ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВЕРАПАМІЛ-ДАРНИЦЯ

(VERAPAMIL-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: verapamil;

1 мл розчину містить верапамілу гідрохлориду 2,5 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота лимонна, моногідрат, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева розведена (1 М), вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група.

Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце. Код АТХ С08D А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Верапаміл, діюча речовина лікарського засобу, блокує трансмембранний потік іонів кальцію у клітини серця та гладких м’язів судин. Він безпосередньо зменшує потребу міокарда в кисні за рахунок впливу на енергетично затратні процеси метаболізму у клітинах міокарда та зменшення постнавантаження.

Завдяки блокуванню кальцієвих каналів гладенької мускулатури коронарних артерій приплив крові до міокарда посилюється, навіть у постстенотичних ділянках, і спазм коронарних артерій знімається. Ці властивості визначають антиішемічну та антиангінальну ефективність лікарського засобу при всіх формах ішемічної хвороби серця.

Антигіпертензивна ефективність лікарського засобу обумовлена зменшенням опору периферичних судин без збільшення частоти серцевих скорочень як рефлекторної відповіді. Небажаних змін фізіологічних величин тиску крові не спостерігається.

Лікарський засіб чинить виражену антиаритмічну дію, особливо при надшлуночковій аритмії. Він затримує проведення імпульсу в атріовентрикулярному вузлі, внаслідок чого, залежно від типу аритмії, відновлюється синусовий ритм та/або частота скорочень шлуночків нормалізується.

Фармакокінетика.

Приблизно 90 % верапамілу зв'язується з білками плазми. Внаслідок екстенсивного метаболізму верапамілу утворюється велика кількість метаболітів. З метаболітів тільки норверапаміл є фармакологічно активним (приблизно 20 % від гіпотензивної активності верапамілу). При внутрішньовенному введенні період напіввиведення верапамілу двофазний: ранній – майже 4 хвилини, кінцевий – 2-5 годин. Антиаритмічна дія при внутрішньовенному введенні розвивається протягом 1-5 хвилин (як правило, менше 2 хвилин), гемодинамічні ефекти – протягом 3-5 хвилин. При внутрішньовенному введенні антиаритмічна дія триває приблизно 2 години, гемодинамічна – 10-20 хвилин. У пацієнтів із порушеннями функції печінки виведення верапамілу уповільнюється. Приблизно 70 % верапамілу гідрохлориду виводиться у вигляді метаболітів нирками, лише 3-4 % лікарського засобу виводиться у незміненому вигляді. Завдяки цьому порушення функції нирок не впливають на фармакокінетику верапамілу. Приблизно 16 % верапамілу виводиться з випорожненнями.

Клінічні характеристики.

Показання.

Пароксизмальна надшлуночкова тахікардія; тріпотіння/мерехтіння передсердь (за винятком синдрому Вольфа-Паркінсона-Уайта (WPW)).

Нестабільна стенокардія у пацієнтів, яким протипоказані нітрати та/або β-адреноблокатори, включаючи вазоспастичну стенокардію, варіантну стенокардію, стенокардію Принцметала.

Артеріальна гіпертензія; гіпертонічний криз.

У педіатричній практиці – при пароксизмальній надшлуночковій тахікардії.

Протипоказання.

- Кардіогенний шок.
- Гостра фаза інфаркту міокарда з ускладненнями (брадикардія, артеріальна гіпотензія, серцева недостатність).
- Тяжкі порушення провідності: синоатріальна або атріовентрикулярна блокада II і III ступеня, за винятком пацієнтів, яким імплантований штучний водій ритму.
- Брадикардія з частотою серцевих скорочень менше 50 уд/хв, артеріальна гіпотензія з рівнем артеріального тиску менше 90 мм рт. ст.
- Синдром слабкості синусового вузла, за винятком пацієнтів, яким імплантований штучний водій ритму.

- Декомпенсована серцева недостатність.

- Тріпотіння/мерехтіння передсердь із супутнім синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта (ризик виникнення шлуночкової тахікардії).

