

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ТОНОРМА®**  
**(TONORMA)**

**Склад:**

*діючі речовини:* atenolol, chlortalidone, nifedipine.

1 таблетка містить: атенололу 100 мг, хлорталідону 25 мг, ніфедипіну 10 мг;

*допоміжні речовини:* магнію карбонат легкий, крохмаль картопляний, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, поліетиленгліколь, титану діоксид (Е 171), жовтий захід FCF (Е 110).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки, вкриті оболонкою, жовто-оранжевого кольору, круглої форми, із двоопуклою поверхнею, з рискою, на поверхні допускаються крапління білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Селективні  $\beta_1$ -адреноблокатори у комбінації з іншими гіпотензивними засобами. Код АТХ С07F В03.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

Тонорма® – комбінований антигіпертензивний лікарський засіб, що містить атенолол, ніфедипін та хлорталідон. Антигіпертензивний ефект лікарського засобу зумовлений механізмом дії його складових компонентів, і в першу чергу основного з них – атенололу.

*Атенолол* – кардіоселективний  $\beta_1$ -адреноблокатор. Чинить антигіпертензивний, антиангінальний та антиаритмічний ефекти. Не має внутрішньої симпатоміметичної активності та мембраностабілізуючої дії. Блокує переважно  $\beta$ -адренорецептори серця та зменшує стимулювальний вплив на серце симпатичної нервової системи та циркулюючих у крові катехоламінів, унаслідок чого зменшується автоматизм синусового вузла, частота серцевих скорочень, уповільнюється атріовентрикулярна провідність, знижується скоротливість міокарда, знижується потреба міокарда у кисні.

*Хлорталідон* – тіазидоподібний діуретик тривалої дії. Блокує реабсорбцію іонів натрію, хлору та відповідно рідини у дистальних каналцях нефрону. Збільшує виведення з організму іонів калію, магнію. Затримує виведення іонів кальцію та сечової кислоти. Знижує артеріальний тиск за рахунок зменшення обсягу циркулюючої крові, зниження серцевого викиду, а також зменшення загального периферичного опору судин при тривалому застосуванні.

*Ніфедипін* – кальцієвий антагоніст 1,4-дигідропіридинового типу. Він гальмує трансмембранний потік іонів кальцію через повільні кальцієві канали у клітині. Діє на клітини міокарда та гладенької мускулатури коронарних артерій та периферичних судин.

У серці ніфедипін розширює коронарні артерії, особливо великі кровопостачальні судини, і навіть інтактні сегменти стінок частково стенозованих судин. Крім того, ніфедипін знижує тонус гладеньких м'язів коронарних артерій, що призводить до збільшення коронарного кровотоку та запобігає ангіоспазму. При довготривалому застосуванні запобігає розвитку атеросклеротичних бляшок у стінці судин. Зменшує потребу міокарда у кисні за рахунок зменшення післянавантаження. Знижує тонус гладенької мускулатури артеріол, тим самим зменшує підвищений опір периферичних судин, що призводить до зниження артеріального тиску. Ніфедипін збільшує виведення натрію та рідини з організму. Антигіпертензивна дія особливо виражена у хворих з артеріальною гіпертензією.

#### *Фармакокінетика.*

Складові діючі речовини лікарського засобу не взаємодіють між собою, тому метаболізм кожного компоненту проходить своїм шляхом. Після перорального застосування основний його компонент атенолол абсорбується у шлунково-кишковому тракті у кількості 50–60 %. З білками плазми крові зв'язується менше 5 % лікарського засобу, об'єм розподілу становить 0,7 л/кг. Проникає крізь плацентарний бар'єр та у грудне молоко. Атеналол практично не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) становить 6–9 годин і може подовжуватися при порушеній функції нирок. Фармакологічні ефекти атенололу продовжуються тривалий період – до 24 годин. 85 % прийнятої дози виводиться із сечею у незміненому вигляді.

Ніфедипін швидко всмоктується при пероральному застосуванні. Максимальна концентрація у плазмі крові виявляється через 30 хвилин після прийому. Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) становить 3–4 годин. Приблизно 80 % виводиться нирками у вигляді неактивних метаболітів, майже 15 % – з фекаліями.

Хлорталідон добре всмоктується при пероральному застосуванні, у системному кровотоці абсорбується на поверхні еритроцитів, менше зв'язується з білками плазми крові. Діуретичний ефект розпочинається через 2–4 години після прийому і триває протягом 1 доби і більше, інколи до 3 діб. Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) тривалий – 30–40 годин. Виводиться із сечею (приблизно 25 %) і калом (майже 75 %). Особливістю дії хлорталідону є відносна тривалість діуретичного ефекту, що зумовлено його повільним виведенням нирками.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

Артеріальна гіпертензія, у разі, коли терапія одним або двома з компонентів лікарського засобу є неефективною.

##### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до атенололу, хлорталідону, ніфедипіну, до інших дигідропіридинів та  $\beta$ -адреноблокаторів або до інших компонентів лікарського засобу.

Інфаркт міокарда та перший місяць після перенесеного інфаркту міокарда.

Нестабільна стенокардія.

Гостра серцева недостатність.

Серцева недостатність (NYHA III-IV).

Синдром слабкості синусового вузла.

Синусова брадикардія (ЧСС менше 50 за 1 хв).

Атріовентрикулярна блокада II та III ступеня.

Синоатріальна блокада.

Клінічно значущий аортальний стеноз.

Артеріальна гіпотензія (сistolічний тиск менше 90 мм рт. ст.).

Кардіогенний шок.

Виражені порушення периферичного кровообігу.

Бронхіальна астма, бронхообструктивний синдром.

Метаболічний ацидоз.

Нелікована феохромоцитома.

Ілеостома, колостома.

Порфірія.

Подагра.

Тяжка печінкова і/або ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв), анурія.

Прекома, пов'язана з хворобою Аддісона.

Гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія.

Інтоксикація препаратами серцевих глікозидів.

Одночасне застосування з препаратами літію, інгібіторами MAO (за винятком інгібіторів MAO-B), рифампіцином.

Запальні захворювання кишечника або хвороба Крона.

Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам, які отримують верапаміл протягом останніх 48 годин.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

При одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами можливе:

*з неселективними інгібіторами зворотного нейронального захоплення моноамінів* – небезпечне зниження артеріального тиску; посилення ефекту хлорталідону, що входить до складу лікарського засобу; не застосовувати одночасно без нагляду лікаря;

*із антиаритмічними засобами, блокаторами «повільних» кальцієвих каналів, блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів* – посилення вираженості негативного хроно-, іно- і дромотропного впливу. Це може стати причиною тяжкої артеріальної гіпотензії, вираженої брадикардії і серцевої недостатності. Блокатори «повільних» кальцієвих каналів не слід застосовувати внутрішньовенно протягом 48 годин після відміни  $\beta$ -адреноблокаторів;

*з засобами для інгаляційного наркозу* (наприклад, галотан, метоксифлуран) зростає ризик пригнічення функції міокарда і розвитку артеріальної гіпотензії, тому за кілька днів до проведення наркозу необхідно припинити прийом лікарського засобу або підібрати засіб для наркозу з мінімальною негативною інотропною дією;

*з фентанілом* – може виникати артеріальна гіпотензія. Принаймні за 36 годин до проведення планової операції із застосуванням фентанілового наркозу необхідно припинити застосування ніфедипіну;

*із серцевими глікозидами* – виникнення тахі- або брадикардії, аритмій, а також посилення гіпокаліємії при одночасному застосуванні з препаратами наперстянки, тому слід проводити моніторинг лабораторних показників. Препарати наперстянки та атенолол уповільнюють серцевий ритм, погіршують передсердно-шлуночкову провідність. Також слід бути обережними, призначаючи лікарський засіб хворим, які приймають препарати наперстянки разом з неповноцінною дієтою (яка не забезпечує потребу організму у калії), або тим, хто має шлунково-кишкові захворювання;

*з гідралазіном і празозином* – посилюється антигіпертензивна дія, їх комбінація призводить до більшого зниження артеріального тиску, ніж при прийомі тільки одного лікарського засобу;

*з дигідропіридинами (наприклад, ніфедипіном)* – посилення гіпотензивного ефекту, серцевої недостатності у хворих з хронічною серцевою недостатністю, порушення серцевого ритму;

*з резерпіном, гуанетидином, гуанафацином, клонідином* – виникнення брадикардії. При одночасному застосуванні даних лікарських засобів прийом клонідину можна припинити тільки через кілька днів після припинення застосування лікарського засобу.  $\beta_1$ -адреноблокатори можуть загострювати «рикошетну» гіпертензію, яка може виникати після відміни клонідину. При одночасному застосуванні разом із катехоламіном

