

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НОРМАТЕНС

(NORMATENS)

Склад:

діючі речовини: clopamidum (clopamide), dihydroergocristinum (as dihydroergocristine mesylate), reserpinum (reserpine);

1 таблетка містить клопаміду 5 мг, дигідроергокрістину 0,5 мг (у вигляді дигідроергокрістину мезилату – 0,58 мг), резерпіну 0,1 мг;

допоміжні речовини: лактози, моногідрат; крохмаль картопляний; повідон; тальк; магнію стеарат; сахароза; гуміарабік; суміш воску карнаубського та воску білого.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, вкриті оболонкою, без плям, подряпин та тріщин, білого кольору на зломі. По формі таблетки круглі, двоопуклі.

Фармакотерапевтична група. Комбінації гіпотензивних і діуретичних засобів.

Код АТХ C02L A51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

До складу лікарського засобу входять 3 діючі речовини з антигіпертензивними властивостями: резерпін, клопамід і дигідроергокрістин. Поєднання позитивної дії резерпіну, клопаміду та дигідроергокрістину посилює гіпотензивну дію препарату та дає можливість застосовувати менші дози кожного з компонентів, що зменшує ризик побічних ефектів.

Резерпін – алкалоїд раувольфії з нейролептичною та гіпотензивною діями. Належить до групи лікарських засобів, які блокують адренергічні нейрони. Механізм дії полягає у вивільненні нейромедіаторів з адренергічних синаптичних гранулярних депо пресинаптичних структур. Резерпін перешкоджає захопленню та накопиченню катехоламінів і серотоніну в центральній та периферичній нервовій системі, спричиняє рефлекторну ваготонію. Розширює кровоносні судини, уповільнює частоту серцевих скорочень і спричиняє тривале зниження артеріального

тиску.

Клопамід – речовина з помірною інтенсивністю діуретичної дії, що притаманна групі тіазидних діуретиків. Пригнічує реабсорбцію іонів натрію у корковій ділянці висхідного відділу петлі Генле, а також у звивистих дистальних канальцях, що спричиняє посилення діурезу та натрійурезу та зниження артеріального тиску. Пригнічення зворотного всмоктування іонів натрію посилює калійурез і може призвести до гіпокаліємії.

Дигідроергокрисин належить до групи гідрогенізованих алкалоїдів ріжків. Він є агоністом дофамінергічних та серотонінергічних рецепторів та антагоністом альфа-адренорецепторів. Завдяки дії на центральну нервову систему знижує тонус стінок кровоносних судин, зменшує тиск. Крім того дигідроергокрисин пригнічує рефлекс барорецепторів та зменшує реактивні тахікардії.

Фармакокінетика.

Абсорбція та розподіл. Окремі компоненти Норматенсу всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту в таких кількостях: резерпін - приблизно 40 %, клопамід - більше 90 %, дигідроергокрисин - приблизно 25 %. Максимальну концентрацію у крові після перорального застосування вони досягають через 1-3 години, 1-2 години та 0,6 години відповідно.

Резерпін не зв'язується з білками плазми крові, а клопамід та дигідроергокрисин зв'язуються з білками плазми крові на 46 % та 68 % відповідно. Об'єм розподілу клопаміду становить 1,5 л/кг, у той час як дигідроергокрисину - 16 л/кг.

Резерпін та дигідроергокрисин проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр та плаценту.

Метаболізм та виведення. Всі компоненти препарату метаболізуються у печінці до неактивних метаболітів (причому клопамід у меншій мірі, ніж резерпін та дигідроергокрисин).

Резерпін в основному виводиться у вигляді метаболітів із калом та сечею (менше 1 % виводиться із сечею). Період напіврозпаду становить приблизно 4,5 години у альфа-фазі та приблизно 271 годину у бета-фазі.

Дигідроергокрисин виводиться з організму в основному з калом; менше 1 % виділяється із сечею. Період напіврозпаду становить приблизно 2 години в альфа-фазу та приблизно 14 годин в бета-фазу.

Клопамід виводиться, головним чином, через нирки (більше 30 % від застосованої дози). Період напіврозпаду становить приблизно 6 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна артеріальна гіпертензія та всі форми симптоматичних артеріальних гіпертензій, монотерапія яких неефективна.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до сульфаніламідів, резерпіну та алкалоїдів ріжків та інших компонентів лікарського засобу. Гіпокаліємія.

