

## 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 (E 171), жовтий захід FCF (E 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 C07F B03.

#### **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 канальцях 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 клітину. 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 (систолический 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, резерпіном), 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, хінупрестин/дальфопрестин) – 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, барбітуратами, фенотіазинами, 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 пропafenомом – посилення ефекту атенололу, що входить до складу лікарського засобу;

з нікотинном – 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 анагетиками – 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 спостерігалось збільшення протромбінового часу після введення ніфедипіну. Значущість цієї взаємодії не була повністю досліджена;

з непрямими 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 антихолінестеразними 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 плазмовий 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 ванілілмигдалевої 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 цуровий 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 хлорталідомом.

Лікарський засіб застосовують з обережністю при тривалому голодуванні та великих фізичних навантаженнях (можливе виникнення тяжкого 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. Різде припинення терапії лікарським засобом може спровокувати загострення захворювання.

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

При тривалій терапії тіазидами у пацієнтів спостерігалися патологічні зміни у паращитовидній 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 судоми, 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 розвинутиися 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 тіазидами, як правило, незначний і не потребує спеціального лікування за винятком надзвичайних обставин (наприклад, захворювання печінки або нирок).

Дилюційна 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 ванілілмигдалевої 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 спричинити 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  $\beta$ -адренблокадою, 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 аерозолу (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 злаякісною 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, ексфоліативний 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, білірубіну, 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.

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**ТОНОРМА®**  
**(TONORMA)**

***Состав:***

*действующие вещества:* atenolol, chlortalidone, nifedipine.

1 таблетка содержит: атенолола 100 мг, хлорталидона 25 мг, нифедипина 10 мг;

*вспомогательные вещества:* магния карбонат легкий, крахмал картофельный, гипромеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия лаурилсульфат, натрия кроскармеллоза,

целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, полиэтиленгликоль, титана диоксид (E 171), желтый закат FCF (E 110).

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки, покрытые оболочкой, желто-оранжевого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, с риской, на поверхности допускаются вкрапления белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.** Селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы в комбинации с другими гипотензивными средствами. Код АТХ C07F B03.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Тонорма<sup>®</sup> – комбинированное антигипертензивное лекарственное средство, содержащее атенолол, нифедипин и хлорталидон. Антигипертензивный эффект лекарственного средства обусловлен механизмом действия его составных компонентов, и в первую очередь основного из них – атенолола.

*Атенолол* – кардиоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор. Оказывает антигипертензивный, антиангинальный и антиаритмический эффект. Не имеет внутренней симпатомиметической активности и мембраностабилизирующего действия. Блокирует преимущественно  $\beta$ -адренорецепторы сердца и уменьшает стимулирующее влияние на сердце симпатической нервной системы и циркулирующих в крови катехоламинов, в результате чего уменьшается автоматизм синусового узла, частота сердечных сокращений, замедляется атриовентрикулярная проводимость, снижается сократимость миокарда, снижается потребность миокарда в кислороде.

*Хлорталидон* – тиазидоподобный диуретик длительного действия. Блокирует реабсорбцию ионов натрия, хлора и соответственно жидкости в дистальных канальцах нефрона. Увеличивает выведение из организма ионов калия, магния. Задерживает выведение ионов кальция и мочевой кислоты. Снижает артериальное давление за счет уменьшения объема циркулирующей крови, снижения сердечного выброса, а также уменьшения общего периферического сопротивления сосудов при длительном применении.

*Нифедипин* – кальциевый антагонист 1,4-дигидропиридинового типа. Он тормозит трансмембранный поток ионов кальция через медленные кальциевые каналы в клетку. Действует на клетки миокарда и гладкой мускулатуры коронарных артерий и периферических сосудов. В сердце нифедипин расширяет коронарные артерии, особенно крупные кровопоставляющие сосуды, и даже интактные сегменты стенок частично стенозированных сосудов. Кроме того, нифедипин снижает тонус гладких мышц коронарных артерий, что приводит к увеличению коронарного кровотока и предотвращает ангиоспазм. При длительном применении предотвращает развитие атеросклеротических бляшек в стенке сосудов. Уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения постнагрузки. Снижает тонус гладкой мускулатуры артериол, тем самым уменьшает повышенное сопротивление периферических сосудов, что приводит к снижению артериального давления. Нифедипин увеличивает выведение натрия и жидкости из организма. Антигипертензивное действие особенно выражено у больных с артериальной гипертензией.

