МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Тенлиза

Tenlisa

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002857-121216
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Тенлиза

Международное непатентованное или группировочное наименование: амлодипин + лизиноприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав

на 1 таблетку 5 мг + 10 мг

Действующее вещество:

Амлодипин + Лизиноприл, субстанция - гранулы 166,60 мг

[*Действующие вещества субстанции - гранул:*

Амлодипина безилат (амлодипина бесилат) 6,94 мг, что эквивалентно амлодипину 5,00 мг,

Лизиноприла дигидрат 10,89 мг, что эквивалентно лизиноприлу 10,00 мг

Вспомогательные вещества субстанции - гранул: кальция гидрофосфата дигидрат, маннитол, карбоксиметилкрахмал натрия, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный]

Вспомогательные вещества: магния стеарат

на 1 таблетку 10 мг + 20 мг

Действующее вещество:

Амлодипин + Лизиноприл, субстанция - гранулы 333,20 мг

[*Действующие вещества субстанции - гранул:*

Амлодипина безилат (амлодипина бесилат) 13,88 мг, что эквивалентно амлодипину 10,00 мг,

Лизиноприла дигидрат 21,78 мг, что эквивалентно лизиноприлу 20,00 мг

Вспомогательные вещества субстанции - гранул: кальция гидрофосфата дигидрат, маннитол, карбоксиметилкрахмал натрия, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный]

Вспомогательные вещества: магния стеарат

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор + блокатор «медленных» кальциевых каналов)

Код АТХ: C09BB03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Комбинированный препарат, содержащий действующие вещества: лизиноприл и амлодипин.

Лизиноприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение содержания ангиотензина II приводит к прямому уменьшению выделения альдостерона. Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), артериальное давление (АД), преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности миокарда к нагрузкам у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются воздействием на тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).

При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Ингибиторы АПФ удлиняют продолжительность жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, замедляют прогрессирование дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших инфаркт миокарда без клинических проявлений сердечной недостаточности.

Действие начинается через 1 час после приема внутрь. Максимальный антигипертензивный эффект определяется через 6 часов и сохраняется в течение 24 часов. При артериальной гипертензии антигипертензивный эффект отмечается в первые дни

после начала лечения, стабильное действие развивается через 1-2 месяца. При резкой отмене препарата не отмечено выраженного повышения АД.

Несмотря на первичный эффект, проявляющийся в воздействии на РААС, лизиноприл эффективен и при артериальной гипертензии с низкой активностью ренина. Помимо снижения АД лизиноприл уменьшает альбуминурию. Лизиноприл не влияет на концентрацию глюкозы в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом и не приводит к учащению случаев гипогликемии.

Амлодипин – производное дигидропиридина, блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), оказывает антиангинальное и антигипертензивное действие. Блокирует кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол: при стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда, расширяя периферические артериолы, снижает ОПСС, уменьшает постнагрузку на сердце, снижает потребность миокарда в кислороде. Расширяя коронарные артерии и артериолы в неизмененных и ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии), предотвращает спазм коронарных артерий (в том числе вызванный курением). У пациентов со стабильной стенокардией разовая суточная доза амлодипина увеличивает толерантность к физической нагрузке, замедляет развитие стенокардии и «ишемической» депрессии сегмента ST, снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина и других нитратов.

Амлодипин оказывает длительный дозозависимый антигипертензивный эффект. Антигипертензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мыщцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 часов (в положении пациента «лежа» и «стоя»). Ортостатическая гипотензия при применении амлодипина встречается достаточно редко. Не вызывает снижения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка. Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), тормозит агрегацию тромбоцитов, увеличивает скорость клубочковой фильтрации, обладает слабым натрийуретическим действием. При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови и может применяться при

терапии у пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Значимое снижение АД наблюдается через 6-10 часов, длительность эффекта – 24 часа.

Амлодипин + лизиноприл

Комбинация лизиноприла с амлодипином в одном лекарственном препарате позволяет предупредить развитие возможных нежелательных эффектов, вызванных одним из действующих веществ. Так, БМКК, непосредственно расширяя артериолы, может приводить к задержке натрия и жидкости в организме и, следовательно, может активизировать РААС. Ингибитор АПФ блокирует этот процесс.