(наприклад, резерпін), під час досліджень спостерігалися артеріальна гіпотензія та/або брадикардія, що може призвести до запаморочення, синкопе або ортостатичної гіпотензії;  
 з метилдопою – посилення гіпотензивного ефекту та виникнення брадикардії;  
 з нестероїдними протизапальними засобами (наприклад, ібупрофен, індометацин), естрогенами,  $\alpha$ - та  $\beta$ -адреноміметиками, амінофіліном, теофіліном – послаблення ефекту атенололу, що входить до складу лікарського засобу;  
 з інгібіторами системи цитохрому P450 3A4 (зокрема макролідні антибіотики, інгібітори ВІЛ-протеаз, антимікотичні засоби групи азолів, флуоксетин, нефазодон, цизаприд, вальпроєва кислота, дилтіазем, циметидин, хінупристин/дальфопристин) – посилення ефекту ніфедипіну; при одночасному застосуванні даних лікарських засобів слід контролювати рівень артеріального тиску; азитроміцин, який структурно схожий на представників класу макролідних антибіотиків, не інгібує цитохром P450 3A4. Циметидин пригнічує активність цитохромного ізоферменту CYP3A4. Пацієнтам, які вже приймають циметидин, ніфедипін слід застосовувати з обережністю і поступовим збільшенням дози. При застосуванні інгібіторів ВІЛ-протеази одночасно з ніфедипіном не можна виключити істотного збільшення його плазмової концентрації через зниження метаболізму першого проходження і зниження виведення з організму;  
 з індукторами системи цитохрому P450 3A4 (зокрема, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал) – послаблення ефекту ніфедипіну. Застосування ніфедипіну може призвести до збільшення концентрації карбамазепіну та фенітоїну у сироватці крові. Пацієнтам, які вже приймають ніфедипін та фенітоїн чи карбамазепін одночасно, необхідно перебувати під постійним наглядом лікаря. У разі появи ознак токсичності або збільшення концентрації карбамазепіну та фенітоїну у сироватці крові слід зменшити дозу цих лікарських засобів;  
 з антигіпертензивними засобами різних груп, інгібіторами АПФ, антагоністами AT-1 рецепторів, діуретиками, периферичними вазодилаторами (інгібітори ФДЕ-5), нітратами, трициклічними антидепресантами, протиепілептичними засобами, барбітурами, фенотіазидами, баклофеном – посилення гіпотензивного ефекту;  
 з антидеполяризуючими міорелаксантами – посилення ефекту останніх;  
 з дигоскином – може підвищуватися концентрація дигоксину у плазмі крові. Слід контролювати концентрації дигоксину у плазмі крові та регулювати дози на початку лікування ніфедипіном у разі підвищення дози та припинення лікування ніфедипіном;  
 з сульфатом магнію – ніфедипін може посилювати токсичну дію сульфату магнію, що призводить до нейронм'язової блокади. Одночасне застосування ніфедипіну та сульфату магнію є небезпечним і може загрожувати життю пацієнта, тому застосовувати ці лікарські засоби разом не рекомендується;  
 з аміодароном виникає ризик порушення функції синусного або атріовентрикулярного вузла, автоматизму, провідності та скорочувальної здатності серця;  
 з циметидином – зменшується кліренс атенололу, що спричиняє підвищення його рівня у плазмі крові і підсилення терапевтичного ефекту;  
 з пропafenоном – посилення ефекту атенололу, що входить до складу лікарського засобу;  
 з ніотином – посилення ефекту атенололу в результаті зниження його метаболізму і підвищення рівня лікарського засобу в крові;  
 з препаратами, що містять калій – послаблення ефекту останніх;  
 з препаратами, що пригнічують центральну нервову систему – посилення седативного ефекту;  
 з літієм – посилення ефекту останнього;  
 з наркотичними анальгетиками – посилення наркотичного ефекту; небезпечна загальмованість;  
 з адреналіном, норадреналіном – посилення ефекту останніх, з подальшою брадикардією;  
 з симпатоміметичними засобами – зниження бронхолітичної активності;

з антикоагулянтами на зразок кумарину – може спостерігатися збільшення протромбінового часу після введення ніфедипіну. Значущість цієї взаємодії не була повністю досліджена;

з непрямыми антикоагулянтами – потенціювання ефекту останніх;

з пероральними гіпоглікемічними засобами, інсуліном – посилення ефекту останніх; при одночасному застосуванні даних лікарських засобів слід контролювати рівень глюкози у плазмі крові;

з антихолінергічними засобами, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (каптоприл, еналаприл, лізиноприл) – збільшення рівня калію в крові;

з хінолонами, циметидином – збільшення біодоступності атенололу;

з лідокаїном – зменшення його виведення (підвищення концентрації у плазмі крові) і підвищення ризику токсичної дії;

з такролімусом – підвищення концентрації у плазмі крові, а з теофіліном – може підвищуватися, знижуватися або залишатися без змін. Слід ретельно контролювати їх концентрацію у плазмі крові та при необхідності – скорегувати дозу;

з хінідином – зниження концентрації останнього в плазмі крові, тоді як хінідин може підвищувати чутливість пацієнта до дії ніфедипіну. При одночасному застосуванні даних лікарських засобів слід контролювати рівень артеріального тиску та звернути увагу на небажані ефекти ніфедипіну. Перед початком лікування та після відміни лікарського засобу слід ретельно контролювати концентрацію хінідину та при необхідності – скорегувати його дозу. Якщо пацієнту, який уже приймає хінідин, розпочали лікування ніфедипіном, слід звернути увагу на небажані ефекти ніфедипіну;

з хінупристином, далфопристином – може збільшуватися плазматичний рівень ніфедипіну; Необхідно з обережністю призначати  $\beta_1$ -адреноблокатор у комбінації з протиаритмічними засобами I класу (дезопірамід), оскільки кардіодепресивний ефект може сумуватись.

