

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Теночек® (Tenochek®)**

**Регистрационный номер:** П N015548/01

**Торговое название препарата:** Теночек®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:**

амлодипин + атенолол

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав:**

1 таблетка содержит активные вещества:

Амлодипин - 5 мг, Атенолол - 50 мг

Вспомогательные вещества:

Крахмал кукурузный 222,579 мг, кальция фосфат двуосновный 17,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 17,00 мг, повидон-30 5,00 мг, натрия крахмал гликолят 6,00 мг, тальк очищенный 7,00 мг, магния стеарат 5,00 мг, кремния коллоидного двуокись 3,00 мг, спирт изопропиловый, вода очищенная.

**Описание**

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоские, со скошенными краями и тиснением ТС на одной стороне и делительной риской на другой стороне.

**Фармакотерапевтическая группа:**

Гипотензивное комбинированное средство (бета-адреноблокатор и блокатор «медленных» кальциевых каналов).

Код АТХ: С07ЕВ

**Фармакодинамика**

Комбинированный антигипертензивный препарат. Эффект обусловлен действием двух компонентов: бета<sub>1</sub>-адреноблокатора (атенолол) и блокатора «медленных» кальциевых каналов (амлодипин).

Фиксированная комбинация ателолола и амлодипина считается наиболее эффективной комбинацией при рассмотрении её с позиций метаболического и гемодинамического взаимодействия лекарственных средств. Прием амлодипина ведет к дилатации артериол, выражающейся рефлексорной тахикардией. Это один из основных побочных эффектов амлодипина. Увеличение частоты сердечных сокращений приводит к повышению потребности миокарда в кислороде, что нежелательно для пациентов с ишемической болезнью сердца. Будучи селективным блокатором  $\beta_1$ -адренергических рецепторов, ателолол нивелирует рефлексорную тахикардию, вызываемую приемом амлодипина.

Клинические исследования последних лет продемонстрировали благоприятное влияние терапии блокаторов «медленных» кальциевых каналов на липидный спектр крови, что способствует снижению риска сердечно-сосудистых исходов.

Взаимодополняющий механизм действия амлодипина, снижающего общее периферическое сопротивление сосудов и ателолола, уменьшающего сердечный выброс, приводит к более выраженному гипотензивному эффекту и лучшей переносимости по сравнению с монотерапией амлодипином и ателололом, улучшая соотношение эффективность/побочные эффекты.

### Ателолол

Ателолол - селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор, не обладающий мембраностабилизирующей и внутренней симпатомиметической активностями. В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов ателолол в терапевтических дозах оказывает менее выраженное влияние на  $\beta_2$ -адренорецепторы внутренних органов (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки), а также на  $\beta_2$ -адренорецепторы, участвующие в регуляции метаболизма. При применении в высоких дозах (более 100 мг в сутки) ателолол теряет селективность и оказывает  $\beta_2$ -адреноблокирующее действие.



В терапевтических дозах атенолол блокирует преимущественно бета<sub>1</sub>-адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из аденозинтрифосфата (АТФ), снижает внутриклеточный ток ионов кальция. Оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие. Атенлол снижает автоматизм синусового узла, урежает частоту сердечных сокращений (ЧСС) в покое и при физической нагрузке, замедляет атриовентрикулярную проводимость, уменьшает возбудимость и сократимость миокарда. Уменьшает потребность миокарда в кислороде. Снижает активность ренина плазмы крови. Отрицательный хронотропный эффект проявляется через 1 час после приема внутрь, достигает максимума спустя 2-4 часа, продолжается 24 часа.

В начале лечения бета-адреноблокаторами (в первые 24 часа после приема внутрь) общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) несколько увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов). Через 1-3 суток применения препарата ОПСС возвращается к исходному. При длительной терапии изначально повышенное ОПСС снижается.

Атенлол оказывает антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Антигипертензивный эффект связан с уменьшением сердечного выброса, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы, чувствительности барорецепторов и влиянием на центральную нервную систему. Антигипертензивное действие проявляется как в снижении систолического, так и диастолического артериального давления (АД), уменьшении ударного и минутного объемов крови.