Фармакокинетика

Лизиноприл

Всасывание

После приема внутрь лизиноприл всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), его абсорбция варьирует от 6 до 60 %. Биодоступность составляет 29 %. Прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла.

Распределение

Почти не связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови 90 нг/мл достигается через 6-7 часов. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры низкая.

Метаболизм

Лизиноприл не биотрансформируется в организме.

Выведение

Выводится почками в неизмененном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 12,6 часа.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

У пациентов пожилого возраста концентрация лизиноприла в плазме крови и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в два раза больше, чем у пациентов молодого возраста.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью абсорбция и клиренс лизиноприла снижены.

У пациентов с почечной недостаточностью концентрация лизиноприла в несколько раз превышает концентрацию в плазме крови у здоровых добровольцев, при этом отмечается увеличение времени достижения C_{max} в плазме крови и удлинение $T_{1/2}$.

Лизиноприл выводится из организма путем гемодиализа.

Амлодипин

Всасывание

После приема внутрь амлодипин медленно и почти полностью (90 %) абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность амлодипина составляет 64-80 %. Прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина.

Распределение

Большая часть амлодипина, находящегося в крови (95-98 %), связывается с белками плазмы крови. C_{max} в сыворотке крови наблюдается через 6-10 часов. Равновесные концентрации (Css) достигаются после 7-8 дней терапии. Средний объем распределения составляет 20 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть амлодипина находится в тканях, а меньшая – в крови.

Метаболизм

Амлодипин подвергается медленному, но активному метаболизму в печени при отсутствии значимого эффекта «первичного прохождения». Метаболиты не обладают существенной фармакологической активностью.

Выведение

Выведение состоит из двух фаз, $T_{1/2}$ конечной фазы – 30-50 часов. Около 60 % принятой внутрь дозы выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 10 % – в неизмененном виде, а 20-25 % – выводится в виде метаболитов через кишечник с желчью. Общий клиренс амлодипина составляет 0,116 мл/с/кг (7 мл/мин/кг, 0,42 л/ч/кг).

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) выведение амлодипина замедлено ($T_{1/2}$ – 65 часов) по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического значения.

У пациентов с печеночной недостаточностью удлинение $T_{1/2}$ предполагает, что при длительном применении кумуляция амлодипина в организме будет выше ($T_{1/2}$ – до 60 часов).

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Амлодипин проникает через гематоэнцефалический барьер. При гемодиализе не удаляется.

Амлодипин + лизиноприл

Взаимодействие между действующими веществами, входящими в состав препарата Тенлиза, маловероятно. AUC, время достижения и величины максимальной концентрации, $T_{1/2}$ не изменяются по сравнению с показателями каждого отдельно взятого действующего вещества. Прием пищи не влияет на всасывание действующих веществ.

Показания к применению

Эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ.
- Повышенная чувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина.
- Повышенная чувствительность к другим компонентам препарата.
- Отек Квинке в анамнезе, в том числе на фоне применения ингибиторов АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отёк.
- Гемодинамически значимый стеноз аорты или митрального клапана.
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.).
- Кардиогенный шок.
- Нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала).
- Сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда (в течение первых 28 дней).
- Одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60мл/мин/1,73 м^2).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Тяжелая почечная недостаточность, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией, состояние после трансплантации почки, азотемия, гиперкалиемия, первичный гиперальдостеронизм, нарушение функции печени, артериальная гипотензия, цереброваскулярные заболевания (в том числе недостаточность мозгового кровообращения), ишемическая болезнь сердца, коронарная недостаточность, синдром слабости синусового узла (выраженная брадикардия, тахикардия), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA, аортальный стеноз, митральный стеноз, острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после инфаркта миокарда), аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в том числе

склеродермия, системная красная волчанка), угнетение костномозгового кроветворения, сахарный диабет, диета с ограничением поваренной соли, гиповолемические состояния (в том числе в результате диареи, рвоты), применение у пациентов пожилого возраста, гемодиализ с применением высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (AN69®), проведение афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), проведение десенсибилизации пчелиным или осиным ядом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Тенлиза не рекомендуется во время беременности.