При застосуванні одночасно з еуфіліном або теофіліном можливе взаємне пригнічення терапевтичних ефектів.

Одночасне застосування діуретиків (хлорталідон, що входить до складу лікарського засобу) із препаратами літію зменшує нирковий кліренс літію.

Одночасне застосування із глюкокортикостероїдами, амфотерицином, фуросемідом сприяє збільшенню виведення калію.

з рифампіцином – може супроводжуватися зниженням концентрації ніфедипіну у плазмі крові та, як наслідок, зменшенням його терапевтичного ефекту. У разі появи нападів стенокардії або підвищеного артеріального тиску під час одночасного застосування ніфедипіну та рифампіцину дозу ніфедипіну слід збільшити;

з вінкристином – спостерігається зменшення виведення вінкристину;

з цефалоспорином – збільшення рівня цефалоспоринової плазми;

з циклоспорином, ритонавіром або саквінавіром – збільшення концентрації дії ніфедипіну (ці лікарські засоби уповільнюють дію цитохромного ізоферменту CYP3A4). При появі побічних ефектів ніфедипіну необхідно зменшити його дозу;

з метахоліном – може змінюватися відповідна реакція бронхів на метахолін. Лікування ніфедипіном слід припинити до проведення неспецифічного бронхопровокаційного тесту з метахоліном (по можливості);

Грейпфрутовий сік інгібує систему цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування лікарського засобу із вживанням грейпфрутового соку призводить до підвищення концентрації ніфедипіну у плазмі крові і пролонгації його ефекту внаслідок зниження метаболізму. Це може призвести до посилення гіпотензивної дії.

Інші види взаємодії.

Застосування ніфедипіну може спричинити хибно-підвищені спектрофотометричні значення ванілілмгдалевої кислоти у плазмі крові. Однак при визначенні за допомогою методу високоефективної рідинної хроматографії такого впливу не відзначається.

Етиловий спирт потенціює дію лікарського засобу.



Відмова від тютюнопаління підвищує терапевтичний ефект атенололу в результаті зниження його метаболізму та підвищення рівня лікарського засобу в крові.

### ***Особливості застосування.***

Лікування лікарським засобом слід проводити під контролем лікаря.

Лікарський засіб застосовувати з обережністю хворим із порушеннями функції печінки та нирок, атріовентрикулярною блокадою I ступеня, серцевою недостатністю (NYHA II), порушенням периферичного кровообігу (синдром Рейно, облітеруючі захворювання судин нижніх кінцівок), стенокардією Принцметала, порушеннями водно-електролітного балансу, емфіземою легенів, псоріазом, депресією, захворюваннями травного тракту, цукровим діабетом, гіпоглікемією; пацієнтам літнього віку.

### ***Серцева недостатність.***

Лікарський засіб знижує частоту серцевих скорочень. У разі уповільнення серцевого ритму слід провести корекцію дози.

Для підтримання циркуляторної функції при хронічній серцевій недостатності необхідна стимуляція симпатичної нервової системи. Блокада  $\beta_1$ -рецепторів являє потенційну небезпеку подальшого пригнічення скоротливості міокарда і приводить до більш тяжкої серцевої недостатності.

При перших ознаках декомпенсації серцевої недостатності слід припинити застосування лікарського засобу і звернутися до лікаря.

Застосовувати з обережністю хворим із хронічною серцевою недостатністю, яка контролюється препаратами наперстянки та/або діуретиками, оскільки препарати наперстянки та атенолол уповільнюють атріовентрикулярну провідність.

### ***Ішемічна хвороба серця.***

Лікарський засіб не слід застосовувати, якщо є імовірність зв'язку між попереднім застосуванням та ішемічним болем.

Відміну лікарського засобу слід проводити поступово, оскільки з деякими  $\beta_1$ -блокаторами у хворих з ішемічною хворобою серця може загостритися стенокардія і в деяких випадках – прискоритися виникнення інфаркту міокарда (синдром відміни). Тому таким пацієнтам переривати терапію цим лікарським засобом слід з обережністю і тільки під наглядом лікаря.

У пацієнтів зі стенокардією напади можуть виникати частіше, а їх тривалість та інтенсивність можуть збільшуватись, особливо на початку лікування. Протипоказано застосовувати пацієнтам з гострим нападом стенокардії.

Навіть при відсутності наявної стенокардії відміну лікарського засобу слід проводити під наглядом лікаря поступово, знижуючи дозу протягом 7–10 днів та обмежуючи до мінімуму фізичне навантаження.