В терапевтических дозах не оказывает влияния на тонус периферических артерий. Антигипертензивный эффект продолжается 24 часа, при регулярном применении стабилизируется к концу второй недели лечения. Антиангинальный эффект атенолола определяется снижением потребности миокарда в кислороде в результате уменьшения ЧСС (удлинение диастолы и

улучшение перфузии миокарда) и сократимости, а также снижением чувствительности миокарда к воздействию симпатической стимуляции. С другой стороны, атенолол может повышать потребность в кислороде за счет повышения конечного диастолического давления в левом желудочке, увеличения растяжения мышечных волокон желудочком, особенно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Антиаритмическое действие атенолола обусловлено подавлением синусовой тахикардии и устранением аритмогенных симпатических воздействий на проводящую систему сердца, уменьшением скорости распространения возбуждения через синоатриальный узел и удлинением рефрактерного периода. Угнетает проведение импульсов в андеградном и, в меньшей степени, в ретроградном направлениях через AV узел и по дополнительным путям проведения.

Применение атенолола в ранние сроки острого инфаркта уменьшает размер инфаркта, снижает частоту осложнений и летальность. При применении атенолола уменьшается частота возникновения желудочковых аритмий. Существенное облегчение болей может способствовать снижению потребности в опиоидных анальгетиках. В клинических исследованиях установлено, что атенолол достоверно уменьшает смертность в течение первых 7 суток от момента развития инфаркта миокарда.

### Амлодипин

Производное дигидропиридина - блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), оказывает гипотензивное и антиангинальное действие. Блокирует «медленные» 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, уменьшает постнагрузку на сердце, снижает потребность миокарда в кислороде;

- расширяя коронарные артерии и артериолы в неизмененных и в 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 увеличивает толерантность к физической нагрузке, замедляет развитие приступов стенокардии и «ишемической» депрессии сегмента ST, снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина и других нитратов.

Оказывает длительное дозозависимое гипотензивное действие. Гипотензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы 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. Амлодипин 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 пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Значимое снижение АД наблюдается через 6 - 10 часов, длительность эффекта - 24 часа.

У пациентов с заболеванием сердечно-сосудистой системы (включая коронарный атеросклероз с поражением одного сосуда и до стеноза 3-х и более

артерий, атеросклероз сонных артерий), перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА) или у пациентов со стенокардией применение амлодипина предупреждает развитие утолщения комплекса «интима-медиа» сонных артерий, снижает летальность от инфаркта миокарда, инсульта, ЧТКА, аорто-коронарного шунтирования, приводит к снижению числа госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), снижает частоту вмешательств, направленных на восстановление коронарного кровотока.

Не повышает показатель смертности или развития осложнений и летальных исходов у пациентов с ХСН (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) на фоне терапии дигоксином, диуретиками и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). У пациентов с ХСН (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) неишемической этиологии при применении амлодипина существует вероятность возникновения отека легких.

### **Фармакокинетика**

#### Атенолол:

*Всасывание.* Абсорбция из желудочно-кишечного тракта – быстрая и неполная. Биодоступность составляет 40-50 %. После приема внутрь в дозах 50 мг и 100 мг средняя максимальная концентрация атенолола в плазме крови ( $C_{max}$ ) составляет соответственно 300 и 700 нг/мл. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови ( $TC_{max}$ ) – 2-4 часа. После приема внутрь в дозах 50-400 мг концентрация атенолола в плазме крови пропорциональна дозе.

*Распределение.* Связь с белками плазмы крови низкая (не превышает 6-16 %). Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

*Метаболизм.* Атенолол практически не метаболизируется в печени. Образующиеся в небольшом количестве (менее 10 % от принятой дозы)



гидроксильный метаболит и глюкуронид не обладают фармакологической активностью.

*Выведение.* Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) атенолола из плазмы крови составляет 6-9 часов (увеличивается у пациентов пожилого возраста). Атенлол выводится почками путем клубочковой фильтрации (85 - 100 % в неизмененном виде). Неабсорбированный атенолол (50 - 60 % принятой внутрь дозы) выводится с калом в неизмененном виде.

#### Амлодипин:

*Всасывание.* После приема внутрь амлодипин хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Средняя абсолютная биодоступность составляет 64 - 80 %, максимальная концентрация в сыворотке крови наблюдается через 6-12 часов. Равновесная концентрация достигается после 7-8 дней терапии. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина.

*Распределение.* Средний объем распределения составляет 21 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть препарата находится в тканях, а меньшая – в крови. Большая часть препарата, находящегося в крови (97,5 %), связывается с белками плазмы крови.