При диагностировании беременности прием препарата Тенлиза следует немедленно прекратить.

Прием ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, внутриутробная смерть). Данных о негативном влиянии препарата на плод в случае применения во время I триместра беременности нет. За новорожденными и грудными детьми, которые подвергались внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии.

Безопасность применения амлодипина во время беременности не установлена, поэтому применение амлодипина не рекомендуется во время беременности.

Лизиноприл проникает через плаценту и может выделяться с грудным молоком. Отсутствуют данные, свидетельствующие о выделении амлодипина в грудное молоко. Однако известно, что другие БМКК – производные дигидропиридина, экскретируются с грудным молоком.

Применение препарата Тенлиза в период грудного вскармливания не рекомендуется. При необходимости применения препарата Тенлиза в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от времени приема пищи.

Препарат Тенлиза имеет дозировки 5 мг + 10 мг, 10 мг + 10 мг, 5 мг + 20 мг, 10 мг + 20 мг.

Рекомендуемая начальная доза препарата Тенлиза составляет 1 таблетка 5 мг + 10 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза препарата Тенлиза составляет 1 таблетка 10 мг + 20 мг.

Прием диуретиков должен быть прекращен за 2-3 дня до начала терапии препаратом Тенлиза.

В случае, если отмена диуретиков невозможна, рекомендуемая начальная доза составляет ½ таблетки препарата Тенлиза дозировки 5 мг + 10 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью

Рекомендуемая доза у пациентов с почечной недостаточностью составляет ½ таблетки препарата Тенлиза дозировки 5 мг + 10 мг.

Во время лечения препаратом Тенлиза необходимо контролировать функцию почек, содержание калия и натрия в сыворотке крови. В случае ухудшения функции почек прием препарата Тенлиза необходимо отменить и заменить его на лизиноприл и амлодипин в адекватных дозах.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Выведение амлодипина может быть замедлено у пациентов с нарушением функции печени. Рекомендуемая доза у пациентов с печеночной недостаточностью составляет ½ таблетки препарата Тенлиза дозировки 5 мг + 10 мг.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

В клинических исследованиях не было обнаружено связанных с возрастом изменений эффективности или профиля безопасности для амлодипина и лизиноприла. Для определения оптимальной поддерживающей дозы необходимо определять режим дозирования в индивидуальном порядке, применяя в монотерапии лизиноприл и амлодипин. Препарат Тенлиза показан только тем пациентам, у которых оптимальная поддерживающая доза лизиноприла и амлодипина титрована до 10 мг и 5 мг или 20 мг и 10 мг, соответственно.

Побочное действие

Частота побочных реакций у пациентов, получавших комбинированную терапию, была не выше, чем у пациентов, получавших одно из действующих веществ. Побочные реакции соответствовали полученным ранее данным по амлодипину и/или лизиноприлу. Побочные реакции были легкими, транзиторными и редко требовали отмены лечения. Наиболее часто встречающимися побочными реакциями при приеме комбинации амлодипин/лизиноприл были: головная боль (8 %), кашель (5 %) и головокружение (3 %).

Частота побочных реакций приведена отдельно для лизиноприла и амлодипина.

Данные представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и со следующей частотой: очень часто (≥ 1/10); часто от (≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000); очень

редко (от < 1/10000); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Класс системы органов по MedDRA	**Частота**	**Нежелательные эффекты лизиноприла**	**Нежелательные эффекты амлодипина**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Угнетение костно-мозгового кроветворения, агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, анемия, лимфаденопатия	Тромбоцитопения
	Частота неизвестна	Эозинофилия, лейкоцитоз	
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	Васкулит, повышение титра антинуклеарных антител	Повышенная чувствительность
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Очень редко	Гипогликемия	Гипергликемия
Нарушения психики	Нечасто	Лабильность настроения, нарушение сна	Бессонница, необычные сновидения, изменение настроения, повышенная возбудимость, депрессия, тревожность
	Редко	Нарушения психики	Апатия, ажитация
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль, сонливость	Сонливость, головокружение, головная боль
	Нечасто	Системное головокружение, парестезия, дисгевзия (нарушение вкуса), судорожные подергивания	Обморок (синкопе), тремор, дисгевзия (нарушение вкуса), гипестезия, парестезия