Оскільки ішемічна хвороба серця загальна і може бути невизнаною, доцільно не припиняти терапію лікарським засобом різко навіть у хворих, які лікувалися з приводу артеріальної гіпотензії.

При терапії коронарного ангіоспазму в постінфарктному періоді лікування слід розпочинати приблизно через 3–4 тижні після інфаркту міокарда і лише за умови стабілізації коронарного кровообігу.

### ***Артеріальна гіпертензія та гіпотензія.***

При застосуванні лікарського засобу з іншими антигіпертензивними засобами можливе виникнення постуральної артеріальної гіпертензії. Слід контролювати рівень артеріального тиску у пацієнтів.

Лікарський засіб застосовувати з особливою обережністю пацієнтам із злоякісною гіпертензією та гіповолемією, які перебувають на гемодіалізі, оскільки може спостерігатись значне зниження артеріального тиску внаслідок вазодилатації.

Протипоказано призначати лікарський засіб при дуже низькому артеріальному тиску (тяжка артеріальна гіпотензія з показниками систолічного артеріального тиску нижче

90 мм рт. ст.), а також при вираженій слабкості серцевої діяльності (декомпенсованій серцевій недостатності).

*Супутнє застосування блокаторів кальцієвих каналів.*

Може призвести до брадикардії, підвищення діастолічного тиску (коли  $\beta_1$ -блокатори застосовувати з верапамілом або дилтіаземом), передсердно-шлуночкової блокади, летального наслідку. Пацієнти з існуючими раніше порушеннями внутрішньопередсердної провідності або лівошлуночкової дисфункції особливо чутливі до дії лікарського засобу.

*Ниркова та печінкова недостатність.*

При порушенні функції печінки і/або нирок слід контролювати динаміку їх функціонального стану, оскільки лікарський засіб може спровокувати азотемію. Враховуючи, що кумулятивний ефект може розвинутиися при зниженій нирковій недостатності і, якщо триває погіршення ниркової функції, лікування лікарським засобом слід припинити.

Слід періодично визначати рівень креатиніну у хворих з порушенням функції нирок.

Застосовувати з обережністю хворим з порушенням функції печінки. У хворих з порушенням функції печінки або прогресуючою хворобою печінки незначна зміна водно-електролітного балансу може призвести до печінкової коми.

Тому даний лікарський засіб таким пацієнтам слід призначати з обережністю.

*Метаболізм та ендокринні порушення.*

Лікарський засіб застосовувати з обережністю хворим на цукровий діабет через можливість маскування симптомів гіпоглікемії (тахікардія, запаморочення, потовиділення та ін.)

У рекомендованих дозах атенолол не потенціює інсулін-залежну гіпоглікемію і, на відміну від неселективних  $\beta_1$ -блокаторів, не затримує відбудову глюкози крові до нормального рівня.

Потреба в інсуліні для хворих на цукровий діабет може бути збільшена, зменшена або незмінна.

Латентний цукровий діабет може проявитися під час лікування хлорталідоном.

Лікарський засіб застосовують з обережністю при тривалому голодуванні та великих фізичних навантаженнях (можливе виникнення важкого гіпоглікемічного стану). Слід контролювати рівень цукру у плазмі крові.

Слід вирішити питання про припинення лікування лікарським засобом або проведення ретельного моніторингу у пацієнтів з підозрою на розвиток тиреотоксикозу, оскільки  $\beta$ -адреноблокатори можуть маскувати деякі клінічні симптоми гіпертиреозу, наприклад тахікардію. Різка припинення терапії лікарським засобом може спровокувати загострення захворювання.

Лікарський засіб не слід застосовувати перед проведенням досліджень функції парашитовидної залози, оскільки тіазиди зменшують виведення кальцію.

При тривалій терапії тіазидами у пацієнтів спостерігалися патологічні зміни у парашитовидній залозі з гіперкальціємією і гіпофосфатемією, однак загальних ускладнень гіперпаратиреозу, таких як нефролітіаз, атрофія кісткової тканини, виразка шлунка, не відзначалось.

Будь-який дефіцит хлориду під час терапії тіазидами, як правило, незначний і не потребує спеціального лікування, за винятком надзвичайних обставин (наприклад, захворювання печінки або нирок).

У деяких пацієнтів, які отримують терапію тіазидами, може спостерігатися гіперурикемія або гостра подагра. Гіпотензивні ефекти тіазидів можуть бути збільшені у пацієнтів із постсимпатектомією.

У випадку виникнення абстинентного синдрому лікування лікарським засобом слід відновити.

*Нелікована феохромоцитома.*

Лікарський засіб не можна застосовувати пацієнтам із нелікованою феохромоцитомою. При призначенні лікарського засобу хворим на феохромоцитому необхідно заздалегідь

призначити блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів для запобігання розвитку гіпертензивного кризу.

