МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002857- 270618
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тенлиза®

Tenlisa®

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, эквивалентно амлодипину 5,00 мг

Лизиноприла дигидрат 10,89 мг, 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, эквивалентно амлодипину 10,00 мг

Лизиноприла дигидрат 21,78 мг, 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.

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 общее периферическое сосудистое сопротивление (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 артериального давления (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.

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 ОПСС, АД, преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности миокарда к нагрузкам у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). 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 ХСН, 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 + 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

Амлодипин

Всасывание

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

Распределение

Большая часть амлодипина, находящегося в плазме крови (95-98 %), связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация (C_{max}) в сыворотке крови наблюдается через 6-10 часов. Равновесные концентрации (C_{ss}) 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, период полувыведения ($T_{1/2}$) 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.

Лизиноприл

Всасывание

После приема внутрь лизиноприл всасывается из 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. 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. $T_{1/2}$ 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 ХСН 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 + лизиноприл

Взаимодействие между действующими веществами, входящими в состав препарата Тенлиза®, маловероятно. Значения AUC, C_{max}, время достижения C_{max}, $T_{1/2}$ 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.
- Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе на фоне применения ингибиторов АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отёк.
- Гемодинамически значимая обструкция выходного тракта левого желудочка (например, при тяжелом аортальном стенозе, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии), гемодинамически значимый митральный стеноз.
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.).
- Шок (включая кардиогенный).
- Нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Одновременное применение с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), артериальная гипотензия, цереброваскулярные заболевания (в том числе недостаточность мозгового кровообращения), ишемическая болезнь сердца, коронарная недостаточность, ХСН неишемического генеза III-IV функционального класса по классификации NYHA, острый инфаркт миокарда (а также в течение 1 месяца после острого инфаркта миокарда), стенокардия Принцметала, синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия или брадикардия), тяжелые аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка,

склеродермия), прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия и заменителей соли на основе калия, гиперкалиемия, гипонатриемия, миелосупрессия, сахарный диабет, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз почечной артерии у пациентов с единственной почкой, состояние после трансплантации почек, почечная недостаточность, азотемия, гемодиализ с использованием мембран с высокой проницаемостью, первичный альдостеронизм, диета с ограничением соли, состояния, связанные со снижением объема циркулирующей крови (в том числе рвота и понос), у пациентов пожилого возраста, печеночная недостаточность, одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4, одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, или АРА II (повышенный риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и почечной недостаточности при двойной блокаде РААС), у пациентов негроидной расы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Тенлиза® не рекомендуется во время беременности.

При диагностировании беременности прием препарата Тенлиза® следует немедленно прекратить.

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

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.

Период грудного вскармливания

Амлодипин выделяется с грудным молоком. Доля материнской дозы, получаемая ребенком, оценивалась в межквартильном диапазоне от 3 % до 7 %, максимально 15 %. Влияние амлодипина на детей грудного возраста неизвестно.

Лизиноприл проникает через плаценту и может выделяться 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 + 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 (< 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 костномозгового 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 мышц конечностей и губ	Обморок (синкопе), тремор, дисгевзия (нарушение вкуса), гипестезия, парестезия
	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,	Аритмия (включая

		нарушение атриовентрикулярной проводимости, брадикардия, тахикардия, учащенное сердцебиение, усугубление течения ХСН, боль в груди	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 Рейно	Выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия
	Очень редко		Васкулит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Сухой кашель	Одышка
	Нечасто	Ринит	Ринит, носовое кровотечение
	Редко	Одышка	
	Очень редко	Бронхоспазм, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, синусит	Кашель
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Часто	Диарея, рвота	Боль в животе, тошнота, диспепсия, изменение режима дефекации (включая диарею и запор)
	Нечасто	Боль в животе, тошнота, расстройство пищеварения	Рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, анорексия, жажда
	Редко	Сухость слизистой оболочки	Повышение аппетита

		полости рта	
	Очень редко	Панкреатит, ангионевротический отек кишечника	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, фотосенсибилизация	Кожная сыпь, пурпура, кожный зуд, ксеродермия, крапивница
	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
	Частота неизвестна		Токсический эпидермальный некролиз
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	Часто	Нарушение функции почек	

стороны почек и мочевыводящих путей	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 железы	Нечасто	Импотенция	Импотенция, гинекомастия
	Редко	Гинекомастия	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто		Отеки
	Часто		Повышенная утомляемость, астения
	Нечасто	Повышенная утомляемость, астения	Боль в груди, боль, недомогание
	Частота неизвестна	Анорексия	
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

Амлодипин

Противопоказанные сочетания лекарственных средств

Дантролен (внутривенное введение)

У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и внутривенного введения дантролена, сопровождавшиеся гиперкалиемией. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует исключить одновременный прием БМКК, в том числе амлодипина, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Нерекомендуемые комбинации лекарственных средств

Грейпфрутовый сок

Приём амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов может увеличиваться биодоступность амлодипина, что приводит к усилению эффектов снижения АД.