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

*Выведение.* После однократного приема внутрь период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) варьирует от 35 до 50 часов, при повторном назначении  $T_{1/2}$  составляет приблизительно 45 часов. Около 60 % принятой внутрь дозы выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 10 % - в неизмененном виде, а 20 – 25 % через кишечник с желчью. Общий клиренс амлодипина составляет 0,116 мл/с/кг (7 мл/мин/кг, 0,42 л/ч/кг).

#### **Фармакокинетика в особых группах пациентов**

##### Атенлол

### *Нарушение функции почек*

Нарушение функции почек сопровождается удлинением периода полувыведения и кумуляцией атенолола. При клиренсе креатинина (КК) ниже 35 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> период полувыведения составляет 16-27 часов, при КК ниже 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – не более 27 часов.

### *Нарушения функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени изменения фармакокинетики и кумуляции атенолола не отмечается.

### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста увеличивается период полувыведения атенолола.

## Амлодипин

### *Нарушения функции почек*

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на кинетику амлодипина. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер. При гемодиализе не удаляется.

### *Нарушения функции печени*

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

### *Пациенты пожилого возраста*

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

## **Показания к применению**

- Артериальная гипертензия
- Профилактика приступов стенокардии

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- шок (включая кардиогенный шок)



- выраженная артериальная гипотензия
- обструкция выносящего тракта левого желудочка, клинически значимый стеноз аорты
- атриовентрикулярная блокада II и III степени
- синдром слабости синусового узла
- синоаурикулярная блокада
- острая сердечная недостаточность
- хроническая сердечная недостаточность II Б - III стадии декомпенсированная
- тяжелые нарушения периферического кровообращения
- выраженная брадикардия
- метаболический ацидоз
- бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких
- стенокардия Принцметала
- кардиомегалия без признаков сердечной недостаточности
- одновременный прием с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО)
- феохромоцитома (без одновременного применения альфа-блокаторов)
- беременность и период грудного вскармливания
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)

***С осторожностью:***

- атриовентрикулярная блокада I степени
- синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия)
- нарушении функции печени
- аортальный стеноз, митральный стеноз
- хроническая сердечная недостаточность неишемической этиологии (III-IV функционального класса по классификации NYHA)
- нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала)
- артериальная гипотензия, при одновременном применении с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

- острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после него)
- хроническая обструктивная болезнь легких (в т.ч. эмфизема легких)
- хроническая почечная недостаточность
- феохромоцитома (с одновременным приемом альфа-адреноблокаторов)
- сахарный диабет
- метаболический ацидоз
- гипогликемия
- тиреотоксикоз
- облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающая» хромота, синдром Рейно)
- миастения
- депрессия (в том числе в анамнезе)
- псориаз
- пожилой возраст

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

Беременным следует назначать Теночек® только в тех случаях, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

#### *Грудное вскармливание*

На период лечения препаратом необходимо отменить грудное вскармливание.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь, запивая необходимым количеством жидкости.

При артериальной гипертензии и стенокардии доза составляет 1 таблетка в сутки. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 2 таблеток в сутки. Максимальная суточная доза 2 таблетки.

### **Побочное действие**

Для обозначения частоты побочных эффектов используется следующая классификация ВОЗ: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто



( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна – не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Атенолол	Амлодипин	Теночек
		градация частоты		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	апластическая анемия	редко		редко
	тромбоцитарная пурпура	редко	очень редко	редко
	тромбоз			редко
	лейкопения		очень редко	
Нарушения со стороны иммунной системы	тромбоцитопения	редко	очень редко	
	аллергические реакции		очень редко	
Нарушения со стороны эндокринной системы	гинекомастия	редко	нечасто	редко
	гипогликемия (у пациентов, получающих инсулин)	редко		редко
	гипергликемия (у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом)	редко	очень редко	
	гипотиреоидное состояние	редко		редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	гипергликемия		очень редко	
	гиперлипидемия, гипогликемия			редко
	увеличение/снижение массы тела		нечасто	
Нарушения психики	депрессия	редко	нечасто	нечасто
	лабильность настроения	редко	нечасто	редко
	беспокойство (тревожность)	редко	нечасто	
	«кошмарные» сновидения	редко		
	кратковременная потеря памяти	редко	очень редко	
	спутанность сознания	редко	редко	
	галлюцинации	редко		нечасто
	повышенная утомляемость	редко	нечасто	нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	бессонница	нечасто	нечасто	нечасто
	сонливость	редко	нечасто	нечасто
	слабость, снижение скорости реакций, мышечная слабость, судороги	редко		
	парестезии	редко	нечасто	редко
	тремор, дисгевзия, обморок, гипестезия		нечасто	
	головная боль, головокружение	редко	часто	нечасто
	гипертонус мышц, периферическая нейропатия		очень редко	
	экстрапирамидные нарушения		частота неизвестна	
	астения	редко	нечасто	редко
	снижение способности к концентрации внимания	редко		нечасто
	тревога, звон в ушах, извращение вкуса		нечасто	
	мигрень, повышенное потоотделение, апатия, ажитация		очень редко	
	нарушение зрения	редко	нечасто	редко