*Фармакокинетика.*

Составные действующие вещества лекарственного средства не взаимодействуют между собой, поэтому метаболизм каждого компонента происходит своим путем. После перорального применения основной его компонент атенолол абсорбируется в желудочно-кишечном тракте в количестве 50–60 %. С белками плазмы крови связывается меньше 5 % лекарственного средства, объем распределения составляет 0,7 л/кг. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Атенолол практически не проникает через гематоэнцефалический барьер. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 6–9 часов и может удлиняться при нарушенной функции почек. Фармакологические эффекты атенолола длятся

на протяжении более продолжительного срока – до 24 часов. 85 % принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде.

Нифедипин быстро всасывается при пероральном применении. Максимальная концентрация в плазме крови определяется через 30 минут после приема. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 3–4 часа. Около 80 % выводится почками в виде неактивных метаболитов, около 15 % – с фекалиями.

Хлорталидон хорошо всасывается при пероральном применении, в системном кровотоке абсорбируется на поверхности эритроцитов, меньше связывается с белками плазмы крови. Диуретический эффект начинается через 2–4 часа после приема и длится на протяжении 1 суток и больше, иногда до 3 суток. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) продолжительный – 30–40 часов. Выводится с мочой (около 25 %) и калом (около 75 %). Особенностью действия хлорталидона является относительная продолжительность диуретического эффекта, который обусловлен его медленным выведением почками.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

Артериальная гипертензия, в случае, когда терапия одним или двумя компонентами лекарственного средства неэффективна.

#### ***Противопоказания.***

Повышенная чувствительность к атолололу, хлорталидону, нифедипину, к другим дигидропиридинам и  $\beta$ -адреноблокаторам или к другим компонентам лекарственного средства.

Инфаркт миокарда и первый месяц после перенесенного инфаркта миокарда.

Нестабильная стенокардия.

Острая сердечная недостаточность.

Сердечная недостаточность (NYHA III-IV).

Синдром слабости синусового узла.

Синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 в 1 мин).

Атриовентрикулярная блокада II и III степени.

Синоатриальная блокада.

Клинически значимый аортальный стеноз.

Артериальная гипотензия (систолическое давление менее 90 мм рт. ст.).

Кардиогенный шок.

Выраженные нарушения периферического кровообращения.

Бронхиальная астма, бронхообструктивный синдром.

Метаболический ацидоз.

Нелеченная феохромоцитома.

Илеостома, колостома.

Порфирия.

Подагра.

Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), анурия.

Прекома, связанная с болезнью Аддисона.

Гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия.

Интоксикация препаратами сердечных гликозидов.

Одновременное применение с препаратами лития, ингибиторами MAO (за исключением ингибиторов MAO-B), рифампицином.

Воспалительные заболевания кишечника или болезнь Крона.

Лекарственное средство противопоказано пациентам, получающим верапамил в течение последних 48 часов.

#### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

При одновременном применении с другими лекарственными средствами возможно:

- с неселективными ингибиторами обратного нейронального захвата моноаминов* – опасное снижение артериального давления; усиление эффекта клорталидону, входящего в состав лекарственного средства; не применять одновременно без наблюдения врача;
- с антиаритмическими средствами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов* – усиление выраженности отрицательного хроно-, ино- и дромотропного влияния. Это может стать причиной тяжелой артериальной гипотензии, выраженной брадикардии и сердечной недостаточности. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов не следует применять в течение 48 часов после отмены  $\beta$ -адреноблокаторов;
- со средствами для ингаляционного наркоза* (например, галотан, метоксифлуран) возрастает риск угнетения функции миокарда и развития артериальной гипотензии, поэтому за несколько дней до проведения наркоза необходимо прекратить прием лекарственного средства или подобрать средство для наркоза с минимальным негативным инотропным действием;
- с фентанилом* – может возникать артериальная гипотензия. По крайней мере за 36 часов до проведения плановой операции с применением фентанилового наркоза необходимо прекратить применение нифедипина;
- с сердечными гликозидами* – возникновение тахи- или брадикардии, аритмии, а также усиление гипокалиемии; при одновременном применении с препаратами наперстянки, поэтому следует проводить мониторинг лабораторных показателей. Препараты наперстянки и атенолол замедляют сердечный ритм, ухудшают предсердно-желудочковую проводимость. Также следует с осторожностью назначать лекарственное средство больным, принимающим препараты наперстянки вместе с неполноценной диетой (которая не обеспечивает потребность организма в калии), или тем, кто имеет желудочно-кишечные заболевания;
- с гидралазином и празозином* – усиливается антигипертензивное действие, их комбинация приводит к большему снижению артериального давления, чем при приеме только одного лекарственного средства;
- с дигидропиридинами (например, нифедипином)* – усиление гипотензивного эффекта, сердечной недостаточности у больных с хронической сердечной недостаточностью, нарушения ритма;