- Гіперчутливість до верапамілу або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

Протипоказано застосовувати внутрішньовенно пацієнтам, які приймають β-адреноблокатори (крім реанімаційних заходів).

У разі гострої коронарної недостатності внутрішньовенне введення лікарського засобу має бути ретельно обґрунтованим (необхідно виключити можливість інфаркту міокарда), за станом пацієнта треба пильно наглядати.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Верапамілу гідрохлорид метаболізується цитохромом Р450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 та CYP2C18. Верапаміл є інгібітором ферментів CYP3A4 та Р-глікопротеїнів (P-gp). Повідомлялося про клінічно важливі взаємодії з інгібіторами CYP3A4, що супроводжувалися підвищенням рівня верапамілу у плазмі крові, у той час як індуктори CYP3A4 спричиняли зниження плазмових рівнів верапамілу гідрохлориду, тому необхідний моніторинг на предмет взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Антиаритмічні засоби, b-адреноблокатори: взаємне посилення кардіоваскулярної дії (AV-блокада високого ступеня, значне зниження частоти серцевих скорочень, поява серцевої недостатності, значне зниження артеріального тиску).

Хінідин: зменшення орального кліренсу хінідину (~35 %). Може розвинутися артеріальна гіпотензія, а у пацієнтів з гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією – набряк легенів.

Флекаїнідин: мінімальна дія на кліренс флекаїнідину у плазмі крові (< ~10 %); не впливає на кліренс верапамілу у плазмі крові.

Метопролол: збільшення AUC метопрололу (~32,5 %) та C_{max} (~41 %) у пацієнтів зі стенокардією.

Пропранолол: збільшення AUC пропранололу (~65 %) та C_{max} (~94 %) у пацієнтів зі стенокардією.

Гіпотензивні засоби, діуретики, вазодилататори: посилення гіпотензивного ефекту.

Празозин, теразозин: додатковий гіпотензивний ефект (*празозин:* підвищення C_{max} празозину (~40 %) без впливу на період напіввиведення; *теразозин:* підвищення AUC теразозину (~24 %) та C_{max} (~25 %)).

Противірусні (ВІЛ) засоби: плазмові концентрації верапамілу можуть зростати. Призначати з обережністю або може бути необхідним зниження дози верапамілу.

Карбамазепін: підвищення рівня карбамазепіну, підвищення нейротоксичних побічних ефектів карбамазепіну – диплопія, головний біль, атаксія, запаморочення. Підвищення AUC карбамазепіну (~46 %) у хворих з рефрактерною парціальною епілепсією.

Літій: підвищення нейротоксичності літію.

Протимікробні засоби: кларитроміцин, еритроміцин, телитроміцин: можливе підвищення рівня верапамілу.

Рифампіцин: можливе зниження гіпотензивного ефекту. Зниження AUC верапамілу (~97 %), C_{max} (~94 %), біодоступності після перорального застосування (~92 %).

Колхіцин: комбіноване призначення з верапамілом не рекомендоване через збільшену експозицію колхіцину.

Інгаляційні анестетики: необхідно призначати з обережністю, щоб запобігти надмірному пригніченню кардіоваскулярної діяльності.

Сульфінпіразон: підвищення орального кліренсу верапамілу у 3 рази, біодоступності – на 60 %. Може спостерігатися зниження гіпотензивного ефекту.

Нейром'язові блокатори: можливе посилення дії через верапамілу гідрохлорид.

Ацетилсаліцилова кислота: підвищена можливість кровоточивості.

Етанол: підвищення рівня етанолу у плазмі крові.

Інгібітори ГМГ-КоА редуктази: лікування інгібіторами ГМГ-КоА редуктази (симвастатин, аторвастатин, ловастатин) пацієнтів, які приймають верапаміл, необхідно розпочинати з найнижчих можливих доз, поступово збільшуючи їх. Якщо пацієнту, який уже приймає верапаміл, необхідне призначення інгібітора ГМГ-КоА редуктази, слід врахувати необхідність зниження дози статинів та підібрати дозування відповідно до концентрації холестерину у плазмі крові.