		мышц конечностей и губ	
	Редко	Спутанность сознания	Мигрень
	Очень редко		Периферическая нейропатия, атаксия, амнезия, паросмия
	Частота неизвестна		Экстрапирамидные нарушения
Нарушения со стороны органа зрения	Часто		Нарушение зрения (включая диплопию)
	Нечасто		Ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Нечасто		Шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	Часто		Ощущение сердцебиения
	Нечасто	Инфаркт миокарда, нарушение атриовентрикулярной проводимости, брадикардия, тахикардия, учащенное сердцебиение, усугубление течения ХСН, боль в груди	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцательную аритмию)
	Редко		Усугубление течения ХСН
	Очень редко		Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия	Гиперемия кожи
	Нечасто	Нарушение мозгового кровообращения, синдром	Выраженное снижение АД, ортостатическая

	Очень редко	Рейно	гипотензия Васкулит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто Нечасто Редко Очень редко	Сухой кашель Ринит Одышка Бронхоспазм, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, синусит	Одышка Ринит, носовое кровотечение Кашель
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Часто Нечасто Редко Очень редко	Диарея, рвота Боль в животе, тошнота, расстройство пищеварения Сухость слизистой оболочки полости рта Панкреатит, ангионевротический отек кишечника	Боль в животе, тошнота, диспепсия, изменение режима дефекации (включая диарею и запор) Рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, анорексия, жажда Повышение аппетита Панкреатит, гастрит, гиперплазия десен
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Печеночная недостаточность, гепатит, холестатическая желтуха	Гепатит, желтуха, холестаз
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Аллергические реакции/ ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани, кожная сыпь, кожный зуд,	Кожная сыпь, пурпура, кожный зуд, ксеродермия, крапивница

		фотосенсибилизация
Редко	Псориаз, уртикарная сыпь, алопеция	Дерматит
Очень редко	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, вульгарная пузырчатка, повышенное потоотделение, псевдолимфома кожи*	Мультиформная эритема, ангионевротический отек, повышенное потоотделение, «холодный» пот, алопеция, изменение цвета кожи
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Судороги в мышцах
Нечасто		Артралгия, миалгия, боль в спине, артроз
Редко	Артралгия, миалгия, артрит	Миастения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Нарушение функции почек
Нечасто		Дизурия (расстройство мочеиспускания), никтурия, увеличение частоты мочеиспускания
Редко	Острая почечная недостаточность, уремия	
Очень редко	Олигурия/анурия	
Частота неизвестна	Протеинурия	
Нарушения со стороны половых органов и молочной	Нечасто	Импотенция
Редко	Гинекомастия	Импотенция, гинекомастия

железы			
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто		Отеки
	Часто	Повышенная утомляемость, астения	Повышенная утомляемость, астения
	Нечасто	Анорексия	Боль в груди, боль, недомогание
	Частота неизвестна		
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия, повышение активности «печеночных» ферментов	Увеличение массы тела, снижение массы тела
	Редко	Снижение гемоглобина и гематокрита, эритропения, гипербилирубинемия, гипонатриемия	
	Очень редко		Повышение активности «печеночных» ферментов

*Сообщалось о развитии сложного симптомокомплекса, который может включать все или некоторые из следующих симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, повышение титра антинуклеарных антител, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация или другие изменения со стороны кожи.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауротиомалат) внутривенно описан симптомокомплекс, включающий гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.

Передозировка

Амлодипин

Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в том числе с развитием шока и летального исхода).

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, поддержание функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми ногами, контроль объема циркулирующей крови (ОЦК) и диуреза. Для восстановления тонуса сосудов – применение сосудосуживающих средств (при отсутствии противопоказаний к их применению), с целью устранения последствий блокады кальциевых каналов – внутривенное введение кальция глюконата. Гемодиализ неэффективен.

