

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ТОНОРМА® (TONORMA)

Склад:

діючі речовини: 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 β_1 -адреноблокатори у комбінації з іншими гіпотензивними засобами.
Код АТХ C07F B03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Атенолол – кардіоселективний β_1 -адреноблокатор. Чинить антигіпертензивний, антиангінальний та антиаритмічний ефекти. Не має внутрішньої симпатоміметичної активності та мембраностабілізуючої дії. Блокує переважно β -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 клітину. Діє на клітини міокарда та гладенької мускулатури коронарних артерій та периферичних судин. 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 запобігання спазму. При довготривалому застосуванні запобігає розвитку атеросклеротичних бляшок у стінці судин. Зменшує потребу міокарда у кисні за рахунок зменшення післянавантаження. Знижує тонус гладенької мускулатури артерій, 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 препарату 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 % препарату, об'єм розподілу становить 0,7 л/кг. Проникає крізь плацентарний бар'єр та у грудне молоко. Атенолол 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 β -адреноблокаторів або до інших компонентів препарату.

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.

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

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

Препарат 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:

із засобами для наркозу, антиаритмічними засобами, блокаторами «повільних» кальцієвих каналів, блокаторами β -адренорецепторів – посилення вираженості негативного хроно-, іно- і дромотропного впливу;

із серцевими глікозидами – виникнення тахі- або брадикардії, аритмій, атакож посилення гіпокаліємії; при одночасному застосуванні даних лікарських засобів слід проводити моніторинг лабораторних показників; *з дигідропіридинами* – посилення гіпотензивного ефекту, серцевої недостатності у хворих з хронічною серцевою недостатністю;

з резерпіном, гуанетидином, гуанафацином, клонідином – виникнення брадикардії. При одночасному застосуванні даних препаратів прийом клонідину можна припинити тільки через кілька днів після припинення застосування препарату;

з метилдопою – посилення гіпотензивного ефекту та виникнення брадикардії.

з нестероїдними протизапальними засобами, естрогенами, α - та β -адреноміметиками – послаблення ефекту атенололу, що входить до складу препарату;

з інгібіторами системи цитохрому P450 3A4 (зокрема макролідні антибіотики, інгібітори ВІЛ-протеаз, антимікотичні засоби групи азолів, флуоксетин, нефазодон, цизаприд, вальпроєва кислота, ділтіазем, циметидин, хінупрестин/дальфопрестин) – посилення ефекту ніфедипину; 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;

з індукторами системи цитохрому P450 3A4 (зокрема, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал) – послаблення ефекту ніфедипину;

з антигіпертензивними засобами різних груп, інгібіторами АПФ, антагоністами AT-1 рецепторів, діуретиками, периферичними вазодилаторами (інгібітори ФДЕ-5), нітратами, трициклічними антидепресантами, протиепілептичними засобами, барбітуратами, фенотіазинами, наркотичними засобами, баклофеном, магнію сульфатом – посилення гіпотензивного ефекту;

з антидеполяризуючими міорелаксантами – посилення ефекту останніх;

з адреналіном, норадреналіном – посилення ефекту останніх;

з симпатоміметичними засобами – зниження бронхолітичної активності;

з непрямими антикоагулянтами – потенціювання ефекту останніх;

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

з лідокаїном – зменшення його виведення і підвищення ризику токсичної дії;

з такролімусом, теофіліном – підвищення концентрації останніх у плазмі крові; слід ретельно контролювати їх концентрацію у плазмі крові та при необхідності скорегувати дозу;

з хінідином – зниження концентрації останнього в плазмі крові; при одночасному застосуванні даних лікарських засобів слід контролювати рівень артеріального тиску; після

відміни препарату слід ретельно контролювати концентрацію хінідину та при необхідності – скорегувати його дозу;

Грейпфрутовий сік інгібує систему цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування препарату 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.

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

Етиловий спирт потенціює дію препарату.

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

Особливості застосування.

Лікування препаратом слід проводити під контролем лікаря.

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

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

Відміну препарату слід проводити поступово, оскільки може загостритися стенокардія і в деяких випадках – прискоритися виникнення інфаркту міокарда (синдром відміни).

Препарат 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, подагрою, псоріазом, депресією; пацієнтам літнього віку.

Препарат застосовувати з обережністю хворим із застійною серцевою недостатністю. При перших ознаках декомпенсації серцевої недостатності слід припинити застосування препарату і звернутися до лікаря.

Препарат застосовувати з обережністю хворим на цуровий діабет через можливість маскування симптомів гіпоглікемії. Слід контролювати рівень цукру у плазмі крові.

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

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

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

При призначенні препарату хворим на феохромоцитому необхідно заздалегідь призначити блокатори α -адренорецепторів для запобігання розвитку гіпертензивного кризу.