#### *Водно-електролітний баланс.*

Слід періодично визначати рівні електролітів у плазмі крові та сечі для виявлення можливого електролітного дисбалансу, (наприклад, гіпонатріємії, гіпохлоремічного алкалозу і гіпокаліємії), контролювати рівень креатиніну – особливо це важливо для пацієнтів з нестримним блюванням або при отриманні парентеральних рідин. Ознаки або симптоми водно-електролітного дисбалансу включають сухість у роті, спрагу, слабкість, летаргію, сонливість, нервозність, біль у м'язах або судом, м'язову слабкість, артеріальну гіпотензію, олігурію, тахікардію, порушення з боку травного тракту, такі як нудота і блювання.

Слід періодично визначати рівень калію, особливо у пацієнтів літнього віку, у хворих, які приймають препарати наперстянки для лікування серцевої недостатності, у пацієнтів з незбалансованою дієтою або у пацієнтів зі скаргами на розлади з боку травного тракту.

Гіпокаліємія може розвинутися особливо у хворих з прискореним діурезом, при наявності тяжкого цирозу або протягом супутнього застосування кортикостероїдів або адренкортикотропного гормону.

Прийом електролітів внутрішньо може також сприяти розвитку гіпокаліємії. Гіпокаліємія може підвищувати чутливість або посилити реакцію серця на токсичний вплив препаратів наперстянки (наприклад, посилити чутливість шлуночків).

Гіпокаліємію можна усунути або вилікувати шляхом застосування калійвмісних добавок або продуктів харчування з підвищеним вмістом калію.

Будь-який дефіцит хлориду під час терапії тіазідами, як правило, незначний і не потребує спеціального лікування за винятком надзвичайних обставин (наприклад, захворювання печінки або нирок).

Дилуційна гіпонатріємія може виникати у пацієнтів з набряками у спекотну погоду. Відповідна терапія полягає в обмеженні скоріше рідини, ніж солі, за винятком рідкісних випадків, коли гіпонатріємія загрожує життю.

#### *Анестезія та хірургічне втручання.*

Перед хірургічним втручанням із застосуванням загальної анестезії може виникнути необхідність у припиненні прийому лікарського засобу. У таких випадках між останньою дозою лікарського засобу та анестезією повинно минути 48 годин. Якщо лікування триває, слід проявити обережність при застосуванні анестезуючих засобів – підібрати лікарський засіб для загальної анестезії з мінімальною негативною інотропною дією. Якщо виникає вагальна домінантність, її можна усунути атропіном (1–2 мг внутрішньовенно).

Проте лікарський засіб слід застосовувати з обережністю у поєднанні з засобами для наркозу через ослаблення рефлекторної тахікардії та підвищення ризику артеріальної гіпотензії.

Знеболювальних засобів, що спричиняють пригнічення міокарда, краще запобігти.

$\beta_1$ -блокатори – конкурентоздатні інгібітори агоністів  $\beta_1$ -рецепторів, і їх ефекти на серце можуть повністю змінитися при призначенні таких засобів як добутамін або ізопроterenол.

#### *Бронхообструктивний синдром.*

Лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам із бронхообструктивним синдромом, іншими бронхоспастичними захворюваннями та гострими нападами стабільної стенокардії.

Однак оскільки лікарський засіб є селективним  $\beta_1$ -адреноблокатором, його можна застосовувати з обережністю хворим при бронхообструктивному синдромі при відсутності відповіді на лікування або переносимості іншої антигіпертензивної терапії. Оскільки селективність  $\beta_1$ -адреноблокаторів не є абсолютною, лікарський засіб слід застосовувати у найнижчих можливих дозах та з можливістю застосування  $\beta_2$ -адреноміметиків. Якщо дозування необхідно збільшити, слід розділити дозу для досягнення нижніх максимальних рівнів лікарського засобу в крові.

У хворих, які мають в анамнезі бронхіальну астму і які отримують тіазиди, можливе виникнення реакцій гіперчутливості.

#### *Алергічні реакції.*

Лікарський засіб застосовувати з особливою обережністю хворим із тяжкими реакціями гіперчутливості в анамнезі та хворим, які отримують десенсибілізуючу терапію для зниження адренергічної протидії.

#### *Шлунково-кишковий тракт.*

Лікарський засіб застосовувати з обережністю хворим з наявним сильним звуженням шлунково-кишкового тракту через можливість виникнення обструкційних симптомів. Можуть виникати безоари, які можуть потребувати хірургічного втручання.

У поодиноких випадках були описані обструкційні симптоми за відсутності в анамнезі порушень з боку шлунково-кишкового тракту.

Не можна застосовувати пацієнтам зі здухвинно-кишковим резервуаром (ілеостомою після проктоколектомії).

#### *Загальні порушення.*

Окремі експерименти *in vitro* виявили взаємозв'язок між застосуванням антагоністів кальцію, зокрема, ніфедипіну, та оборотними біохімічними змінами сперматозоїдів, що погіршують спроможність останніх до запліднення.