Комбинации лекарственных средств, требующие особой осторожности при применении

Индукторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении индукторов изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может варьироваться. Поэтому показан контроль артериального давления и коррекция дозы амлодипина как во время лечения индукторами изофермента CYP3A4, так и после их отмены, особенно при применении сильных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, препаратов, содержащих Зверобой продырявленный).

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременный прием амлодипина и сильных либо умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 (ингибиторы протеазы, например, ритонавир, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, например, эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В связи с этим может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы препарата Тенлиза®.

Комбинации лекарственных средств, требующие осторожности при применении

Симвастатин

Многократный прием амлодипина в дозе 10 мг в комбинации с симвастатином в дозе

80 мг приводил к увеличению экспозиции симвастатина на 77 % по сравнению с монотерапией симвастатином. Таким образом, пациентам, получающим амлодипин, следует принимать симвастатин в суточной дозе не выше 20 мг.

Препараты кальция

Могут уменьшать эффект БМКК.

Препараты лития

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

Баклофен

Усиление антигипертензивного эффекта. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости – корректировать дозу амлодипина.

Амифостин

Возможно усиление антигипертензивного действия амлодипина.

Глюкокортикостероиды

Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Трициклические антидепрессанты, нейролептики

Существует повышенный риск ортостатической гипотензии и усиления антигипертензивного эффекта (аддитивный эффект).

Такролимус

При одновременном применении с амлодипином есть риск увеличения концентрации такролимуса в плазме крови. Для того чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови пациентов и корректировать дозу такролимуса при необходимости.

Тасонермин

При одновременном применении амлодипин может повышать системную экспозицию тасонермина в плазме крови. В таких случаях необходим регулярный контроль тасонермина в крови и коррекция дозы при необходимости.

Другие взаимодействия с амлодипином

Для лечения артериальной гипертензии амлодипин можно безопасно применять с *тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ.* У пациентов со стабильной стенокардией возможно одновременное применение амлодипина с другими *антиангинальными препаратами*, такими как

нитраты длительного и короткого действия, бета-адреноблокаторы.

Вероятно, усиление антиангинального и антигипертензивного действия БМКК при одновременном применении *с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами*, а также усиление их антигипертензивного действия при назначении *с альфа-1-адреноблокаторами и нейролептиками.*

Амлодипин не вызывает отрицательного инотропного эффекта. Тем не менее, некоторые БМКК могут увеличивать выраженность отрицательного инотропного эффекта *антиаритмических препаратов, которые вызывают удлинение интервала QT* (например, *амиодарон и хинидин*).

В отличие от других БМКК, не выявлено значимого взаимодействия амлодипина (3-е поколение БМКК) и *нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)*, включая *индометацин*.

Безопасно назначать амлодипин с *пероральными гипогликемическими препаратами.*

Однократный прием *силденафила* в дозе 100 мг пациентами с эссенциальной артериальной гипертензией не оказывал влияния на фармакокинетику амлодипина.

Одновременный многократный прием амлодипина в дозе 10 мг и *аторвастатина* в дозе 80 мг приводил к незначимому изменению фармакокинетических параметров аторвастатина в состоянии равновесной концентрации.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь)

Амлодипин не оказывает значимого влияния на фармакокинетику этанола при однократном и многократном применении в дозе 10 мг.

Исследования взаимодействия *циклоспорина* и амлодипина у здоровых добровольцев и в особых группах пациентов не проводились, за исключением пациентов после трансплантации почки. Различные исследования взаимодействия амлодипина с циклоспорином у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40 %. Следует проводить контроль концентрации циклоспорина у пациентов после трансплантации почки.

При одновременном применении амлодипина и *дигоксина* почечный клиренс и концентрация дигоксина в сыворотке крови не меняются.

При одновременном применении *варфарина* с амлодипином протромбиновое время не изменяется.

При одновременном применении с *циметидином* фармакокинетика амлодипина не изменяется.

Амлодипин не влияет на степень связывания *дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина* с белками плазмы крови в условиях *in vitro.*

Алюминий- и магнийсодержащие антациды

Однократный прием таких антацидов одновременно с амлодипином не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Лизиноприл

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

Алискирен

Одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Нерекомендуемые комбинации лекарственных средств

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, хронической сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.

Препараты калия, калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон) или калийсодержащие заменители соли

Возможно развитие гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Ингибиторы АПФ не должны применяться одновременно с веществами, повышающими содержание калия в плазме крови, за исключением случаев гипокалиемии. Одновременное применение лизиноприла и указанных выше средств не рекомендуется. Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови.

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение лизиноприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить регулярный контроль концентрации лития в сыворотке крови.

Комбинации лекарственных средств, требующие особой осторожности при применении

Инсулин и пероральные гипогликемические средства

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь) может усиливать их гипогликемическое действие вплоть до развития гипогликемии. Данный эффект, вероятнее всего, можно наблюдать в течение первых недель одновременной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен

Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать уровень АД, и, в случае необходимости, корректировать дозу гипотензивных препаратов.