Аторвастатин: можливе підвищення рівня аторвастатину. Аторвастатин збільшує AUC верапамілу приблизно на 42,8 %.

Ловастатин: можливе підвищення рівня ловастатину.

Симвастатин: збільшення AUC симвастатину приблизно у 2,6 раза, C_{max} симвастатину – у 4,6 раза.

Флувастатин, правастатин та *розувастатин* не метаболізуються цитохромом CYP3A4 та не взаємодіють з верапамілом.

Дигоксин: у здорових людей підвищується C_{max} дигоксину на 45-53 %, Css – на 42 %, AUC – на 52 %.

Дигітоксин: зменшення кліренсу дигітоксину (~27 %) та екстраренального кліренсу (~29 %).

Циметидин: збільшення AUC R- (~25 %) та S-верапамілу (~40 %) з відповідним зниженням кліренсу R- та S-верапамілу.

Антидіабетичні препарати (глібурид): підвищення C_{max} глібуриду приблизно на 28 %, AUC – на 26 %.

Теофілін: зниження орального та системного кліренсу приблизно на 20 %, у курців – на 11 %.

Іміпрамін: збільшення AUC (~15 %) без впливу на активний метаболіт дезипрамін.

Доксорубіцин: при одночасному застосуванні доксорубіцину та верапамілу (перорально) підвищується AUC (~89 %) та C_{max} доксорубіцину у плазмі крові (~61 %) у хворих з дрібноклітинним раком легенів. У хворих у стадії прогресуючої пухлини значних змін фармакокінетики доксорубіцину при одночасному внутрішньовенному застосуванні верапамілу не спостерігається.

Фенобарбітал: підвищує оральний кліренс верапамілу у 5 разів.

Буспірон: збільшення AUC та C_{max} у 3-4 рази.

Мідазолам: збільшення AUC у 3 рази та C_{max} – у 2 рази.

Алмотриптан: збільшення AUC на 20 %, C_{max} – на 24 %.

Циклоспорин: збільшення AUC, $C_{max,}$ Css – приблизно на 45 %.

Еверолімус, сіролімус, такролімус: можливе збільшення рівня цих лікарських засобів.

Грейпфрутовий сік: збільшення AUC R- (~49 %) та S-верапамілу (~37 %), збільшення C_{max} R- (~75 %) та S-верапамілу (~51 %) без зміни періоду напіввиведення та ниркового кліренсу.

Звіробій продірявлений: зменшення AUC R- (~78 %) та S-верапамілу (~80 %) з відповідним зниженням C_{max}.

Особливості застосування.

При призначенні верапамілу та визначенні його дози особливу увагу слід приділяти пацієнтам, у яких наявні наступні стани:

Артеріальна гіпотензія.

Внутрішньовенне введення верапамілу гідрохлориду часто призводить до зниження артеріального тиску нижче початкових показників, що є зазвичай минущим та безсимптомним, але може проявлятися запамороченням.

Брадикардія тяжкого ступеня, асистолія.

Верапамілу гідрохлорид діє на атріовентрикулярний та синоатріальний вузли, що рідко може призводити до атріовентрикулярної блокади II-III ступеня, брадикардії, у крайніх випадках – до асистолії. Це може статися у пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла, що частіше буває у пацієнтів літнього віку.

Асистолія у пацієнтів, які не мають синдрому слабкості синусового вузла, зазвичай короткотривала (кілька секунд або менше), зі спонтанним поверненням до атріовентрикулярного ритму або нормального синусового ритму. Якщо це не відбувається одразу, терміново потрібно розпочати відповідне лікування.

Блокада серця.

Верапамілу гідрохлорид подовжує період проведення через атріовентрикулярний вузол.

Розвиток атріовентрикулярної блокади II-III ступеня або 1-, 2- або 3-пучкової блокади вимагає зниження подальшої дози або припинення терапії верапамілом та проведення відповідного лікування, якщо необхідно.

Серцева недостатність.