У більшості випадків перед хірургічним втручанням із застосуванням загальної анестезії має необхідності у припиненні прийому препарату. Проте препарат слід застосовувати з обережністю у поєднанні з засобами для наркозу через ослаблення рефлексорної тахікардії та підвищення ризику артеріальної гіпотензії.

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

Слід періодично визначати рівні електролітів у плазмі крові та сечі для виявлення можливого електролітного дисбалансу, особливо це важливо для пацієнтів з нестримним блюванням або при отриманні парентеральних рідин.

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.

У разі, якщо спроби запліднення *in vitro* виявляються неуспішними, за відсутності інших пояснень, антагоністи кальцію, наприклад ніфедипін, можуть розглядатись як можлива причина цього явища. Застосування препарату може призвести до отримання хибно-позитивних результатів при рентгенівському дослідженні із використанням барієвого контрастного засобу (наприклад, дефекти наповнення інтерпретуються як поліп).

Під час застосування препарату можлива позитивна реакція допінг-тесту.

Під час лікування слід припинити вживання алкоголю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати дорослим внутрішньо під час або після їди, не розжовуючи, переважно завжди в один і той же самий час. Доза препарату та тривалість лікування встановлюються лікарем індивідуально.

Середня доза для дорослих становить 1-2 таблетки на добу.

Діти.

Препарат 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 артеріальної гіпотензії, брадикардії, серцевої недостатності та кардіогенного шоку. У тяжких випадках спостерігаються порушення дихання, бронхоспазм, блювання, порушення свідомості аж до коми, гіперглікемія, метаболічний ацидоз, гіпоксія, 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 препаратом слід припинити. У відділеннях інтенсивної терапії слід проводити ретельний нагляд за показниками життєдіяльності і при необхідності їх коригувати.

При необхідності призначати:

- атропін (0,5-2 мг внутрішньовенно у вигляді болюсу);
- 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 бронхоспазмі призначати β_2 -симпатоміметики у вигляді аерозолі (при недостатності ефекту також внутрішньовенно) або амінофілін внутрішньовенно.

При генералізованих судомах призначати повільне внутрішньовенне введення діазепаму.

Побічні реакції.

Кардіальні порушення: брадикардія, тахікардія, відчуття серцебиття, погіршення серцевої недостатності, порушення атріовентрикулярної провідності, стенокардія, припливи, набряки.

Судинні порушення: похолодання кінцівок, вазодилатація, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, синкопальний стан, посилення проміжної кульгавості у хворих на синдром Рейно. У пацієнтів зі зляканою гіпертензією та гіповолемією, які перебувають на гемодіалізі, може спостерігатись значне зниження артеріального тиску внаслідок вазодилатації.

З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія, пурпура, нейтропенія, панцитопенія.

Неврологічні порушення: головний біль, вертиго, мігрень, запаморочення, тремор, синкопе, парастезії /дизестезії, гіпестезії, сонливість.

Психічні порушення: порушення сну, безсоння, тривожність, зміни настрою (у тому числі депресія), нічні кошмари, сплутаність свідомості, психози, збудження, агресивність, галюцинації, погіршення концентрації уваги.

З боку органів зору: порушення зору, зменшення секреції слізної рідини, кон'юнктивіт, сухість очей, відчуття болю в очах.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: носові кровотечі, закладеність носа, диспное, симптоми бронхіальної обструкції; бронхоспазм у хворих на бронхіальну астму в анамнезі.

Порушення травного тракту: шлунково-кишкові розлади, запор, діарея, біль в животі, нудота, диспепсія, метеоризм, сухість у роті, гіперплазія ясен, блювання, недостатність гастро-езофагеального сфінктера, дисфагія, безоар, кишкова непрохідність, виразка кишечника.

З боку гепатобілярної системи: гепатотоксичність, включаючи гепатит, внутрішньопечінковий холестаз, транзиторне підвищення активності ферментів печінки, жовтяниця, панкреатит (переважно у жінок).

З боку сечовидільної системи: поліурія, дизурія, утруднення сечовипускання, інтерстиціальний нефрит.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: м'язові судоми, набряк суглобів, артралгія, міалгія.

З боку обміну речовин та метаболізму: гіпоглікемія у хворих на цукровий діабет, гіперглікемія, порушення толерантності до вуглеводів.

Порушення з боку репродуктивної системи: порушення лібідо, еректильна дисфункція, імпотенція, гінекомастія.

З боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості, у тому числі алергічний набряк (включаючи набряк гортані), анафілактичні/анафілактоїдні реакції, гіперемія, свербіж, висипання, кропив'янка, набряк Квінке, дерматит; алопеція, псоріазоподібні реакції шкіри, загострення псоріазу, фоточутливість, пурпура, токсичний епідермальний некроліз, ексfolіативний дерматит.

Дослідження: гіперурикемія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперкальціємія, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, підвищення рівня антинуклеарних антитіл.

Інші: загальна слабкість, підвищена втомлюваність, нездужання, неспецифічний біль, озноб, підвищене потовиділення, лихоманка.

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 у 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.