Період вагітності та годування груддю.

Резерпін.

Депресія (на даний час або в анамнезі), хвороба Паркінсона, епілепсія, електросудомна терапія. Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у фазі загострення, виразковий коліт; феохромоцитома, супровідне або недавнє лікування інгібіторами моноаміноксидази.

Тіазидні діуретики.

Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв); печінкова недостатність; гіпонатріємія; гіперурикемія.

Дигідроергокрестин.

Одночасне застосування з сильнодіючими інгібіторами ізоферментів CYP3A4, таких, як інгібітори протеази, макролідні антибіотики та азольні протигрибкові засоби (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Системні кортикостероїди та нестероїдні протизапальні препарати послаблюють антигіпертензивну дію препарату.

При одночасному застосуванні з препаратами, що знижують артеріальний тиск, можливі посилення гіпотензивного ефекту Норматенсу.

Препарат зменшує кліренс літію нирками, що призводить до підвищення рівнів у крові. При їх одночасному застосуванні необхідно контролювати рівень літію у крові та при необхідності відкоригувати дози.

Клопамід, що входить до складу препарату, знижує дію пероральних антикоагулянтів.

Ефекти лікарських засобів, які депресивно діють на центральну нервову систему (алкоголь та антидепресанти), у поєднанні з Норматенсом можуть посилюватися. Ось чому пацієнти не повинні вживати алкоголь та з обережністю застосовувати антидепресанти при терапії Норматенсом.

Резерпін посилює пригнічувальний вплив на центральну нервову систему засобів для наркозу, деяких антигістамінних препаратів та барбітуратів. Резерпін може посилювати ефекти адреналіну або інших симпатоміметичних речовин.

Не рекомендується поєднувати застосування препарату з інгібіторами моноаміноксидази через пригнічення центральної нервової системи, підвищення артеріального тиску та значне зниження температури тіла. Крім того, інтервал між застосуванням цих препаратів має становити не менше 2 тижнів.

Препарат зменшує ефективність леводопи.

При поєднанні резерпіну з діуретинами посилюється ризик гіпотензії. При поєднанні з іншими гіпотензивними засобами – посилення гіпотензивної дії.

Одночасне застосування засобів з вмістом похідних ріжків з інгібіторами ізоферментів CYP3A4, таких, як макролідні антибіотики, інгібітори протеази або азольні протигрибкові засоби протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), оскільки в таких випадках можливий гострий токсичний вплив алкалоїдів ріжків (ерготизм), який характеризується вазо спазмом та ішемією кінцівок, що інколи призводить до необхідності ампутації. Прикладами сильнодіючих інгібіторів ізоферментів CYP3A4 є протигрибкові засоби кетоконазол та ітраконазол, інгібітори протеази ритонавір, нелфінавір та індинавір, а також макролідні антибіотики еритроміцин, кларитроміцин та тролеандоміцин. Інші менш потужні інгібітори ізоферментів CYP3A4 слід застосовувати з обережністю. До менш потужних інгібіторів належать саквінавір, нефазодон, флуконазол, грейпфрутовий сік, флуоксетин, флувоксамін, зилеутон та клотримазол.

Особливості застосування.

- Під час лікування не слід вживати спиртні напої.
- Слід пам'ятати, що клінічний ефект від застосування Норматенсу настає через декілька днів, а іноді - через 4 тижні після початку лікування. Через це не слід підвищувати дозування, якщо на початку лікування не відбулося зниження артеріального тиску.
- У зв'язку з можливим підвищенням концентрації глюкози в крові пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням метаболізму періодично слід контролювати глікемію або, у разі необхідності, підібрати адекватну дозу гіпоглікемічного засобу.
- Препарат слід застосовувати з обережністю хворим на подагру, оскільки препарат може підвищувати рівень сечової кислоти в сироватці крові.
- Оскільки Норматенс може спричиняти гіпокаліємію, пацієнтам в ході лікування рекомендується вживати їжу з високим вмістом калію (фрукти, овочі, риба) і періодично контролювати рівень калію у крові.
- Лікарський засіб слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з нирковою недостатністю, оскільки він може посилити ниркову недостатність з одного боку, а з іншого - його ефективність може знизитися. Не слід застосовувати препарат пацієнтам із вираженою печінковою та нирковою недостатністю.
- У зв'язку з наявністю у препараті сахарози пацієнтам з уродженими порушеннями, пов'язаними з непереносимістю фруктози, синдромом мальабсорбції глюкози-галактози або дефіцитом сахарази-ізомальтази не слід застосовувати цей препарат.
- Препарат не слід застосовувати пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.
- Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома.

Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонамідів, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторну міопію та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в оці і, як правило, виникають протягом декількох годин або

тижнів після початку застосування препарату.

Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Первинним заходом є якнайшвидше припинення застосування лікарського засобу. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно застосовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

- Оскільки препарат містить дигідроергокрисин, слід уникати його застосування у вищих дозах та довше, ніж рекомендовано. Довготривале застосування високих доз може викликати фіброзні зміни, зокрема у плеврі та ретроперітонеальних тканинах. Також є повідомлення про рідкісні випадки фіброзного стовщення клапану аорти, мітрального, тристулкового та / або легеневого клапанів при довготривалому постійному застосуванні лікарських засобів із вмістом алкалоїдів ріжків.

Також слід дотримуватися обережності хворим із синусовою брадикардією.

Резерпін слід припинити застосування резерпіну не менш ніж на 7-14 діб до початку проведення електросудомної терапії.

Резерпін слід відмінити за кілька днів до проведення планової операції, щоб уникнути надмірного зниження артеріального тиску під час наркозу.

Резерпін слід приймати з обережністю пацієнтам літнього віку. Дотримуватися обережності хворим на бронхіальну астму.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності. Препарат протипоказаний у період вагітності, оскільки дослідження на тваринах та спостереження на людях свідчать про високий ризик для плода, що значно перевищує потенційну користь для матері.

Період годування груддю. Лікарський засіб Норматенс не слід застосовувати в період годування груддю, оскільки резерпін та дигідроергокрисин, що містяться у препараті, виводяться з грудним молоком і можуть мати негативний вплив на дітей, яких годують груддю.

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

Норматенс впливає на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

Зокрема, на початку лікування та після збільшення дози препарату можуть виникати астенія та ортостатична гіпотензія, що обмежує здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат можна застосовувати в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами, такими

як бета-блокатори та вазодилататори.

Дозування визначає лікар індивідуально для кожного хворого.

Рекомендується починати лікування з 1 таблетки 1 раз на добу. Залежно від ефективності лікування та тяжкості побічних реакцій доза може бути збільшена до 3 таблеток 1 раз на добу при застосуванні у 3 прийоми. Тим не менш треба пам'ятати, що, зважаючи на механізм дії та фармакологічні властивості окремих активних речовин препарату, лікування може вважатися неефективним лише через відсутність позитивного ефекту через 14 днів після початку терапії. Таким чином, доза не може бути збільшена без нагальної потреби.

Очікуваний терапевтичний ефект спостерігається приблизно через 1–4 тижні.

Дозування слід збільшувати поступово.

Загальна ефективна доза становить 1 таблетка 1 раз на добу. Однак у деяких пацієнтів загальна ефективна доза становить 1 таблетка через день. При відсутності задовільного гіпотензивного ефекту дозу препарату треба збільшити до 1 таблетки двічі на добу, а у виняткових випадках – до 1 таблетки тричі на добу (не слід застосовувати вищі дози).

Таблетку необхідно приймати під час або одразу після їди.

Дозування у пацієнтів літнього віку. Немає необхідності у корекції дозування. Однак слід бути обережним через підвищений ризик розвитку артеріальної гіпотензії та порушення рівня електролітів у крові.

Дозування для пацієнтів з недостатністю печінки та нирок. Не слід застосовувати препарат пацієнтам із тяжкою недостатністю печінки та нирок (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв).

Діти. Не застосовувати.

Передозування.

Симптоми передозування лікарського засобу: нудота, блювання, діарея, головний біль, відчуття жару, спрага, гіпокаліємія, міастенія, артеріальна гіпотензія, брадикардія, порушення ритму серця, депресія, запаморочення, кома, головний біль, сплутаність свідомості, м'язова слабкість.