*с резерпином, гуанетидином, гуанафацином, клонидином* – возникновение брадикардии. При одновременном применении данных лекарственных средств прием клонидина можно прекращать только через несколько дней после прекращения приема лекарственного средства.  $\beta_1$ -адреноблокаторы могут обострять «рикошетную» гипертензию, которая может возникать после отмены клонидина. При одновременном применении с катехоламином (например, резерпин), во время исследований наблюдались артериальная гипотензия и/или брадикардия, что может привести к головокружению, синкопе или ортостатической гипотензии;

- с метилдопой* – усиление гипотензивного эффекта и возникновение брадикардии;
- с нестероидными противовоспалительными средствами (например, ибупрофен, индометацин), эстрогенами,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреномиметиками, аминофилином, теофиллином* – ослабление эффекта атенолола, входящего в состав лекарственного средства;
- с ингибиторами системы цитохрома P450 3A4 (в частности, макролидные антибиотики, ингибиторы ВИЧ-протеаз, антимикотические средства группы азолов, флуоксетин, нефазодон, цизаприд, вальпроевая кислота, дилтиазем, циметидин, хинупристин/дальфопристин)* – усиление эффекта нифедипина; при одновременном применении данных лекарственных средств следует контролировать уровень артериального давления; азитромицин, который структурно похож на представителей класса макролидных антибиотиков, не ингибирует цитохром P450 3A4. Циметидин подавляет активность цитохромного фермента CYP3A4. Пациентам, которые уже принимают циметидин, нифедипин следует применять с осторожностью и постепенным увеличением дозы. При

применении ингибиторов ВИЧ-протеазы одновременно с нифедипином нельзя исключить существенного увеличения его плазмовой концентрации из-за снижения метаболизма первого прохождения и снижение выведения из организма;

*с индукторами системы цитохрома P450 3A4 (в частности, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал)* – ослабление эффекта нифедипина. Применение нифедипина может привести к увеличению концентрации карбамазепина и фенитоина в сыворотке крови. Пациентам, которые уже принимают нифедипин и фенитоин или карбамазепин одновременно, необходимо находиться под постоянным наблюдением врача. В случае появления признаков токсичности или увеличение концентрации карбамазепина и фенитоина в сыворотке крови следует уменьшить дозу этих лекарственных средств;

*с антигипертензивными средствами разных групп, ингибиторами АПФ, антагонистами AT-1 рецепторов, диуретиками, периферическими вазодилататорами (ингибиторы ФДЭ-5), нитратами, трициклическими антидепрессантами, противоэпилептическими средствами, барбитуратами, фенотиазинами, баклофеном* – усиление гипотензивного эффекта;

*с антидеполяризирующими миорелаксантами* – усиление эффекта последних;

*с дигоскином* – может повышаться концентрация дигоксина в плазме крови. Следует контролировать концентрации дигоксина в плазме крови и регулировать дозы в начале лечения нифедипином в случае повышения дозы и прекращения лечения нифедипином;

*с сульфатом магния* – нифедипин может усиливать токсическое действие сульфата магния, что приводит к нейромышечной блокаде. Одновременное применение нифедипина и сульфата магния опасно и может угрожать жизни пациента, поэтому применять эти лекарственные средства вместе не рекомендуется;

*с амиодароном* возникает риск нарушения функции синусового или атриовентрикулярного узла, автоматизма, проводимости и сократительной способности сердца;

*с циметидином* – уменьшается клиренс атенолола, что приводит к повышению его уровня в плазме крови и усилению терапевтического эффекта;

*с пропранололом* – усиление эффекта атенолола, входящего в состав лекарственного средства;

*с никотином* – усиление эффекта атенолола в результате снижения его метаболизма и повышения уровня лекарственного средства в крови;

*с препаратами, содержащими калий* – ослабление эффекта последних;

*с препаратами, угнетающими центральную нервную систему* – усиление седативного эффекта;

*с литием* – усиление эффекта последнего;

*с наркотическими анальгетиками* – усиление наркотического эффекта; опасная заторможенность;

*с адреналином, норадреналином* – усиление эффекта последних, с последующей брадикардией;

*с симпатомиметическими средствами* – снижение бронхолитической активности;

*с антикоагулянтами типа кумарина* – может наблюдаться увеличение протромбинового времени после введения нифедипина. Значимость этого взаимодействия не была полностью исследована;

*с непрямыми антикоагулянтами* – потенцирование эффекта последних;

*с пероральными гипогликемическими средствами, инсулином* – усиление эффекта последних; при одновременном применении данных лекарственных средств следует контролировать уровень глюкозы в плазме крови;

*с антихолинэстеразными средствами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл, лизиноприл)* – повышение уровня калия в крови;

*с хинолонами, циметидином* – увеличение биодоступности атенолола;