Нарушения со стороны органа зрения	уменьшение секреции слезной жидкости, сухость глаз	редко		
	боль в глазах	редко	нечасто	
	диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит		нечасто	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	шум в ушах		нечасто	
Нарушения со стороны сердца	брадикардия	часто	очень редко	
	появление симптомов сердечной недостаточности			редко
	развитие или усугубление течения ХСН	редко	очень редко	
	одышка	редко	очень редко	редко
	нарушение АВ проводимости	редко		редко
	аритмия	редко		
	боль в грудной клетке		очень редко	
	ощущение сердцебиения	редко	часто	редко
	нарушение ритма сердца (включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)		очень редко	
	брадикардия	часто	очень редко	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	инфаркт миокарда		очень редко	
	похолодание конечностей	часто		редко
	ортостатическая гипотензия	редко	очень редко	
	перемежающаяся хромота (если уже присутствует), синдром Рейно	редко		
	«приливы» крови к коже лица		часто	нечасто
	выраженное снижение АД	редко	нечасто	нечасто
	периферические отеки (лодыжек, стоп)	редко	часто	редко
	васкулит		очень редко	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	ощущение холода и парестезии в конечностях			редко
	бронхоспазм (может возникнуть у пациентов с бронхиальной астмой или астматическими нарушениями в анамнезе), апноэ	редко		редко
	заложенность носа	редко		
	диспноэ	редко		редко
	одышка, ринит, кашель		нечасто	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея, запор	часто	нечасто	нечасто
	изменение вкуса	редко	очень редко	
	боль в животе		часто	нечасто
	тошнота	часто	часто	часто
	диспепсия		нечасто	редко
	изменение ритма дефекации		часто	
	рвота	часто	нечасто	нечасто
	сухость во рту	редко	нечасто	нечасто
	повышение аппетита		редко	
	панкреатит, гастрит		очень редко	
гиперплазия десен		редко	редко	
гипербилирубинемия		очень редко		



Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	гепатит		очень редко	
	повышение активности «печеночных» ферментов (связанное с холестазом), желтуха		очень редко	редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	дерматит	редко	редко	редко
	кожный зуд	редко	нечасто	редко
	фоточувствительность	редко		редко
	усиление потоотделения, гиперемия кожи, обострение течения псориаза, обратимая алопеция	редко		
	реакции гиперчувствительности, включая отек Квинке	частота неизвестна		
	алопеция, ксеродермия, пурпура, депигментация кожи, гипергидроз, сыпь, экзантема		очень редко	
	крапивница	редко	нечасто	нечасто
	ангионевротический отек, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона		очень редко	
	мультиформная эритема		очень редко	редко
	токсический эпидермальный некролиз		частота неизвестна	
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния	внутриутробная задержка роста плода, гипогликемия у плода/ новорожденного, брадикардия у плода/ новорожденного	частота неизвестна		
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	мышечные судороги		нечасто	редко
	миалгия		нечасто	редко
	артралгия, боль в спине		нечасто	
	артроз		нечасто	
	миастения		редко	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	расстройство мочеиспускания, никтурия		нечасто	
	учащенное мочеиспускание		нечасто	редко
	дизурия, полиурия		очень редко	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	снижение потенции, снижение либидо	редко		редко
	гинекомастия	редко	нечасто	редко
Общие расстройства и нарушения в месте введения	утомляемость	часто	часто	
Лабораторные и инструментальные данные	агранулоцитоз, увеличение титра антинуклеарных антител	очень редко		
	гипербилирубинемия	очень редко	очень редко	
	лейкопения	очень редко	очень редко	
	тромбоцитопения	редко	очень редко	
	повышение активности «печеночных» ферментов	очень редко	очень редко	редко
	гипергликемия	редко	очень редко	

## **Передозировка**

*Симптомы:* выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада II-III степени, нарастание симптомов сердечной недостаточности, выраженное снижение АД, бронхоспазм, гипогликемия.