Застосування лікарського засобу може призвести до отримання хибно-позитивних результатів при рентгенівському дослідженні із використанням барієвого контрастного засобу (наприклад, дефекти наповнення інтерпретуються як поліп) та при спектрофотометричному визначенні концентрації ванілілмгдалевої кислоти у сечі (проте при застосуванні методу високоефективної рідинної хроматографії цей ефект не спостерігається).

Під час застосування лікарського засобу можлива позитивна реакція допінг-тесту.

Були повідомлення про загострення системного вовчака.

При лікуванні атенололом можливі зміни результатів деяких лабораторних досліджень: підвищення рівня ліпопротеїдів, холестерину і калію у сироватці крові, рівня катехоламінів та продуктів їх метаболізму в сечі і крові.

Хоча зв'язок між атенололом і депресією не встановлений, лікарський засіб з обережністю слід застосовувати у цих хворих.

Пацієнтам літнього віку атенолол призначають у менших дозах, особливо при порушеннях функції нирок.

Під час лікування слід припинити вживання алкоголю.

#### *Допоміжні речовини.*

Цей лікарський засіб містить сполуки натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Цей лікарський засіб містить пропіленгліколь – може спричинити симптоми, схожі з такими, що виникають при вживанні алкоголю.

Цей лікарський засіб містить жовтий захід FCF (E 110) – може спричиняти алергічні реакції.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

#### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Під час лікування слід дотримуватися обережності при керуванні автотранспортними засобами або при роботі зі складними механізмами, а у разі виникнення запаморочення утриматися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій.

### **Спосіб застосування та дози.**

Лікарський засіб застосовувати дорослим внутрішньо під час або після їди, не розжовуючи, переважно завжди в один і той же самий час. Доза лікарського засобу та тривалість лікування встановлюються лікарем індивідуально. Середня доза для дорослих становить 1–2 таблетки на добу.

### **Діти.**

Лікарський засіб не застосовувати дітям.

### **Передозування.**

**Симптоми:** клінічна картина залежить від ступеня інтоксикації і проявляється в основному порушеннями з боку кардіоваскулярної та центральної нервової систем.

Передозування може призвести до підвищеної сонливості, запаморочення, нудоти, артеріальної гіпотензії, тахікардії або брадикардії, серцевої недостатності та кардіогенного шоку. У тяжких випадках спостерігаються порушення дихання, бронхоспазм, блювання, порушення свідомості аж до коми, гіповолемія, електролітні порушення із серцевими аритміями та м'язовими спазмами, аритмії, AV-блокада II-III ступеня, гостра серцева недостатність, гіперглікемія, гіпоглікемія, метаболічний ацидоз, гіпоксія, колапс із втратою свідомості та кардіогенний шок, що супроводжується набряком легенів, тахікардія; вкрай рідко – генералізовані судомні напади.

**Лікування:** у разі передозування або при загрозовому зниженні частоти серцевих скорочень та/або артеріального тиску лікування лікарським засобом слід припинити. У відділеннях інтенсивної терапії слід проводити ретельний нагляд за показниками життєдіяльності і при необхідності їх коригувати. Необхідний постійний контроль функції серцево-судинної та дихальної систем, рівні цукру та електролітів (калій, кальцій) у плазмі крові, добовий діурез і об'єм крові, що циркулює.

Окрім промивання шлунка, застосування адсорбентів, у разі необхідності призначати:

- атропін (0,5–2 мг внутрішньовенно у вигляді болусу);
- глюкагон: початкова доза 1–10 мг внутрішньовенно (струминно), надалі – 2–2,5 мг/год у вигляді тривалої інфузії;
- симпатоміметики залежно від маси тіла та ефекту (допамін, добутамін, ізопреналін, оксипреналін або адреналін).

Якщо медикаментозне лікування брадикардії неефективне, можливе проведення електрокардіостимуляції.

При артеріальній гіпотензії – введення плазми або плазмозамінників.

Добутамін, через позитивну інотропну дію, можна також застосовувати для лікування артеріальної гіпотензії і гострої серцевої недостатності. Імовірно, вказані дози будуть недостатніми для того, щоб купірувати кардіальні симптоми, пов'язані з  $\beta$ -адреноблокадою, у випадках значного передозування. Тому, у разі необхідності, доза добутаміну може бути збільшена до досягнення потрібної реакції відповідно клінічному стану пацієнта.

При бронхоспазмі призначати  $\beta_2$ -симпатоміметики у вигляді аерозолю (при недостатності ефекту також внутрішньовенно) або амінофілін внутрішньовенно.

При генералізованих судомах призначати повільне внутрішньовенне введення діазепаму.

При значному діурезі слід підтримувати нормальний баланс рідини та електролітів в організмі.