*с лидокаином* – уменьшение его выведения (повышение концентрации в плазме крови) и повышение риска токсического действия;

*с такролимусом* – повышение концентрации в плазме крови, а *с теофиллином* – может повышаться, снижаться или оставаться без изменений. Следует тщательно контролировать их концентрацию в плазме крови и при необходимости – скорректировать дозу;



с хинидином – снижение концентрации последнего в плазме крови, тогда как хинидин может повышать чувствительность пациента к действию нифедипина. При одновременном применении данных лекарственных средств следует контролировать уровень артериального давления и обратить внимание на побочные эффекты нифедипина. Перед началом лечения и после отмены лекарственного средства следует тщательно контролировать концентрацию хинидина и при необходимости – скорректировать его дозу. Если пациенту, который уже принимает хинидин, начали лечение нифедипином, следует обратить внимание на побочные эффекты нифедипина;

с хинупрестином, далфопрестином – может увеличиваться плазменный уровень нифедипина;

Необходимо с осторожностью назначать  $\beta_1$ -адреноблокатор в комбинации с противоаритмическими средствами I класса (дезопирамид), поскольку кардиодепрессивный эффект может суммироваться.

При одновременном применении с эуфиллином или теофиллином возможно взаимное подавление терапевтических эффектов.

Одновременное применение диуретиков (хлорталидон, входящий в состав лекарственного средства) с препаратами лития уменьшает почечный клиренс лития.

Одновременное применение с глюкокортикостероидами, амфотерицином, фуросемидом способствует увеличению выведения калия.

с рифампицинином – может сопровождаться снижением концентрации нифедипина в плазме крови и, как следствие, уменьшением его терапевтического эффекта. В случае появления приступов стенокардии или повышенного артериального давления при одновременном применении нифедипина и рифампицина дозу нифедипина следует увеличить;

с винкристином – наблюдается уменьшение выведения винкристина;

с цефалоспорином – повышение уровня цефалоспоринов в плазме;

с циклоспорином, ритонавиром или саквинавиром – увеличение концентрации действия нифедипина (эти лекарственные средства замедляют действие цитохромного фермента CYP3A4). При появлении побочных эффектов нифедипина необходимо снизить его дозу;

с метахолином – может меняться ответная реакция бронхов метахолина. Лечение нифедипином следует прекратить до проведения неспецифического бронхопровокационного теста с метахолином (по возможности);

Грейпфрутовый сок ингибирует систему цитохрома P450 3A4. Одновременное применение лекарственного средства с употреблением грейпфрутового сока приводит к повышению концентрации нифедипина в плазме крови и пролонгации его эффекта вследствие снижения метаболизма. Это может привести к усилению гипотензивного действия.

*Другие виды взаимодействия.*

Применение нифедипина может вызвать ложно-повышенные спектрофотометрические значения ванилилминдальной кислоты в плазме крови. Однако при определении с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии такого влияния не отмечается.

Этиловый спирт потенцирует действие лекарственного средства.

Отказ от табакокурения повышает терапевтический эффект атенолола в результате снижения его метаболизма и повышения уровня лекарственного средства в крови.

### **Особенности применения.**

Лечение лекарственным средством следует проводить под контролем врача.

Лекарственное средство применять с осторожностью больным с нарушениями функции печени и почек, атриовентрикулярной блокадой I степени, сердечной недостаточностью (NYHA II), нарушением периферического кровообращения (синдром Рейно, облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей), стенокардией Принцметала, нарушениями водно-электролитного баланса, эмфиземой легких, псориазом, депрессией, заболеваниями пищеварительного тракта, сахарным диабетом, гипогликемией; пациентам пожилого возраста.

*Сердечная недостаточность.*

Лекарственное средство снижает частоту сердечных сокращений. В случае замедления сердечного ритма следует провести коррекцию дозы.

Для поддержания циркуляторной функции при хронической сердечной недостаточности необходима стимуляция симпатической нервной системы. Блокада  $\beta_1$ -рецепторов представляет потенциальную опасность дальнейшего угнетения сократимости миокарда и приводит к более тяжелой сердечной недостаточности.

При первых признаках декомпенсации сердечной недостаточности следует прекратить применение лекарственного средства и обратиться к врачу.

Применять с осторожностью больным с хронической сердечной недостаточностью, которая контролируется препаратами наперстянки и/или диуретики, поскольку препараты наперстянки и атенолол замедляют атриовентрикулярную проводимость.

#### *Ишемическая болезнь сердца.*

Лекарственное средство не следует применять, если есть вероятность связи между предыдущим применением и ишемической болью.