*Лечение:* при выраженной брадикардии показано внутривенное введение 1 мл 0,1% раствора атропина сульфата. При AV блокаде II и III степени возможно назначение изопrenalина в таблетках по 5 мг под язык (при необходимости повторный прием через 2-4 часа) или внутривенное капельное или медленное струйное введение препарата в дозе 0,5-1 мг. При возникновении бронхоспазма показаны бета<sub>2</sub>-адреномиметики. Для восстановления тонуса сосудов - применение сосудосуживающих препаратов (при отсутствии противопоказаний к их применению); для устранения последствий блокады кальциевых каналов - внутривенное введение глюконата кальция.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### ***По атенололу***

#### Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК)

При одновременном применении бета-адреноблокаторов с недигидропиридиновыми БМКК, такими как верапамил и дилтиазем, усиливается отрицательное действие на сократимость миокарда и атриовентрикулярную проводимость, что может привести к выраженной артериальной гипотензии, атриовентрикулярной блокаде и остановке сердца. Противопоказано внутривенное введение верапамила и дилтиазема на фоне применения атенолола. В случае необходимости внутривенное введение верапамила или дилтиазема следует осуществлять не ранее, чем через 48 часов после последнего приема атенолола. Одновременное применение атенолола и нифедипина может приводить к значительному снижению АД и возникновению симптомов сердечной недостаточности (у пациентов с латентной сердечной недостаточностью).

#### Гипотензивные средства центрального действия

Бета-адреноблокаторы могут увеличить риск развития и тяжесть



«рикошетной» артериальной гипертензии (синдром «отмены») при прекращении приема клонидина. При одновременном применении атенолола и клонидина бета-адреноблокатор следует отменить за несколько дней до прекращения приема клонидина. Если предполагается замена клонидина на атенолол, то следует назначать бета-адреноблокатор через несколько дней после отмены клонидина. При одновременном применении атенолола с метилдопой и клонидином возможно возникновение выраженной брадикардии.

#### Антиаритмические средства

Антиаритмические препараты IA класса (например, дизопирамид) и III класса (например, амиодарон) при одновременном применении с атенололом могут замедлять AV и снижать сократительную способность сердца. Такие эффекты реже наблюдались при применении препарата в сочетании с антиаритмическими препаратами IA класса (хинидин), IB класса (токаинид, мексилетин, лидокаин) и IC класса (флекаинид, пропafenон).

#### Сердечные гликозиды

При одновременном применении атенолола и сердечных гликозидов повышается риск развития брадикардии и нарушения AV.

#### Финголимод

Финголимод может усилить отрицательный хронотропный эффект бета-адреноблокаторов и привести к выраженной брадикардии. Одновременное применение финголимод и атенолола не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения указанных препаратов требуется тщательное наблюдение за состоянием пациента. Рекомендуется начинать комбинированную терапию в условиях стационара и осуществлять соответствующий мониторинг (показан длительный контроль ЧСС, по меньшей мере, до утра следующего дня после первого одновременного приема финголимод и бета-адреноблокатора).

#### Препараты, снижающие артериальное давление

При одновременном применении атенолола с гипотензивными препаратами разных групп или нитратами происходит усиление антигипертензивного действия. При одновременном применении с баклофеном возможно значительное снижение АД. При необходимости совместного применения может потребоваться коррекция дозы атенолола.

#### Симпатомиметики

Одновременное применение атенолола с бета-адреномиметиками (такими как изопреналин или добутамин) может приводить к снижению эффекта обоих препаратов.

#### Гипогликемические лекарственные средства

При одновременном применении с атенололом может усиливаться гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь. Признаки гипогликемии, в частности тахикардия, могут маскироваться или подавляться.

#### Средства для общей анестезии

Средства для ингаляционного наркоза (например, метоксифлуран) могут увеличивать риск кардиодепрессивного действия. Отмечается уменьшение рефлекторной тахикардии, увеличение риска возникновения брадиаритмий и выраженной артериальной гипотензии.

#### Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП (например, ибупрофен, индометацин) могут снижать антигипертензивный эффект атенолола (посредством задержки ионов магния и блокады синтеза простагландина почками).

#### Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)

Ингибиторы МАО (за исключением ингибиторов МАО В) могут усиливать антигипертензивное действие бета-адреноблокаторов. Одновременное применение также может привести к развитию гипертонического криза. Одновременное применение атенолола с ингибиторами МАО не рекомендуется. Перерыв в лечении между отменой ингибиторов МАО и назначением атенолола должен составлять не менее 14 дней.



### Алкалоиды спорыньи

Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения.

### Прочие взаимодействия

Лекарственные средств, истощающие депо катехоламинов (такие как резерпин или гуанетидин) могут усиливать действие бета-адреноблокаторов и приводить к возникновению выраженной брадикардии или артериальной гипотензии.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические лекарственные средства (нейролептики), этанол, седативные и снотворные средства могут усиливать антигипертензивный эффект атенолола и привести к чрезмерному снижению АД.

При совместном применении атенолола с аминофиллином и теофиллином возможно взаимное подавление терапевтических эффектов.

Антигипертензивное действие атенолола ослабляет эстрогены и глюкокортикостероиды (вследствие задержки натрия).

Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб повышают риск возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии.

### ***По амлодипину***

При совместном применении амлодипина (III поколение БМКК) с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе с индометацином, не было обнаружено клинически значимого взаимодействия.

Возможно усиление антиангинального и гипотензивного действия БМКК при совместном применении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами, а также усиление их гипотензивного действия при совместном применении с альфа-адреноблокаторами и нейролептиками.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

Амлодипин может также безопасно применяться одновременно с антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь. Однократный прием 100 мг силденафила у пациентов с 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.

Симвастатин: одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводит к повышению экспозиции симвастатина на 77 %. В таких случаях следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь): амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Противовирусные средства (ритонавир): увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе и амлодипина.

Нейролептики и изофлуран: усиление гипотензивного действия производных дигидропиридина.

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.

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

Исследования одновременного применения амлодипина и циклоспорина у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки, не проводились. 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 принимать во внимание эти данные и контролировать концентрацию циклоспорина у этой группы пациентов при одновременном применении циклоспорина и амлодипина. 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.

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

Грейфрутовый сок: одновременный однократный прием 240 мг грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применять грейпфрутовый сок и амлодипин одновременно, так как при генетическом полиморфизме изофермента CYP3A4 возможно повышение биодоступности амлодипина и, вследствие этого, усиление гипотензивного эффекта.

Алюминий- или магнийсодержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Ингибиторы изофермента CYP3A4: при одновременном применении дилтиазема в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пациентов от 69 до 87 лет с артериальной гипертензией, отмечается повышение системной экспозиции амлодипина на 57 %. Одновременное применение амлодипина и эритромицина у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводит к значительным изменениям экспозиции амлодипина (увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 22 %). Несмотря на то, что клиническое значение этих эффектов до конца не ясно, они могут быть более ярко выражены у пожилых пациентов.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол) могут приводить к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин и ингибиторы изофермента CYP3A4.

Кларитромицин: ингибитор изофермента CYP3A4. У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения артериального давления. Пациентам, принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Индукторы изофермента CYP3A4: данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина нет. Следует тщательно контролировать артериальное давление при одновременном применении амлодипина и индукторов изофермента CYP3A4.

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 в случае необходимости.

Ингибиторы механической мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR): ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус представляют собой субстраты изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.

### **Особые указания**

*Атенолол*

Прекращение терапии и синдром «отмены»

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) резкая отмена бета-адреноблокаторов может вызвать увеличение частоты или тяжести



ангинозных приступов, поэтому прекращение приема атенолола у пациентов с ИБС необходимо проводить постепенно.

Нельзя резко прерывать лечение из-за опасности развития тяжелых аритмий и инфаркта миокарда. Отмену атенолола проводят постепенно, снижая дозу в течение 1-2 недель и более (снижают дозу на 25% в 3-4 дня). В случае значительного утяжеления стенокардии или развития острого коронарного синдрома следует временно возобновить прием атенолола.