Лизиноприл

Симптомы: выраженное снижение АД, сухость слизистой оболочки полости рта, сонливость, задержка мочеиспускания, запор, беспокойство, повышенная раздражительность.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми ногами, восполнение ОЦК – внутривенное введение плазмозамещающих растворов, симптоматическая терапия, контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, ОЦК, концентрации мочевины, креатинина и содержания электролитов в сыворотке крови, а также диуреза. Лизиноприл может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лизиноприл

Двойная блокада РААС блокаторами ангиотензиновых рецепторов, ингибиторами АПФ или алискиреном ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушением функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией этими лекарственными средствами. Необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и электролитный баланс у пациентов, получающих лизиноприл одновременно с другими лекарственными средствами, которые влияют на РААС.

Лекарственные средства, влияющие на содержание калия в плазме крови: калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, амилорид, триамтерен, эплеренон), калийсодержащие пищевые добавки, калийсодержащие заменители соли и

любые другие лекарственные средства, приводящие к повышению содержания калия в сыворотке крови (например, гепарин), могут привести к гиперкалиемии при одновременном применении с ингибиторами АПФ, особенно у пациентов с почечной недостаточностью и другими заболеваниями почек в анамнезе. При применении лекарственного препарата, влияющего на содержание калия, одновременно с лизиноприлом следует контролировать содержание калия в сыворотке крови. Поэтому одновременное применение должно быть тщательно обосновано и произведено с особой осторожностью и регулярным контролем как содержания калия в сыворотке крови, так и функции почек. Калийсберегающие диуретики можно принимать одновременно с препаратом Тензиза только при условии тщательного медицинского наблюдения.

Диуретики: в случае применения диуретиков на фоне терапии препаратом Тензиза антигипертензивный эффект, как правило, усиливается. Одновременное применение следует проводить с осторожностью. Лизиноприл уменьшает калийуретический эффект диуретиков.

Другие гипотензивные препараты: одновременный прием этих препаратов может усилить антигипертензивный эффект препарата Тензиза. Одновременный прием с нитроглицерином, другими нитратами или вазодилататорами может привести к выраженному снижению АД.

Трициклические антидепрессанты/антипсихотические средства/средства для общей анестезии/наркотические анальгетики: одновременный прием с ингибиторами АПФ может привести к выраженному снижению АД.

Этанол усиливает антигипертензивный эффект.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики или иммунодепрессанты (системные глюкокортикостероиды) могут привести к повышенному риску развития лейкопении при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

Антациды и колестирамин при одновременном приеме с ингибиторами АПФ снижают биодоступность ингибиторов АПФ.

Симпатомиметики могут уменьшить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ, необходимо проводить тщательный контроль достижения желаемого эффекта.

Гипогликемические препараты: при одновременном приеме ингибиторов АПФ и гипогликемических лекарственных препаратов (инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь) может повышаться вероятность снижения концентрации глюкозы в сыворотке крови и риск гипогликемии. Наиболее часто этот феномен наблюдается во время первой недели комбинированного лечения и у пациентов с почечной недостаточностью.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)): длительное применение НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты более 3 г/сутки, может снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Аддитивный эффект при приеме НПВП и ингибиторов АПФ проявляется в повышении содержания калия в сыворотке крови и может привести к ухудшению функции почек. Эти эффекты обычно обратимы. Очень редко возможно развитие острой почечной недостаточности, особенно у пациентов пожилого возраста и обезвоженных пациентов.

Препараты лития: выведение лития может быть замедлено при одновременном приеме с ингибиторами АПФ, и поэтому следует контролировать концентрацию лития в сыворотке крови в этот период. При одновременном применении с препаратами лития возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Препараты золота: при одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауротиомалат) внутривенно, описан симптомокомплекс, включающий гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.

Амлодипин

Дантролен (внутривенное введение): у животных после применения верапамила и внутривенного введения дантролена наблюдались случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и сердечно-сосудистой недостаточности, ассоциированной с гиперкалиемией. Учитывая риск развития гиперкалиемии, следует избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, в т. ч. амлодипина, у пациентов, склонных к развитию злокачественной гипертермии, и при лечении злокачественной гипертермии.