Отмену лекарственного средства следует проводить постепенно, поскольку с некоторыми  $\beta_1$ -блокаторами у больных с ишемической болезнью сердца может обостриться стенокардия и в некоторых случаях – ускориться возникновение инфаркта миокарда (синдром отмены). Поэтому таким пациентам прерывать терапию этим лекарственным средством следует с осторожностью и только под наблюдением врача.

У пациентов со стенокардией приступы могут возникать чаще, а их продолжительность и интенсивность могут увеличиваться, особенно в начале лечения. Противопоказано применять пациентам с острым приступом стенокардии.

Даже при отсутствии имеющейся стенокардии отмену лекарственного средства следует проводить под наблюдением врача постепенно, снижая дозу в течение 7–10 дней и ограничивая до минимума физическую нагрузку.

Поскольку ишемическая болезнь сердца общая и может быть непризнанной, целесообразно не прекращать терапию лекарственным средством резко даже у больных, лечившихся по поводу артериальной гипотензии.

При терапии коронарного ангиоспазма в постинфарктном периоде лечение следует начинать через 3–4 недели после инфаркта миокарда и лишь при условии стабилизации коронарного кровообращения.

#### *Артериальная гипертензия и гипотензия.*

При применении лекарственного средства с другими антигипертензивными средствами возможно возникновение постуральной артериальной гипертензии. Следует контролировать уровень артериального давления у пациентов.

Лекарственное средство применять с особой осторожностью пациентам со злокачественной гипертензией и гиповолемией, находящихся на гемодиализе, поскольку может наблюдаться значительное снижение артериального давления вследствие вазодилатации.

Противопоказано назначать лекарственное средство при очень низком артериальном давлении (тяжелая артериальная гипотензия с показателями систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст.), а также при выраженной слабости сердечной деятельности (декомпенсированной сердечной недостаточности).

#### *Одновременное применение блокаторов кальциевых каналов.*

Может привести к брадикардии, повышению диастолического давления (когда  $\beta_1$ -блокаторы применять с верапамилом или дилтиаземом), предсердно-желудочковой блокады, летальному исходу. Пациенты с существующими ранее нарушениями внутрисердечной проводимости или левожелудочковой дисфункции особенно чувствительны к действию лекарственного средства.

#### *Почечная и печеночная недостаточность.*

При нарушении функции печени и/или почек следует контролировать динамику их функционального состояния, поскольку лекарственное средство может спровоцировать азотемию. Учитывая, что кумулятивный эффект может развиваться при пониженной почечной

недостаточности и, если продолжается ухудшение функции почек, лечение лекарственным средством следует прекратить.

Следует периодически определять уровень креатинина у больных с нарушением функции почек.

Применять с осторожностью больным с нарушением функции печени. У больных с нарушением функции печени или прогрессирующей болезнью печени незначительное изменение водно-электролитного баланса может привести к печеночной коме.

Поэтому данное лекарственное средство таким пациентам следует назначать с осторожностью.

*Метаболизм и эндокринные нарушения.*

Лекарственное средство применять с осторожностью больным сахарным диабетом из-за возможности маскировки симптомов гипогликемии (тахикардия, головокружение, потоотделение и др.).

В рекомендованных дозах атенолол не потенцирует инсулин-зависимую гипогликемию и, в отличие от неселективных  $\beta_1$ -блокаторов, не задерживает восстановление глюкозы крови до нормального уровня.

Потребность в инсулине для больных сахарным диабетом может быть увеличена, уменьшена или неизменна.

Латентный сахарный диабет может проявиться во время лечения хлорталидоном.

Лекарственное средство применяют с осторожностью при длительном голодании и больших физических нагрузках (возможно возникновение тяжелого гипогликемического состояния). Следует контролировать уровень сахара в плазме крови.

Следует решить вопрос о прекращении лечения лекарственным средством или проведения тщательного мониторинга у пациентов с подозрением на развитие тиреотоксикоза, поскольку  $\beta$ -адреноблокаторы могут маскировать некоторые клинические симптомы гипертиреоза, например тахикардию. Резкое прекращение терапии лекарственным средством может спровоцировать обострение заболевания.

Лекарственное средство не следует применять перед проведением исследований функции паращитовидных желез, поскольку тиазиды уменьшают выведение кальция.

При длительной терапии тиазидами у пациентов наблюдались патологические изменения в паращитовидной железе с гиперкальциемией и гипофосфатемией, однако общих осложнений гиперпаратиреоза, таких как нефролитиаз, атрофия костной ткани, язва желудка, не отмечали.

Любой дефицит хлорида во время терапии тиазидами, как правило, незначителен и не требует специального лечения, за исключением чрезвычайных обстоятельств (например, заболевания печени или почек).

У некоторых пациентов, получающих терапию тиазидами, может наблюдаться гиперурикемия или острая подагра. Гипотензивные эффекты тиазидов могут быть увеличены у пациентов с постсимпатектомией.