У випадку нетяжкої серцевої недостатності перед застосуванням верапамілу гідрохлориду необхідний контроль серцевої недостатності за допомогою серцевих глікозидів та діуретиків. У пацієнтів із середньотяжким та тяжким ступенем серцевої недостатності можливе гостре погіршення серцевої недостатності.

Серцеві глікозиди.

Оскільки серцеві глікозиди та верапамілу гідрохлорид подовжують AV-проведення, необхідно спостерігати за пацієнтами на предмет AV-блокади та брадикардії.

Дизопірамід.

Не рекомендується призначати за 48 годин до і 24 години після введення верапамілу гідрохлориду.

Під час застосування лікарського засобу слід уникати вживання страв та напоїв з грейпфрутом. Грейпфрут може підвищити рівень верапамілу гідрохлориду у плазмі крові.

Розчин для ін’єкцій Верапаміл-Дарниця на початку терапії слід застосовувати тільки у стаціонарі, де є можливість проведення реанімаційних заходів. Стан пацієнтів, яким вводять внутрішньовенно верапаміл, слід контролювати електрокардіографічним і гемодинамічним моніторуванням.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб не слід приймати в першому та другому триместрах вагітності. Прийом у третьому триместрі вагітності – тільки в разі крайньої потреби, коли результат перевищує ризик для матері та дитини. Верапаміл проникає через плаценту та виявляється у пуповинній крові.

Біологічно активна речовина проникає в грудне молоко. Обмежені дані перорального прийому за участю людини свідчать, що доза верапамілу, яка попадає в організм новонародженого, є низькою (0,1–1 % від дози, прийнятої матір’ю), тому застосування верапамілу може бути сумісним із годуванням груддю. Зважаючи на ризик появи серйозних побічних реакцій у новонароджених, яких годують груддю, верапаміл під час годування груддю необхідно застосовувати тільки у разі крайньої потреби для матері.

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

Через можливість виникнення індивідуальної реакції на лікарський засіб, здатність реагування може змінитися настільки, що це може зашкодити керуванню транспортними засобами та виконанню іншої роботи, яка потребує підвищеної уваги, швидкості психічних та рухових

реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Внутрішньовенне введення слід здійснювати повільно (не менше 2 хвилин) під наглядом медичного персоналу, контролем ЕКГ та артеріального тиску. Пацієнтів, які одержували верапаміл внутрішньовенно як початкове лікування нестабільної стенокардії, необхідно якнайшвидше перевести на прийом верапамілу перорально.

Рекомендовані дози для дорослих та підлітків з масою тіла понад 50 кг:

початкова доза становить 5 мг верапамілу гідрохлориду (що відповідає 2 мл лікарського засобу Верапаміл-Дарниця, розчину для ін’єкцій); у разі необхідності через 5-10 хвилин ввести ще 5 мг. Якщо необхідно, можливе подальше краплинне введення 5-10 мг Верапамілу-Дарниця, розведеного у 0,9 % розчині натрію хлориду, тривалістю 1 годину; іншим розчином для розведення може бути 5 % розчин глюкози з pH < 6,5. Середня добова доза при внутрішньовенному введенні не повинна перевищувати 100 мг верапамілу гідрохлориду.

У пацієнтів з порушеною функцією печінки біодоступність верапамілу значно збільшується. У таких випадках дозу слід визначати з обережністю.

Рекомендовані дози для дітей.

При тахікардії, пов’язаній із серцевою недостатністю, перед внутрішньовенним введенням необхідно провести дигіталізацію.

Вік	Доза
0-1 рік	Лікування призначати тільки за життєвими показаннями, якщо немає альтернативного лікування. Рідко після внутрішньовенного застосування у новонароджених та грудних дітей спостерігалися тяжкі гемодинамічні порушення, деякі з них були летальними.
Новонароджені	0,75-1 мг верапамілу гідрохлориду, що відповідає 0,3-0,4 мл Верапамілу-Дарниця, розчину для ін’єкцій.
Діти грудного віку	0,75-2 мг верапамілу гідрохлориду, що відповідає 0,3-0,8 мл Верапамілу-Дарниця, розчину для ін’єкцій.
1-5 років	2-3 мг верапамілу гідрохлориду, що відповідає 0,8-1,2 мл Верапамілу-Дарниця, розчину для ін’єкцій.
6-14 років	2-5 мг верапамілу гідрохлориду, що відповідає 1-2 мл Верапамілу-Дарниця, розчину для ін’єкцій.