### Сердечная недостаточность

Бета-адреноблокаторы снижают сократимость миокарда и могут вызывать развитие сердечной недостаточности у пациентов с наличием в анамнезе сердечной недостаточности, миокардиальной недостаточности или кардиомиопатии (например, обусловленной хроническим алкоголизмом). У некоторых пациентов без сердечной недостаточности в анамнезе угнетение сократимости миокарда при применении бета-адреноблокаторов может привести к ее возникновению.

Атенолол, как и другие бета-адреноблокаторы, не должен применяться при декомпенсированной хронической сердечной недостаточности. У пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью применение атенолола требует особой осторожности. При возникновении симптомов сердечной недостаточности рекомендуется назначение диуретиков, сердечных гликозидов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), вазодилататоров. Если симптомы сердечной недостаточности сохраняются, атенолол необходимо отменить.

### Атриовентрикулярная блокада I степени

Как и другие бета-адреноблокаторы, атенолол может вызывать удлинение интервала PQ на ЭКГ. Следует с осторожностью применять атенолол у пациентов с атриовентрикулярной блокадой I степени.

### Вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала)

Неселективные бета-адреноблокаторы могут увеличивать частоту и продолжительность ангинозных приступов у пациентов с вазоспастической

стенокардией (стенокардией Принцметала) вследствие опосредованной альфа-рецепторами вазоконстрикции коронарной артерии. Кардиоселективные бета<sub>1</sub>-адреноблокаторы при вазоспастической стенокардии следует применять с особой осторожностью. В связи с отсутствием опыта клинического применения атенолол противопоказан при вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала).

#### Брадикардия

Бета-адреноблокаторы могут вызывать брадикардию. При урежении частоты сердечных сокращений ЧСС в покое менее 50-55 уд./мин следует уменьшить дозу или прекратить прием атенолола.

Следует обучить пациента методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 50 уд./мин.

#### Заболевания периферической системы

Осторожность необходима при применении атенолола у пациентов с заболеваниями периферических сосудов легкой или умеренной степени тяжести (в том числе у пациентов с синдромом Рейно), поскольку бета-адреноблокаторы могут усиливать симптомы артериальной недостаточности.

#### Заболевания легких, ассоциированные с бронхиальной обструкцией

По сравнению с неселективными бета-адреноблокаторами, кардиоселективные бета<sub>1</sub>-адреноблокаторы обладают меньшим воздействием на функцию легких. Пациентам с бронхообструктивными заболеваниями можно назначать кардиоселективные адреноблокаторы в случае непереносимости и/или неэффективности других гипотензивных лекарственных средств, но при этом следует строго следить за дозировкой. Передозировка опасна развитием бронхоспазма. При обструктивных заболеваниях дыхательных путей атенолол назначают только в случае абсолютных показаний. При необходимости его назначения в некоторых случаях можно рекомендовать применение бета<sub>2</sub>-адреномиметиков. У курильщиков эффективность бета-адреноблокаторов ниже, чем у некурящих.

#### Сахарный диабет



При сахарном диабете атенолол может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов, атенолол в терапевтических дозах практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление содержания глюкозы в крови до нормальной концентрации.

#### Тиреотоксикоз

При тиреотоксикозе атенолол может маскировать определенные клинические признаки тиреотоксикоза (например, тахикардию). Резкая отмена у пациентов с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику и вызвать развитие тиреотоксического криза.

Влияние бета-адреноблокаторов на обмен гормонов щитовидной железы может привести к повышению содержания свободного тироксина (Т<sub>4</sub>) в сыворотке крови. При отсутствии каких-либо объективных признаков или симптомов тиреотоксикоза для подтверждения диагноза тиреотоксикоза необходимо дополнительное исследование.

#### Феохромоцитомы

Пациентам с феохромоцитомой до начала применения любого бета-адреноблокатора (в том числе атенолола) необходимо назначить альфа-адреноблокатор.

#### Хирургическое вмешательство и общая анестезия

Особое внимание необходимо в случаях, если требуется хирургическое вмешательство под общей анестезией у пациентов, принимающих атенолол. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает бета-адреноблокатор (риск лекарственных взаимодействий с развитием брадиаритмий и артериальной гипотензии). Для общей анестезии следует выбрать препарат с возможно минимально отрицательным инотропным действием. В целом не рекомендуется прекращать прием бета-адреноблокаторов в периоперационном периоде без явной необходимости, так как блокада бета-адренорецепторов снижает риск возникновения аритмий во время вводного наркоза и интубации трахеи. В случае необходимости

прерывания лечения, прием атенолола следует прекратить за 48 часов до хирургического вмешательства.