Диуретики

У пациентов, принимающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии ингибитором АПФ может наблюдаться значительное снижение АД. Риск развития антигипертензивных эффектов можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии ингибиторами АПФ. При артериальной гипертензии у пациентов с предшествующей терапией диуретиками, которая могла привести к избыточному выведению жидкости и/или солей, диуретики должны быть отменены до начала применения препарата Тензлиза®.

Функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения препарата Тензлиза®.

Нестероидные противовоспалительные препараты, включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥ 3 г/сутки

Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП) может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у

пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и тщательно контролировать функцию почек, как в начале лечения, так и в процессе лечения.

Эстрамустин, ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус, темсиролимус), ингибиторы нейтральной эндопептидазы (омапатрилат, илепатрил, даглутрил, сакубитрил)

Одновременное применение с ингибиторами АПФ сопровождается повышенным риском развития ангионевротического отека.

Ингибиторы ДПП-4 (глиптины)

При одновременном применении глиптинов (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) с ингибиторами АПФ возрастает риск возникновения ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) глиптином.

Рацекадотрил (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи)

При одновременном применении с ингибиторами АПФ может повышаться риск развития ангионевротического отека.

Комбинации лекарственных средств, требующие осторожности при применении

Другие гипотензивные средства (например, бета-адреноблокаторы, БМКК, диуретики) и вазодилататоры

Возможно усиление антигипертензивного эффекта препарата. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД.

Антациды и колестирамин

Одновременное применение с антацидами и колестирамином приводит к подавлению желудочно-кишечной абсорбции.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии, барбитураты, фенотиазин, этанол

При одновременном приеме возможно усиление действия лизиноприла.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Миорелаксанты

Одновременное применение миорелаксантов с ингибиторами АПФ может приводить к выраженному снижению артериального давления.

Препараты золота

При применении ингибиторов АПФ, в том числе лизиноприла, пациентами, получающими

внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), были описаны редкие случаи нитритоидных реакций (симптомокомплекс, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию).

Ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол)

Повышенный риск развития гиперкалиемии.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (эсциталопрам, пароксетин, флуоксетин, сертралин)

При одновременном применении с СИОЗС возможно развитие выраженной гипонатриемии.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики (5-фторурацил, винкристин, доцетаксел)

Возможно развитие лейкопении.

Тканевые активаторы плазминогена (альтеплаза, ретеплаза, тенектеплаза)

Повышение риска ангионевротического отека при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

Особые указания

Двойная блокада РААС

Доказано, что одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому не рекомендуется назначать ингибиторы АПФ, АРА II или алискирен для двойной блокады РААС.

Если есть абсолютные показания к двойной блокаде РААС, то она должна проводиться под тщательным наблюдением специалиста, с частым контролем АД, функции почек и содержания электролитов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

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 Тенлиза®. 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.

Острый инфаркт миокарда

Рекомендуется проведение стандартного лечения (тромболитики, ацетилсалициловая кислота, бета-адреноблокаторы).

Возможно одновременное применение лизиноприла с внутривенным введением нитроглицерина или применением трансдермального нитроглицерина.

У пациентов с острым инфарктом миокарда и риском дальнейших нарушений гемодинамики, ухудшением состояния после введения вазодилататоров, терапию лизиноприлом начинать не следует. К таким пациентам относятся лица с систолическим АД ≤ 100 мм рт. ст. или кардиогенным шоком. У пациентов с систолическим АД ≤ 120 мм рт. ст. необходимо снизить дозу в течение первых 3 дней после инфаркта миокарда. У пациентов с систолическим АД ≤ 100 мм рт. ст. следует уменьшать поддерживающую дозу вплоть до 5 мг (или временно до 2,5 мг). У пациентов со стойкой артериальной гипотензией (систолическое АД < 90 мм рт. ст. в течение 1 часа и дольше) лизиноприл следует отменить.

Аортальный стеноз, митральный стеноз, ГОКМП

Как и все сосудорасширяющие препараты, препарат Тенлиза® 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 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. В

случае снижения функции почек прием препарата Тенлиза® 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 Тенлиза® 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

Случаи анафилактического шока были зарегистрированы у пациентов, которым проводился гемодиализ через полиакрилнитриловые мембраны (например, AN69®), и которые одновременно получали ингибиторы АПФ, 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 (ЛПНП)

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 Тенлиза®, 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 Тенлиза® 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 Тенлиза® 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, ко-тримоксазола (триметоприм + сульфаметоксазол)). При необходимости одновременного приема с вышеперечисленными препаратами необходимо контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Этнические различия

У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне приема ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек. Применение ингибиторов АПФ оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

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 управлять транспортными средствами, механизмами

Применять препарат Тенлиза® 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 контурной ячейковой упаковке 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 применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

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

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

Производитель

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

Тел.: (495) 994-70-70

Факс: (495) 994-70-78

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

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

Представитель фирмы



Тамкович Т. В.