Введення лікарського засобу слід припинити одразу після настання ефекту.

Діти.

Контрольованих досліджень верапамілу гідрохлориду у дітей не проводилось.

Необхідно з обережністю призначати верапамілу гідрохлорид, розчин для ін'єкцій, дітям.

Передозування.

Симптоми отруєння при передозуванні верапамілом залежать від кількості прийнятого лікарського засобу, часу, коли були вжиті детоксикаційні заходи, та віку пацієнта.

Переважають такі симптоми: значне зниження артеріального тиску, порушення серцевого ритму (брадикардія, граничні ритми з AV-дисоціацією та AV-блокадою високого ступеня), що можуть спричинити шок та зупинку серця, запаморочення аж до коматозного стану, ступор, гіперглікемія, гіпокаліємія, метаболічний ацидоз, гіпоксія, кардіогенний шок з набряком легенів, порушення функції нирок та судоми.

Терапевтичні заходи спрямовані на видалення речовини з організму та відновлення стабільності серцево-судинної системи.

Загальні заходи: промивання шлунка рекомендується навіть у разі, якщо минуло більше 12 годин з моменту прийому лікарського засобу і моторика травного тракту не визначається (відсутність кишкових шумів). Загальні реанімаційні заходи включають непрямий масаж серця, штучне дихання, дефібриляцію, кардіостимуляцію. Гемодіаліз не показаний. Гемофільтрації і, можливо, плазмаферез можуть бути корисними (антагоністи кальцію добре зв’язуються з білками плазми крові).

Особливі заходи: усунення кардіодепресивних впливів, артеріальної гіпотензії і брадикардії. Специфічним антидотом є кальцій: внутрішньовенно ввести 10-20 мл 10 % розчину глюконату кальцію (2,25-4,5 ммоль). При необхідності можна повторити введення або провести додаткову краплинну інфузію (наприклад 5 ммоль/год).

Додаткові заходи: при AV-блокаді II і III ступеня, синусовій брадикардії, зупинці серця застосовувати атропін, ізопреналін, орципреналін або кардіостимуляцію. У випадку артеріальної гіпотензії внаслідок кардіогенного шоку та артеріальної вазодилатації застосовувати допамін (до 25 мкг/кг за хвилину), добутамін (до 15 мкг/кг за хвилину) або норадреналін. Концентрація кальцію у сироватці крові повинна відповідати верхній межі норми або бути трохи вищою за норму. У зв’язку з вазодилатацією на ранніх етапах здійснюється введення замісної рідини (розчин Рінгера або 0,9 % розчин натрію хлориду).

Верапаміл не виводиться за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: вертиго, дзвін у вухах.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: бронхоспазм.

З боку шлунково-кишкового тракту: виникнення нудоти, блювання, почуття наповненості (шлунка), запор, біль, дискомфорт у животі, кишкова непрохідність, гіперплазія ясен (гінгівіт та кровотеча).

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: можливий алергічно зумовлений гепатит з реверсивним підвищенням печінкових ферментів.

З боку обміну речовин, метаболізму: зменшення толерантності до глюкози.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, непритомність, тривожність, загальмованість, підвищена стомлюваність, астенія, сонливість, депресія, екстрапірамідні порушення (атаксія, маскоподібне обличчя, шаркаюча хода, тугорухливість рук або ніг, тремор кистей і пальців рук, утруднене ковтання), судоми, синдром Паркінсона, хореоатетоз, дистональний синдром, парестезія, тремор.