Оскільки для ніфедипіну характерний високий ступінь зв'язування з білками плазми крові та відносно невеликий об'єм розподілу, гемодіаліз неефективний, проте рекомендується проведення плазмаферезу.

### **Побічні реакції.**

**З боку органів зору:** порушення зору (в т.ч. тимчасова сліпота при максимальній концентрації ніфедипіну у сироватці крові), тимчасова ішемія сітківки, зменшення

гостроти зору, зменшення або збільшення секреції слізної рідини, кон'юнктивіт, сухість очей, відчуття болю в очах, ксантопсія.

*З боку органів слуху та внутрішнього вуха:* дзвін у вухах, порушення рівноваги.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* носові кровотечі, закладеність носа, кашель, задишка, стридор, диспное, симптоми бронхіальної обструкції; бронхоспазм у хворих на бронхіальну астму в анамнезі, інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель та закладеність носа.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* шлунково-кишкові розлади, запор, діарея, біль в животі, нудота, відрижка; випорожнення чорного кольору, печія, порушення смаку, диспепсія, метеоризм, сухість у роті, анорексія, гіперплазія ясен, блювання, недостатність гастро-езофагеального сфінктера, дисфагія, безоар, кишкова непрохідність, виразка кишечника, подразнення шлунка, спазми, тромбоз брижових артеріальних судин, ішемічні коліти.

*З боку печінки і жовчовивідних шляхів:* гепатотоксичність, включаючи гепатит, внутрішньопечінковий холестаз, транзиторне підвищення активності ферментів печінки, жовтяниця, панкреатит (переважно у жінок), порушення функції печінки.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* поліурія, дизурія, ніктурія, гематурія, утруднення сечовипускання, інтерстиціальний нефрит.

*З боку обміну речовин, метаболізму:* гіпоглікемія чи гіперглікемія (особливо у хворих на цукровий діабет), порушення толерантності до вуглеводів, подагра, збільшення маси тіла, безоар.

*З боку нервової системи:* головний біль, вертиго, мігрень, запаморочення, розлад координації рухів, летаргія, тремор, синкопе, парастезії/дизестезії, гіпестезії, сонливість, короткотривала втрата пам'яті, втрата свідомості.

*З боку психіки:* порушення сну (безсоння, сонливість, неспокійний сон), тривожність, зміни настрою (у тому числі депресія), нічні кошмари, сплутаність свідомості, психози, збудження, агресивність, галюцинації, погіршення концентрації уваги, дезорієнтація, параноїдальний синдром.

*З боку серця:* брадикардія, тахікардія, відчуття серцебиття, погіршення серцевої недостатності, порушення атріовентрикулярної провідності, стенокардія, припливи, набряки, синдром слабкості синусового вузла, аритмія, випадки безсимптомної ішемії міокарда, загострення наявної ішемії міокарда.

*З боку судин:* похолодання кінцівок, набряк стопи, щиколоток чи гомілок, вазодилатація, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, синкопальний стан, посилення проміжної кульгавості у хворих на синдром Рейно, некротизуючий васкуліт вовчакоподібний синдром. У пацієнтів зі злоякісною гіпертензією та гіповолемією, які перебувають на гемодіалізі, може спостерігатись значне зниження артеріального тиску внаслідок вазодилатації.

*З боку крові та лімфатичної системи:* зміна показників формули крові, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія, пурпура, нейтропенія, панцитопенія, анемія, апластична анемія, еозинофілія.

*З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, у тому числі алергічний набряк (включаючи набряк гортані), алергічні реакції, анафілактичні/анафілактоїдні реакції.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* гіперемія, свербіж, висипання, еритематозні висипання, еритема, кропив'янка, набряк Квінке, дерматит; алопеція, псоріазоподібні реакції шкіри, загострення псоріазу, фоточутливість, пурпура, токсичний епідермальний некроліз, ексфолюативний дерматит, синдром Лайєлла, синдром Стівенса-Джонсона, червоний вовчак.

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* болі у спині, м'язова слабкість, м'язові судоми, набряк суглобів, артралгія, артрит з наявністю позитивних антиядерних антитіл, подагра, міалгія.

*З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз:* порушення лібідо, еректильна дисфункція, імпотенція, гінекомастія, хвороба Пейроні.

*Дослідження:* гіперурикемія, гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпохлоремічний алкалоз, гіперглікемія, глюкозурія, порушення толерантності до глюкози, підвищення рівня трансаміназ сироватки крові, білірубину, гіперкальціємія, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, підвищення рівня антинуклеарних антитіл.

*Загальні розлади:* загальна слабкість, підвищена втомлюваність, нездужання, неспецифічний біль, озноб, підвищене потовиділення, лихоманка, що супроводжується болем і запаленням горла.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 1 або по 3 контурні чарункові упаковки в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

**Дата останнього перегляду.**

*Омар*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

*[Signature]*