В случае возникновения абстинентного синдрома лечение следует восстановить.

*Нелеченная феохромоцитома.*

Лекарственное средство нельзя применять пациентам с нелеченной феохромоцитомой. При назначении лекарственного средства больным с феохромоцитомой необходимо заранее назначить блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторов для предотвращения развития гипертонического криза.

*Водно-электролитный баланс.*

Следует периодически определять уровни электролитов в плазме крови и мочи для выявления возможного электролитного дисбаланса (например, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза и гипокалиемии), контролировать уровень креатинина – особенно это важно для пациентов с неукротимой рвотой или при получении парентеральных жидкостей. Признаки или симптомы водно-электролитного дисбаланса включают сухость во рту, жажду, слабость, летаргию, сонливость, нервозность, боли в

мышцах или судороги, мышечную слабость, артериальную гипотензию, олигурию, тахикардию, нарушения со стороны пищеварительного тракта, такие как тошнота и рвота.

Следует периодически определять уровень калия, особенно у пациентов пожилого возраста, у больных, принимающих препараты наперстянки для лечения сердечной недостаточности у пациентов с несбалансированной диетой или у пациентов с жалобами на нарушения со стороны пищеварительного тракта.

Гипокалиемия может развиваться особенно у больных с ускоренным диурезом, при наличии тяжелого цирроза или в течение сопутствующего применения кортикостероидов или адренкортикотропного гормона.

Прием электролитов внутрь может также способствовать развитию гипокалиемии. Гипокалиемия может повышать чувствительность или усилить реакцию сердца на токсическое воздействие препаратов наперстянки (например, усилить чувствительность желудочков).

Гипокалиемию можно устранить или вылечить путем применения калийсодержащих добавок или продуктов питания с повышенным содержанием калия.

Любой дефицит хлорида во время терапии тиазидами, как правило, незначителен и не требует специального лечения за исключением чрезвычайных обстоятельств (например, заболевания печени или почек).

Дилюционная гипонатриемия может возникать у пациентов с отеками в жаркую погоду. Соответствующая терапия состоит в ограничении скорее жидкости, чем соли, за исключением редких случаев, когда гипонатриемия угрожает жизни.

*Анестезия и хирургическое вмешательство.*

Перед хирургическим вмешательством с применением общей анестезии может возникнуть необходимость в прекращении приема лекарственного средства. В таких случаях между последней дозой лекарственного средства и анестезией должно пройти 48 часов. Если лечение продолжается, следует проявить осторожность при применении анестезирующих средств – подобрать лекарственное средство для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием. Если возникает вагальная доминантность, ее можно устранить атропином (1–2 мг внутривенно).

Однако лекарственное средство следует применять с осторожностью в сочетании со средствами для наркоза из-за ослабления рефлекторной тахикардии и повышении риска артериальной гипотензии.

Обезболивающих средств, которые вызывают угнетение миокарда, лучше избегать.

$\beta_1$ -блокаторы – конкурентоспособные ингибиторы агонистов  $\beta_1$ -рецепторов, и их эффекты на сердце могут полностью измениться при назначении таких средств как добутамин или изопротеренол.

*Бронхообструктивный синдром.*

Лекарственное средство не следует применять пациентам с бронхообструктивным синдромом, другими бронхоспастическими заболеваниями и острыми приступами стабильной стенокардии.

Однако поскольку лекарственное средство является селективным  $\beta_1$ -адренорецепторов, его можно применять с осторожностью больным при бронхообструктивном синдроме при отсутствии ответа на лечение или переносимости другой антигипертензивной терапии. Поскольку селективность  $\beta_1$ -адреноблокаторов не является абсолютной, лекарственное средство следует применять в низких возможных дозах и с возможностью применения  $\beta_2$ -адреномиметиков. Если дозировку необходимо увеличить, следует разделить дозу для достижения нижних максимальных уровней лекарственного средства в крови.

У больных, имеющих в анамнезе бронхиальную астму и получающих тиазиды, возможно возникновение реакций гиперчувствительности.

*Аллергические реакции.*

Лекарственное средство применять с осторожностью больным с тяжелыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе и больным, получающим десенсибилизирующую терапию для снижения адренергического противодействия.

### *Желудочно-кишечный тракт.*

Лекарственное средство применять с осторожностью больным с имеющимся сильным сужением желудочно-кишечного тракта из-за возможности возникновения обструкционных симптомов. Могут возникать безоары, которые могут потребовать хирургического вмешательства.

В единичных случаях были описаны обструкционные симптомы при отсутствии в анамнезе нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Нельзя применять пациентам с подвздошно-кишечным резервуаром (илеостомой после проктоколэктомии).