З боку серцево-судинної системи: AV-блокада I, II або III ступеня, брадикардія (менше 50 уд/хв), асистолія, колапс, виражене зниження артеріального тиску, розвиток або збільшення серцевої недостатності, тахікардія; стенокардія, аж до розвитку інфаркту міокарда (особливо у хворих зі стенозом коронарних артерій), аритмія (у тому числі мерехтіння та тріпотіння шлуночків), відчуття припливів, периферичні набряки.

З боку імунної системи: гіперчутливість.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, макулопапульозні висипання, алопеція, еритромелалгія, кропив’янка, свербіж, спостерігалися крововиливи у шкіру або слизові оболонки (пурпура), фотодерматит, гіпергідроз.

З боку опорно-рухової системи і сполучної тканини: міалгія, артралгія, м’язова слабкість, загострення міастенії (Myastenia gravis), синдрому Ламберта-Ітона, прогресуючої м’язової дистрофії Дюшена.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: еректильна дисфункція, гінекомастія, підвищення рівня пролактину, галакторея.

З боку організму в цілому: підвищена втомлюваність.

Лабораторні дослідження: підвищення рівня печінкових ферментів і лужної фосфатази, пролактину в сироватці крові.

Інші: збільшення маси тіла, агранулоцитоз, транзиторна втрата зору на тлі максимальної концентрації лікарського засобу у плазмі крові, набряк легенів, безсимптомна тромбоцитопенія.

Повідомлялося про параліч (тетрапарез), асоційований з комбінованим застосуванням верапамілу та колхіцину. Це може бути обумовлене проникненням колхіцину через гематоенцефалічний бар’єр внаслідок пригнічення верапамілом CYP3A4 та P-gp. Комбіноване застосування колхіцину та верапамілу не рекомендоване.

У хворих з кардіостимулятором не виключено підвищення Pacing-Sensing (кроко-сенсорного) порога через застосування верапамілу гідрохлориду.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Слід уникати змішування розчину верапамілу гідрохлориду з альбуміном, амфотерицином В, гідралазину гідрохлоридом, триметопримом та сульфаметоксазолом. З метою збереження стабільності цей лікарський засіб не рекомендується розводити розчинами, що містять натрію лактат. Верапамілу гідрохлорид буде утворювати осад у будь-якому розчині з pH вище 6,0.

Упаковка.

По 2 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в пачці; по 10 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці 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

ВЕРАПАМИЛ-ДАРНИЦА

(Verapamil-Darnitsa)

Состав:

действующее вещество: verapamil;

1 мл раствора содержит верапамила гидрохлорида 2,5 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, кислота лимонная, моногидрат, натрия гидроксид, кислота хлористоводородная разведенная (1 М), вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа.

Селективные антагонисты кальция с преимущественным действием на сердце.

Код АТХ С08D А01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Верапамил, действующее вещество лекарственного средства, блокирует трансмембранный поток ионов кальция в клетки сердца и гладких мышц сосудов. Он непосредственно уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет влияния на энергетически затратные процессы метаболизма в клетках миокарда и уменьшения постнагрузки.

Благодаря блокированию кальциевых каналов гладкой мускулатуры коронарных артерий приток крови к миокарду усиливается, даже в постстенотических участках, и спазм коронарных артерий снимается. Эти свойства определяют антиишемическую и антиангинальную эффективность лекарственного средства при всех формах ишемической болезни сердца.

Антигипертензивная эффективность лекарственного средства обусловлена уменьшением сопротивления периферических сосудов без увеличения частоты сердечных сокращений как рефлекторного ответа. Нежелательных изменений физиологических величин давления крови не наблюдается.

Лекарственное средство оказывает выраженное антиаритмическое действие, особенно при наджелудочковой аритмии. Оно задерживает проведение импульса в атриовентрикулярном узле, в результате чего, в зависимости от типа аритмии, возобновляется синусовый ритм и/или частота сокращений желудочков нормализуется.

Фармакокинетика.