Ингибиторы изофермента CYP3A4: исследования у пациентов пожилого возраста показали, что дилтиазем подавляет метаболизм амлодипина, вероятно через изофермент CYP3A4 (концентрация в плазме/сыворотке крови повышается практически на 50 % и эффект амлодипина увеличивается). Нельзя исключить вероятность, что более сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут повысить концентрацию амлодипина в сыворотке крови в большей степени, чем дилтиазем. Одновременное применение следует проводить с осторожностью.

Индукторы изофермента CYP3A4: одновременное применение с противоэпилептическими средствами (например, *карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, фосфенитоином, примидоном), рифампицином, растительными препаратами, содержащими Зверобой продырявленный,* может привести к снижению

концентрации амлодипина в плазме крови. Показан контроль с возможной коррекцией дозы амлодипина во время лечения индукторами изофермента CYP3A4 и после их отмены. Одновременное применение следует проводить с осторожностью.

В качестве монотерапии амлодипин хорошо сочетался с *тиазидными и «петлевыми» диуретиками, средствами для общей анестезии, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, длительнодействующими нитратами, нитроглицерином, дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, антацидными препаратами (алюминия гидроксид, магния гидроксид), симетиконом, циметидином, НПВП, антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.*

Возможно усиление антиангинального и антигипертензивного действия БМКК при одновременном применении с *тиазидными и «петлевыми» диуретиками, верапамилом, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, нитратами и другими вазодилататорами,* а также усиление их антигипертензивного действия при одновременном применении с *альфа-адреноблокаторами, нейролептиками.*

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД.

Однократный прием 100 мг *силденафила* у пациентов эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и *аторвастатина* в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Баклофен: возможно усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости – корректировать дозу амлодипина.

Кортикостероиды (минерало- и глюкокортикостероиды), тетракозактид: снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Амифостин: возможно усиление антигипертензивного эффекта амлодипина.

Трициклические антидепрессанты: усиление антигипертензивного эффекта амлодипина и повышение риска развития ортостатической гипотензии.

Эритромицин: при одновременном применении повышает C_{max} амлодипина у молодых пациентов на 22 %, у пациентов пожилого возраста – на 50 %.

Противовирусные средства (ритонавир) увеличивают плазменные концентрации БМКК, в том числе амлодипина.

Нейролептики и изофлуран – усиление антигипертензивного действия производных дигидропиридина.

Амлодипин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику *этанола.*

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.

При одновременном применении амлодипина с *препаратами лития* возможно усиление проявления нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Не оказывает влияние на концентрацию в сыворотке крови *дигоксина* и его почечный клиренс.

Не оказывает существенного влияния на действие *варфарина* (протромбиновое время).

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

Возможно снижение антигипертензивного эффекта препарата Тензиза при одновременном применении с *эстрогенами, симпатомиметиками.*

Прокаинамид, хинидин и другие лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, могут способствовать его значительному удлинению.

В исследованиях *in vitro* амлодипин не влияет на связывание с белками плазмы крови *дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.*

Прием амлодипина с *грейпфрутовым соком* не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов это может привести к увеличению биодоступности амлодипина, в результате чего повышается его антигипертензивный эффект.

Такролимус: при одновременном применении с амлодипином существует риск повышения концентрации такролимуса в плазме крови, но фармакокинетический механизм данного взаимодействия полностью не изучен. Для предупреждения токсического действия такролимуса при одновременном применении с амлодипином следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и корректировать дозу такролимуса при необходимости.

Кларитромицин: кларитромицин является ингибитором изофермента CYP3A4. При одновременном применении амлодипина и кларитромицина повышен риск развития артериальной гипотензии. Рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентами, получающими амлодипин одновременно с кларитромицином.

Циклоспорин: исследования лекарственного взаимодействия с применением циклоспорина и амлодипина у здоровых добровольцев или других групп пациентов не проводились, кроме пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых наблюдались вариабельные минимальные концентрации (средние значения: 0 %-40 %) циклоспорина. При одновременном применении амлодипина у пациентов, перенесших трансплантацию

почки, следует контролировать концентрацию циклоспорина в плазме крови, и при необходимости снизить его дозу.