### *Общие нарушения.*

Отдельные эксперименты *in vitro* выявили взаимосвязь между применением антагонистов кальция, в частности, нифедипина, и обратными биохимическими изменениями сперматозоидов, ухудшающих способность последних к оплодотворению.

Применение лекарственного средства может привести к получению ложноположительных результатов при рентгеновском исследовании с использованием бариевого контрастного средства (например, дефекты наполнения интерпретируются как полип) и при спектрофотометрических определении концентрации ванилилмигдалевой кислоты в моче (однако при применении метода высокоэффективной жидкостной хроматографии этот эффект не наблюдается).

При применении лекарственного средства возможна положительная реакция допинг-теста.

Были сообщения об обострении системной волчанки.

При лечении атенололом возможные изменения результатов некоторых лабораторных исследований: повышение уровня липопротеидов, холестерина и калия в сыворотке крови, уровня катехоламинов и продуктов их метаболизма в моче и крови.

Хотя связь между атенололом и депрессией не установлен, лекарственное средство с осторожностью следует применять у этих больных.

Пациентам пожилого возраста атенолол назначают в меньших дозах, особенно при нарушениях функции почек.

Во время лечения следует прекратить употребление алкоголя.

### *Вспомогательные вещества.*

Это лекарственное средство содержит соединения натрия. Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов, которые применяют натрий-контролируемую диету.

Это лекарственное средство содержит пропиленгликоль – может вызвать симптомы, схожие с возникающими при употреблении алкоголя.

Это лекарственное средство содержит желтый закат FCF (E 110) – может вызывать аллергические реакции.

### *Применение в период беременности или кормления грудью.*

Лекарственное средство противопоказано в период беременности или кормления грудью.

### *Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Во время лечения следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами или при работе со сложными механизмами, а в случае возникновения головокружения воздержаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

### *Способ применения и дозы.*

Лекарственное средство применять взрослым внутрь во время или после еды, не разжевывая, преимущественно всегда в одно и тоже самое время. Доза лекарственного средства и длительность лечения устанавливаются врачом индивидуально. Средняя доза для взрослых составляет 1–2 таблетки в сутки.

*Дети.*

Лекарственное средство не применять детям.

### ***Передозировка.***

*Симптомы:* клиническая картина зависит от степени интоксикации и проявляется в основном нарушениями со стороны сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

Передозировка может привести к повышенной сонливости, головокружения, тошноты, артериальной гипотензии, тахикардии или брадикардии, сердечной недостаточности и кардиогенному шоку. В тяжелых случаях наблюдаются нарушение дыхания, бронхоспазм, рвота, нарушение сознания вплоть до комы, гиповолемия, электролитные нарушения с сердечными аритмиями и мышечными спазмами, аритмии, АВ-блокада II-III степени, острая сердечная недостаточность, гипергликемия, гипогликемия, метаболический ацидоз, гипоксия, коллапс с потерей сознания, кардиогенный шок, сопровождающийся отеком легких, тахикардия; крайне редко – генерализованные судорожные приступы.

*Лечение:* в случае передозировки или при угрожающем снижении частоты сердечных сокращений и/или артериального давления лечение лекарственным средством следует прекратить. В отделениях интенсивной терапии нужно проводить тщательный контроль за показателями жизнедеятельности и при необходимости их корректировать. Необходим постоянный контроль функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, уровне сахара и электролитов (калий, кальций) в плазме крови, суточный диурез и объем циркулирующей крови.

Кроме промывание желудка, прием адсорбентов, в случае необходимости назначать:

- атропин (0,5–2 мг внутривенно в виде болюса);
- глюкагон: начальная доза 1–10 мг внутривенно (струйно), в дальнейшем – 2–2,5 мг/ч в виде продолжительной инфузии;
- симпатомиметики в зависимости от массы тела и эффекта (допамин, добутамин, изопреналин, оксипреналин или адреналин).

Если медикаментозное лечение брадикардии неэффективно, возможно проведение электрокардиостимуляции.

При артериальной гипотензии – введение плазмы или плазмозаменителей.

Добутамин, через положительное инотропное действие, можно применять для лечения артериальной гипотензии и острой сердечной недостаточности. Вероятно, указанные дозы будут недостаточными для того, чтобы купировать кардиальные симптомы, связанные с  $\beta$ -адренблокадой, в случаях значительной передозировки. Поэтому, в случае необходимости доза добутамина может быть увеличена до достижения необходимой реакции соответственного клинического состояния пациента.

При бронхоспазме назначать  $\beta_2$ -симпатомиметики в виде аэрозоля (при недостаточности эффекта также внутривенно) или аминофиллин внутривенно.