Приблизительно 90 % верапамила связывается с белками плазмы. В результате экстенсивного метаболизма верапамила образуется большое количество метаболитов. Из метаболитов только

норверапамил является фармакологически активным (приблизительно 20 % от гипотензивной активности верапамила). При внутривенном введении период полувыведения верапамила двухфазный: ранний – почти 4 минуты, конечный – 2-5 часов. Антиаритмическое действие при внутривенном введении развивается в течение 1-5 минут (как правило, менее 2 минут), гемодинамические эффекты – в течение 3-5 минут. При внутривенном введении антиаритмическое действие длится приблизительно 2 часа, гемодинамическое − 10-20 минут. У пациентов с нарушениями функции печени выведение верапамила замедляется. Приблизительно 70 % верапамила гидрохлорида выводится в виде метаболитов почками, лишь 3-4 % лекарственного средства выводится в неизмененном виде. Благодаря этому нарушения функции почек не влияют на фармакокинетику верапамила. Приблизительно 16 % верапамила выводится с испражнениями.

Клинические характеристики.

Показания.

Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия; трепетание/мерцание предсердий (за исключением синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW)).

Нестабильная стенокардия у пациентов, которым противопоказаны нитраты и/или β-адреноблокаторы, включая вазоспастическую стенокардию, вариантную стенокардию, стенокардию Принцметалла.

Артериальная гипертензия; гипертонический криз.

В педиатрической практике – при пароксизмальной наджелудочковой тахикардии.

Противопоказания.

- Кардиогенный шок.
- Острая фаза инфаркта миокарда с осложнениями (брадикардия, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность).
- Тяжелые нарушения проводимости: синоатриальная или атриовентрикулярная блокада II и III степени, за исключением пациентов, которым имплантирован искусственный водитель ритма.
- Брадикардия с частотой сердечных сокращений менее 50 уд/мин, артериальная гипотензия с уровнем артериального давления менее 90 мм рт. ст.
- Синдром слабости синусового узла, за исключением пациентов, которым имплантирован искусственный водитель ритма.
- Декомпенсированная сердечная недостаточность.
- Трепетание/мерцание предсердий с сопутствующим синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (риск возникновения желудочковой тахикардии).
- Гиперчувствительность к верапамилу или к любому другому компоненту лекарственного

средства.

Противопоказано применять внутривенно пациентам, которые принимают β-адреноблокаторы (кроме реанимационных мероприятий).

В случае острой коронарной недостаточности внутривенное введение лекарственного средства должно быть тщательным образом обосновано (необходимо исключить возможность инфаркта миокарда), за состоянием пациента нужно тщательно наблюдать.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Верапамила гидрохлорид метаболизируется цитохромом P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18. Верапамил является ингибитором ферментов CYP3A4 и P-гликопротеинов (P-gp). Сообщалось о клинически важных взаимодействиях с ингибиторами CYP3A4, сопровождавшихся повышением уровня верапамила в плазме крови, в то время как индукторы CYP3A4 вызывали снижение плазменных уровней верапамила гидрохлорида, поэтому необходим мониторинг на предмет взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Антиаритмические средства, β-адреноблокаторы: взаимное усиление кардиоваскулярного действия (AV-блокада высокой степени, значительное снижение частоты сердечных сокращений, появление сердечной недостаточности, значительное снижение артериального давления).

Хинидин: уменьшение орального клиренса хинидина (~35 %). Может развиться артериальная гипотензия, а у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией – отек легких.

Флекаинидин: минимальное действие на клиренс флекаинидина в плазме крови (< ~10 %); не влияет на клиренс верапамила в плазме крови.

Метопролол: увеличение AUC метопролола (~32,5 %) и C_{max} (~41 %) у пациентов со стенокардией.

Пропранолол: увеличение AUC пропранолола (~65 %) и C_{max} (~94 %) у пациентов со стенокардией.

Гипотензивные средства, диуретики, вазодилататоры: усиление гипотензивного эффекта.

Празозин, теразозин: дополнительный гипотензивный эффект (*празозин:* повышение C_{max} празозина (~40 %) без влияния на период полувыведения; *теразозин:* повышение AUC теразозина (~24 %) и C_{max} (~25 %)).