Симвастатин: одновременное повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг увеличивает экспозицию симвастатина на 77 % по сравнению с таковой при монотерапии симвастатином. Пациентам, получающим амлодипин, рекомендуется применять симвастатин в дозе не более 20 мг/сутки.

Особые указания

Артериальная гипотензия

Выраженное снижение АД с развитием клинических симптомов может наблюдаться у пациентов со снижением объема циркулирующей крови и/или содержания натрия в сыворотке крови вследствие приема диуретиков, потери жидкости или по другим причинам, например, при повышенном потоотделении, длительной рвоте и/или диарее. Необходимо, чтобы восстановление потери жидкости и/или натрия было проведено до начала терапии препаратом Тензиза. Необходимо мониторировать АД после приема начальной дозы. Подобные состояния относятся к пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульту.

Аортальный и митральный стеноз

Как и все сосудорасширяющие препараты, препарат Тензиза следует применять с осторожностью пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка и стенозом митрального клапана.

Нарушение функции почек

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без выраженных проявлений реноваскулярных заболеваний наблюдали повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, в большинстве случаев минимальное или транзиторное, более выраженное при одновременном приеме ингибитора АПФ и диуретика. Это наиболее характерно для пациентов с заболеваниями почек в анамнезе.

Для определения оптимальной поддерживающей дозы, необходимо режим дозирования определять в индивидуальном порядке, применяя в монотерапии лизиноприл и амлодипин, с одновременным мониторированием функции почек. Препарат Тензиза показан только тем пациентам, у которых оптимальная поддерживающая доза лизиноприла и амлодипина титрована до 10 мг и 5 мг или 20 мг и 10 мг, соответственно. В случае снижения функции почек прием препарата Тензиза следует прекратить и заменить

его на монотерапию препаратами в адекватных дозах. Кроме того, может потребоваться снижение дозы или отмена диуретиков.

Ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани зарегистрированы у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая лизиноприл. В таких случаях прием препарата Тензиза следует немедленно прекратить и вести за пациентом тщательное медицинское наблюдение до полного исчезновения симптомов.

Отек лица, губ и конечностей обычно проходит самостоятельно, тем не менее, для уменьшения выраженности симптомов следует применять антигистаминные препараты. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. При выявлении отека языка, глотки или гортани, которые являются причиной обструкции дыхательных путей, необходимо срочно начать мероприятия неотложной помощи. К надлежащим мерам относятся: применение 0,1 % раствора эпинефрина (адреналина) подкожно в дозе 0,3-0,5 мг или 0,1 мг внутривенно медленно, с последующим применением глюкокортикостероидов (внутривенно) и антигистаминных препаратов под контролем жизненно-важных функций.

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, в редких случаях наблюдали развитие ангионевротического отека кишечника. Такие пациенты предъявляли жалобы на боль в животе (с тошнотой и рвотой или без них), в некоторых случаях предшествующего ангионевротического отека лица не наблюдали, и активность С-1 эстеразы была в пределах нормы. Ангионевротический отек кишечника диагностировали по данным компьютерной томографии ЖКТ или после ультразвукового исследования, или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после отмены ингибитора АПФ. При проведении дифференциальной диагностики болей в животе у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует учитывать и ангионевротический отек кишечника.

Анафилактические реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе

У пациентов, которым проводился гемодиализ через полиакрилнитриловые мембраны (например, AN69®) и которые одновременно получали ингибиторы АПФ, зарегистрированы случаи анафилактического шока, поэтому необходимо избегать такой комбинации. Пациентам рекомендуется применять либо другой вид диализной мембраны, либо гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

Анафилактические реакции у пациентов во время афереза липопротеинов низкой плотности

Редко у пациентов, применявших ингибиторы АПФ во время афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата, развивались жизнеугрожающие анафилактические реакции. Такие реакции предотвращали путем отмены приема ингибитора АПФ перед каждой процедурой афереза.

