотензина II. Исследование ONTARGET представляло собой исследование, проведенное у пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания или сахарный диабет 2 типа с подтвержденным поражением органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D представляло собой исследование у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали значительного положительного влияния на почечные и/или сердечно-сосудистые исходы и смертность, тогда как наблюдался повышенный риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотонии по сравнению с монотерапией. Учитывая сходные фармакодинамические свойства, эти результаты также актуальны для других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Поэтому ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны применяться совместно у пациентов с диабетической нефропатией.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Исследование ALTITUDE (Исследование применения алискирена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с оценкой сердечно-сосудистых и почечных конечных точек) представляло собой исследование, целью которого являлась проверка преимущества добавления алискирена к стандартному лечению ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеванием или и тем, и другим. Исследование было прекращено досрочно в связи с повышенным риском неблагоприятных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт более часто регистрировались в группе алискирена, чем в группе плацебо, а нежелательные явления и серьезные нежелательные явления (гиперкалиемия, артериальная гипотония и нарушение функции почек) чаще отмечались в группе алискирена, чем в группе плацебо.
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.

АМЛОДИПИН

Фармакодинамические эффекты

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 сутки 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 концентрации липидов в плазме 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

нагрузке, не снижается фракция выброса левого желудочка).

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

При приеме внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность телмисартана составляет около 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 становится аналогичной концентрации при приеме телмисартана натощак.

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.

Биотрансформация

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

Элиминация

Период полувыведения (T½) составляет более 20 часов.

Выводится через кишечник в неизмененном виде, выведение почками – менее 1%. Общий плазменный клиренс высокий (приблизительно 1000 мл/мин) по сравнению с «печеночным» кровотоком (около 1500 мл/мин).

АМЛОДИПИН

Абсорбция

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Биотрансформация

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

Элиминация

Выведение амлодипина из плазмы крови происходит двухфазно, T½ составляет приблизительно 30-50 часов. Стабильная концентрация в плазме крови достигается после постоянного приема препарата в течение 7-8 дней. Амлодипин выводится почками как в неизмененном виде (10%), так и в виде метаболитов (60%).

Линейность

Максимальная концентрация препарата в плазме крови (C_{max}) и, в меньшей степени, площадь под кривой зависимости «концентрация-время» (AUC) повышаются непропорционально дозе. Отсутствуют данные о клинически значимом накоплении телмисартана.

Фармакокинетика в особых клинических случаях:

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 T½.

Пациенты с почечной недостаточностью

Телмисартан связывается с белками плазмы крови и не удаляется при гемодиализе у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с почечной недостаточностью концентрация телмисартана в плазме крови повышается вдвое. Однако у пациентов, находящихся на гемодиализе, отмечаются более низкие концентрации телмисартана, T½ 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%. T½ 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%.

5.3 Данные доклинической безопасности

Поскольку доклинические профили токсичности телмисартана и амлодипина не перекрываются, для комбинации не ожидается усиления токсичности. Это было установлено в субхроническом (13-недельном) токсикологическом исследовании на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

крысах, в котором были изучены дозы 3,2/0,8, 10/2,5 и 40/10 мг/кг телмисартана и амлодипина. Доклинические данные, доступные для компонентов этой комбинации фиксированных доз, представлены ниже.

Телмисартан

В доклинических исследованиях безопасности применение лекарственного препарата в дозах, приводящих к экспозиции, сопоставимой с таковой при применении лекарственного препарата в клиническом терапевтическом диапазоне, приводило к снижению параметров эритроцитов (эритроциты, гемоглобин, гематокрит), изменению почечной гемодинамики (возрастание концентрации азота мочевины и креатинина), а также увеличению сывороточной концентрации калия у животных с нормальным артериальным давлением. У собак наблюдались дилатация и атрофия почечных канальцев. У крыс и собак отмечалось также повреждение слизистой оболочки желудка (эрозии, язвы или воспаление). Эти фармакологически опосредованные нежелательные реакции, известные из доклинических исследований как ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, так и антагонистов рецепторов ангиотензина II, были предотвращены при применении физиологического раствора внутрь. У животных обоих видов наблюдалась повышенная активность ренина в плазме крови и гипертрофия/гиперплазия юкстагломерулярных клеток почек. Эти изменения, а также классовый эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и других антагонистов рецепторов ангиотензина II, по-видимому, не имеют клинического значения. Не было обнаружено явных доказательств тератогенного эффекта, однако при уровнях токсических доз телмисартана наблюдалось влияние лекарственного препарата на постнатальное развитие потомства, такое как снижение массы тела и отсроченное открывание глаз. Не было получено доказательств мутагенности и значимой кластогенной активности лекарственного препарата в исследованиях, проведенных *in vitro*, и никаких доказательств канцерогенности у крыс и мышей.

Амлодипин

Токсическое действие на репродуктивную функцию

Исследования по влиянию препарата на репродуктивную функцию, проведенные на крысах и мышах, показали отсроченную дату родов, длительную продолжительность родов и снижение выживаемости потомства при применении препарата в дозах, примерно в 50 раз превышающих максимальную рекомендованную дозу для человека при расчете в мг/кг.

Снижение фертильности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Не было отмечено какого-либо воздействия на фертильность крыс, получавших перорально амлодипина малеат (самцы в течение 64 дней и самки в течение 14 дней до спаривания) в дозах до 10 мг амлодипина/кг/сут (примерно в 8 раз* больше максимальной рекомендуемой дозы для человека, составляющей 10 мг/сут при расчете, исходя из мг/м2). В другом исследовании на крысах, в котором самцам крыс вводили амлодипина безилат в течение 30 дней в дозе, сравнимой с дозой, применяемой у человека в пересчете в мг/кг, было обнаружено снижение уровня фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме крови, а также снижение плотности сперматозоидов, а также количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Канцерогенез, мутагенез

У крыс и мышей, которые получали амлодипин с пищей в течение двух лет в концентрациях, рассчитанных для обеспечения ежедневных уровней доз 0,5, 1,25 и 2,5 мг/сут, не было выявлено каких-либо признаков канцерогенности. Самая высокая доза (для мышей была сходна, а для крыс превышала в два раза максимальную рекомендуемую клиническую дозу 10 мг при расчете на основе мг/м^2) была близка к максимально переносимой дозе для мышей, но не для крыс. Исследования мутагенности не выявили эффектов, связанных с лекарственным препаратом, ни на уровне генов, ни на уровне хромосом.

* Исходя из веса пациента 50 кг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Слой телмисартана:

Натрия гидроксид

Повидон К25

Меглюмин

Сорбитол

Магния стеарат

Слой амлодипина:

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал прежелатинизированный

Крахмал кукурузный

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Смесь красителей*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

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

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в блистер из Al/Al фольги.

По 4 блистера вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Оригинальной упаковкой является блистер из Al/Al фольги и картонная пачка.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне

Тел: +49 6132 77 0

Факс: +49 6132 72 0

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

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

Тел: +7 495 544 50 44

Факс: +7 495 544 56 20

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

Республика Казахстан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2024 № 29026
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х»
050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж
Тел.: +7 727 250 00 77
Факс: +7 727 244 51 77
Электронная почта: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingelheim.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000345)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

31.08.2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ТВИНСТА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.