Після передозування необхідно негайно зробити промивання шлунка та застосовувати активоване вугілля. Необхідно контролювати функцію серця, артеріальний тиск та водно-електролітну рівновагу. При необхідності застосовувати симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій при застосуванні лікарського засобу:

Дуже часто:	$\geq 1/10$
Часто:	$\geq 1/100 - < 1/10$
Нечасто:	$\geq 1/1000 - < 1/100$

Рідко: $\geq 1/10000 - < 1/1000$
Дуже рідко: $< 1/10000$
Невідомо: частоту випадків не можна оцінити за наявними даними

З боку шлунково-кишкового тракту: невідомо – нудота та блювання.

З боку метаболізму: невідомо – гіпокаліємія.

З боку серцево-судинної системи: невідомо – ортостатична гіпотензія.

З боку нервової системи: невідомо – міастенія.

З боку респіраторної системи: невідомо – риніт.

Лабораторні показники: невідомо – гіперурикемія та гіперглікемія.

Загальні порушення: невідомо – астенія.

З боку системи кровотворення: невідомо – тромбоцитопенія.

З боку психіки: невідомо – депресія.

З боку органів зору: невідомо – хоріоїдальний випіт.

Також можуть спостерігатися побічні реакції, характерні для резерпіну.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, сухість у роті, підвищення секреції шлункового соку, підвищене слиновиділення, підвищення апетиту, виразкова хвороба, шлунково-кишкова кровотеча, біль у животі.

З боку метаболізму: гіпокальціємія, метаболічний алкалоз.

З боку серцево-судинної системи: синусова брадикардія, аритмія серця, симптоми стенокардії, артеріальна гіпотензія, припливи, втрата свідомості, серцева недостатність, цереброваскулярні порушення.

З боку центральної нервової системи: запаморочення, дратівливість, кошмарні сновидіння, підвищена стомлюваність, екстрапірамідні порушення (включаючи паркінсонізм), головний біль, стан тривоги, порушення концентрації уваги, ступор, порушення орієнтації, набряк головного мозку, сонливість, безсоння.

З боку респіраторної системи: риніт, набряк слизової оболонки порожнини носа, задишка, носова кровотеча.

Загальні порушення: набряки, слабкість.

З боку крові та лімфатичної системи: анемія.

З боку ендокринної системи: підвищення секреції пролактину, галакторея, гінекомастія, набухання молочних залоз.

З боку обміну речовин та харчування: збільшення маси тіла.

З боку органів чуття: нечіткість зору, гіперемія кон'юнктиви, слъозотеча, порушення слуху.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: екзема, свербіж, пурпура, висипання.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: дизурія, гломерулонефрит.

З боку репродуктивної системи: зниження лібідо, порушення потенції та еякуляції.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: постуральні порушення.

Опис окремих побічних реакцій

Повідомлялося про випадки хоріоїдального випоту з дефектом зорового поля після застосування тіазидних та тіазидоподібних діуретиків.

Фіброзні зміни спостерігали у деяких пацієнтів, які регулярно приймали препарати алкалоїдів ріжків протягом кількох років, зокрема, у плеврі та ретроперітонеальних тканинах, також в деяких випадках спостерігали фіброзні зміни клапанів серця (див. також розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці у захищеному від світла та вологи місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 20 таблеток у блістері; по 1 блістеру в упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Ай-Сі-Ен Польфа Жешув АТ / ICN Polfa Rzeszow S.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

35-959 Жешув, вул. Пшемислова, 2, Польща / 35-959 Rzeszow ul. Przemyslowa, 2, Poland.

Заявник.

Віатріс Хелскеа ГмбХ / Viatris Healthcare GmbH.

Місцезнаходження заявника.

Люттіхер Штрассе 5, 53842 Троїсдорф, Німеччина / Luetticher Strasse 5, 53842 Troisdorf, Germany.

Якщо Вам стало відомо про будь-які побічні реакції, пов'язані із застосуванням продукту компанії, у т. ч. застосуванням у період вагітності або годування груддю, або про такі, що виникли у результаті медичних помилок, неправильного застосування, зловживання, передозування, взаємодії з іншими лікарськими засобами чи взаємодії лікарського засобу та їжі, застосування не за показаннями чи внаслідок впливу, пов'язаного з професійною та непрофесійною діяльністю, підозрюваною передачею інфекційного агента чи відсутністю ефективності, а також асоційовані з дефектом якості, необхідно повідомити про це особі, відповідальній за фармаконагляд, за електронною адресою infosafety.cis@viatris.com