При генерализованных судорогах назначать медленное внутривенное введение диазепама.

При значительном диурезе следует поддерживать нормальный баланс жидкости и электролитов в организме.

Поскольку для нифедипина характерна высокая степень связывания с белками плазмы крови и относительно небольшой объем распределения, гемодиализ неэффективен, однако рекомендуется проведение плазмафереза.

### ***Побочные реакции.***

*Со стороны органов зрения:* нарушение зрения (в т.ч. временная слепота при максимальной концентрации нифедипина в сыворотке крови), временная ишемия сетчатки, уменьшение остроты зрения, уменьшение или увеличение секреции слезной жидкости, конъюнктивит, сухость глаз, ощущение боли в глазах, ксантопсия.

*Со стороны органов слуха и внутреннего уха:* звон в ушах, нарушение равновесия.

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:* носовые кровотечения, заложенность носа, кашель, одышка, стридор, диспноэ, симптомы

бронхиальной обструкции; бронхоспазм у больных бронхиальной астмой в анамнезе, инфекции верхних дыхательных путей, кашель и заложенность носа.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* желудочно-кишечные расстройства, запор, диарея, боль в животе, тошнота, отрыжка; стул черного цвета, изжога, нарушения вкуса, диспепсия, метеоризм, сухость во рту, анорексия, гиперплазия десен, рвота, недостаточность гастро-эзофагеального сфинктера, дисфагия, безоар, кишечная непроходимость, язва кишечника, раздражение желудка, спазмы, тромбоз брыжеечных артериальных сосудов, ишемические колиты.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* гепатотоксичность, включая гепатит, внутрипеченочный холестаз, транзиторное повышение активности ферментов печени, желтуха, панкреатит (преимущественно у женщин), нарушение функции печени.

*Со стороны почек и мочевыводящей системы:* полиурия, дизурия, никтурия, гематурия, затруднение мочеиспускания, интерстициальный нефрит.

*Со стороны обмена веществ, метаболизма:* гипогликемия или гипергликемия (особенно у больных сахарным диабетом), нарушение толерантности к углеводам, подагра, увеличение массы тела, безоар.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, вертиго, мигрень, головокружение, расстройство координации движений, летаргия, тремор, синкопе, парестезии/дизестезии, гипестезии, сонливость, кратковременная потеря памяти, потеря сознания.

*Со стороны психики:* нарушение сна (бессонница, сонливость, беспокойный сон), тревожность, изменения настроения (в том числе депрессия), ночные кошмары, спутывание сознания, психозы, возбуждение, агрессивность, галлюцинации, ухудшение концентрации внимания, дезориентация, параноидальный синдром.

*Со стороны сердца:* брадикардия, тахикардия, ощущение сердцебиения, ухудшение сердечной недостаточности, нарушение атриовентрикулярной проводимости, стенокардия, приливы, отеки, синдром слабости синусового узла, аритмия, случаи бессимптомной ишемии миокарда, обострение имеющейся ишемии миокарда.

*Со стороны сосудов:* похолодание конечностей, отёк ступней, лодыжек или голеней, вазодилатация, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, синкопальное состояние, усиление промежуточной хромоты у больных синдромом Рейно, некротизирующий васкулит волчаночноподобный синдром. У пациентов со злокачественной гипертензией и гиповолемией, находящихся на гемодиализе, может наблюдаться значительное снижение артериального давления вследствие вазодилатации.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* изменение показателей формулы крови, тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, пурпура, нейтропения, панцитопения, анемия, апластическая анемия, эозинофилия.

*Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности, в том числе аллергический отек (включая отек гортани), аллергические реакции, анафилактические/анафилактоидные реакции.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* гиперемия, зуд, высыпания, эритематозные высыпания, эритема, крапивница, отек Квинке, дерматит; алоpecia, псориазоподобные реакции кожи, обострение псориаза, фоточувствительность, пурпура, токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, красная волчанка.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* боли в спине, мышечная слабость, мышечные судороги, отек суставов, артралгия, артрит с наличием положительных антиядерных антител, подагра, миалгия.

*Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез:* нарушение либидо, эректильная дисфункция, импотенция, гинекомастия, болезнь Пейрони.

*Исследования:* гиперурикемия, гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипохлоремический алкалоз, гипергликемия, глюкозурия, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня трансаминаз сыворотки крови, билирубина, гиперкальциемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня антиядерных антител.

*Общие нарушения:* общая слабость, повышенная утомляемость, недомогание, неспецифическая боль, озноб, повышенное потоотделение, лихорадка, сопровождающееся болью и воспалением горла.

**Срок годности.** 2 года.

**Условия хранения.**

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

**Упаковка.**

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 1 или по 3 контурные ячейковые упаковки в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.