Десенсибилизация пчелиным или осиным ядом

У некоторых пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, при десенсибилизации ядом перепончатокрылых (например, ос или пчел), развивались анафилактические реакции. Таких жизнеугрожающих ситуаций можно избежать при отмене ингибитора АПФ перед проведением процедуры десенсибилизации.

Воздействие на печень

В редких случаях прием ингибиторов АПФ сопровождался синдромом, который начинался с холестатической желтухи или гепатита и в дальнейшем приводил к фульминантному некрозу печени и в некоторых случаях летальному исходу.

Механизм этого синдрома не установлен. Пациентам, принимающим препарат Тензиза, у которых развивается желтуха или наблюдается повышение активности «печеночных» ферментов, следует отменить препарат с последующим наблюдением за их состоянием.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ амлодипина удлинен. В настоящий момент рекомендации по режиму дозирования отсутствуют, поэтому данный лекарственный препарат следует применять с осторожностью, предварительно оценив ожидаемую пользу и потенциальный риск лечения.

Нейтропения/агранулоцитоз

В редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, зарегистрированы нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения встречается редко. Нейтропения и агранулоцитоз являются обратимыми и исчезают после отмены ингибитора АПФ. Препарат Тензиза следует применять с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, при проведении иммуносупрессивной терапии, во время лечения аллопуринолом или прокаинамидом или при сочетании этих отягощающих факторов, особенно при наличии предшествующего нарушения функции почек. У некоторых из этих пациентов развились серьезные инфекционные заболевания, при которых в нескольких случаях не был получен ответ на лечение антибиотиками. Во время лечения препаратом Тензиза необходим периодический контроль лейкоцитов (анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы) у таких

пациентов, а также предупредить пациентов о необходимости сообщать о появлении первых признаков инфекционного заболевания.

Кашель

Во время применения ингибиторов АПФ часто регистрировали кашель. Как правило, кашель непродуктивный, постоянный и прекращался после отмены препарата. При дифференциальном диагнозе кашля нужно учитывать и кашель, вызванный применением ингибиторов АПФ.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

У пациентов, которым проводится обширное оперативное вмешательство или во время общей анестезии препаратами, приводящими к артериальной гипотензии, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II после компенсаторного выброса ренина. Если развивается артериальная гипотензия, вероятно в результате приведенного выше механизма, можно провести коррекцию увеличением ОЦК.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста с нарушением функции почек следует провести коррекцию дозы, применяя в монотерапии лизиноприл и амлодипин.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдали повышение содержания калия в сыворотке крови. Группу риска по развитию гиперкалиемии составляют пациенты с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, острой сердечной недостаточностью, дегидратацией, метаболическим ацидозом или при одновременном приеме калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих пищевых добавок, калийсодержащих заменителей соли или любых других лекарственных препаратов, приводящих к повышению содержания калия в сыворотке крови (например, гепарина). При необходимости одновременного приема с вышеперечисленными препаратами необходимо контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Пациентам со сниженной массой тела, пациентам невысокого роста и пациентам с выраженным нарушением функции печени может потребоваться уменьшение дозы.

Препарат Тенлиза не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов в плазме крови и может применяться для лечения пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Во время лечения необходим контроль массы тела и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Влияние на экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)

В единичных случаях при проведении ЭКО на фоне применения БМКК отмечались обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов, что приводило к нарушению их функций.

При безуспешных попытках ЭКО и при исключении других причин бесплодия, следует принимать во внимание вероятность влияния на сперматозоиды БМКК при условии их применения.

Влияние на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (например, управление автотранспортом, работа с движущимися механизмами)

Применять препарат Тензиза необходимо с осторожностью (риск развития выраженного снижения артериального давления и головокружения). Поэтому в начале лечения рекомендуется избегать управления транспортными средствами, работы с механизмами и выполнения другой работы, требующей повышенной концентрации внимания.

Форма выпуска

Таблетки, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 20 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

1, 2, 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес держателя или владельца регистрационного удостоверения

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Производитель (Все стадии производства)

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: (495) 994-70-70

Факс: (495) 994-70-78

Представительство АО «КРКА, д.д., Ново место» в РФ / Организация, принимающая претензии потребителей:

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы  И. К. Моногова