#### Реакции повышенной чувствительности

Бета-адреноблокаторы могут повысить чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций/реакций гиперчувствительности. Применение обычных терапевтических доз эпинефрина (адреналина) на фоне приема бета-адреноблокаторов не всегда приводит к достижению желаемого клинического эффекта.

Атенолол может вызывать реакции гиперчувствительности (включая крапивницу и ангионевротический отек). Необходимо соблюдать осторожность при назначении атенолола пациентам с тяжелыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе или проходящим курс десенсибилизации.

#### Контактные линзы

При применении атенолола возможно уменьшение продукции слезной железы, что имеет значение у пациентов, пользующихся контактными линзами.

#### Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек следует корректировать дозу атенолола в зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации.

#### Пожилой возраст

У пожилых пациентов атенолол следует применять с особой осторожностью. В случае появления у пациентов пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 60 уд./мин), артериальной гипотензии (систолическое АД ниже 100 мм рт. Ст.), AV блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжелых нарушений функции печени и почек необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение.

У пожилых пациентов рекомендуется регулярно контролировать функции почек (не реже чем 1 раз в 4-5 месяцев).

#### Псориаз



Бета-адреноблокаторы могут вызывать обострение псориаза. При решении вопроса о применении атенолола у пациентов с псориазом следует тщательно соотнести предполагаемую пользу от применения препарата и возможный риск обострения течения псориаза.

### Депрессия

Рекомендуется прекратить терапию при развитии депрессии, вызванной приемом бета-адреноблокаторов.

### Комбинированная терапия

В случае необходимости внутривенное введение верапамила или дилтиазема следует осуществлять не ранее, чем через 48 часов после последнего приема атенолола.

При одновременном применении атенолола и клонидина прием атенолола прекращают за несколько дней до отмены клонидина с целью избежания синдрома «отмены» (развития «рикошетной» артериальной гипертензии).

Лекарственные средства, истощающие депо катехоламинов (например, резерпин или гуанетидин), могут усиливать действие бета-адреноблокаторов, поэтому пациенты, принимающие такие комбинации лекарственных средств, должны находиться под постоянным наблюдением врача для выявления выраженного снижения АД или брадикардии.

### Лабораторные исследования

Атенолол следует отменить перед исследованием содержания катехоламинов, норметанефрина и ванилилминдальной кислоты в крови и моче, а также титра антинуклеарных антител в крови.

### **Амлодипин**

Необходимо поддержание гигиены зубов и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

У пациентов пожилого возраста может удлиняться  $T_{1/2}$  и снижаться клиренс препарата. Изменение доз не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлены.

Несмотря на отсутствие у БМКК синдрома «отмены», прекращение лечения препаратом Теночек® желательно проводить, постепенно уменьшая дозу препарата.

На фоне применения амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV функциональных классов по классификации NYHA неишемического генеза отмечалось повышение частоты развития отека легких, несмотря на отсутствие признаков ухудшения сердечной недостаточности.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

В период лечения препаратом Теночек® необходимо воздержаться от управления транспортными средствами, занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### **Форма выпуска**

По 14 таблеток контурной ячейковой упаковке (блистере) из фольги алюминиевой и плёнки ПВХ.

По 2 блистера в пачке картонной, в комплекте с инструкцией по применению.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

4 года.

Не применять после истечения срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.



**Наименование и адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения**

Ипка Лабораториз Лимитед, Индия

48, Kandivli Industrial Estate, Kandivli (West), Mumbai 400 067, India

**Производитель**

«логотип фирмы (на английском языке)»

Ипка Лабораториз Лимитед, Индия

Plot No. 255/1, Athal, Silvassa - 396 230, Dadra and Nagar Haveli (U.T.), India

Уч. No. 255/1, Атал, Силвасса - 396 230, Дадра и Нагар Хавели (С.Т.),

Индия

**Организация, принимающая претензии потребителей:**

Представительство компании Ипка Лабораториз Лимитед (Индия)

117342, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 17, офис 37

Тел: (495) 407-08-84/85

Email: phv@ipca.ru

Руководитель отдела регистрации ЛС  
компании «Ипка Лабораториз Лимитед»



Т.А. Шафеев