Противовирусные (ВИЧ) средства: плазменные концентрации верапамила могут расти. Назначать с осторожностью или может потребоваться снижение дозы верапамила.

Карбамазепин: повышение уровня карбамазепина, повышение нейротоксических побочных эффектов карбамазепина – диплопия, головная боль, атаксия, головокружение. Повышение AUC карбамазепина (~46 %) у больных с рефрактерной парциальной эпилепсией.

Литий: повышение нейротоксичности лития.

Противомикробные средства: кларитромицин, эритромицин, телитромицин: возможно повышение уровня верапамила.

Рифампицин: возможно снижение гипотензивного эффекта. Снижение AUC верапамила (~97 %), C_{max} (~94 %), биодоступности после перорального применения (~92 %).

Колхицин: комбинированное назначение с верапамилом не рекомендуется из-за увеличенной экспозиции колхицина.

Ингаляционные анестетики: необходимо назначать с осторожностью, чтобы предотвратить чрезмерное угнетение кардиоваскулярной деятельности.

Сульфинпиразон: повышение орального клиренса верапамила в 3 раза, биодоступности – на 60 %. Может наблюдаться снижение гипотензивного эффекта.

Нейромышечные блокаторы: возможно усиление действия из-за верапамила гидрохлорида.

Ацетилсалициловая кислота: повышение возможности кровоточивости.

Этанол: повышение уровня этанола в плазме крови.

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы: лечение ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (симвастатин, аторвастатин, ловастатин) у пациентов, принимающих верапамил, необходимо начинать с возможных самых низких доз, постепенно увеличивая. Если пациенту, уже принимающему верапамил, необходимо назначение ингибитора ГМГ-КоА редуктазы, следует учесть необходимость снижения дозы статинов и подобрать дозирование в соответствии с концентрацией холестерина в плазме крови.

Аторвастатин: возможно повышение уровня аторвастатина. Аторвастатин увеличивает AUC верапамила примерно на 42,8 %.

Ловастатин: возможно повышение уровня ловастатина.

Симвастатин: увеличение AUC симвастатина примерно в 2,6 раза, C_{max} симвастатина в ~ 4,6 раза.

Флувастатин, правастатин и розувастатин не метаболизируются цитохромом CYP3A4 и не взаимодействуют с верапамилом.

Дигоксин: у здоровых людей повышается C_{max} дигоксина на 45-53 %, Css – на 42 %, AUC – на 52 %.

Дигитоксин: уменьшение клиренса дигитоксина (~27 %) и экстраренального клиренса (~29 %).

Циметидин: увеличение AUC R- (~25 %) и S- верапамила (~40 %) с соответствующим снижением клиренса R-и S-верапамила.

Антидиабетические препараты (глибурид): повышение C_{max} глибурида примерно на 28 %, AUC – на 26 %.

Теофиллин: снижение орального и системного клиренса примерно на 20 %, у курильщиков – на 11 %.

Имипрамин: увеличение AUC (~15 %) без влияния на активный метаболит дезипрамин.

Доксорубицин: при одновременном применении доксорубицина и верапамила (перорально) повышается AUC (~89 %) и C_{max} доксорубицина в плазме крови (~61 %) у больных с мелкоклеточным раком легких. У больных в стадии прогрессирующей опухоли значительных изменений фармакокинетики доксорубицина при одновременном внутривенном применении верапамила не наблюдается.

Фенобарбитал: повышает оральный клиренс верапамила в 5 раз.

Буспирон: увеличение AUC и C_{max} в 3-4 раза.

Мидазолам: увеличение AUC в 3 раза и C_{max} – в 2 раза.

Алмотриптан: увеличение AUC на 20 %, C_{max} – на 24 %.

Циклоспорин: увеличение AUC, C_{max}, Css – приблизительно на 45 %.

Эверолимус, сиролимус, такролимус: возможно увеличение уровней этих лекарственных средств.

Грейпфрутовый сок: увеличение AUC R- (~49 %) и S- верапамила (~37 %), увеличивается C_{max} R- (~75 %) и S-верапамила (~51 %) без изменения периода полувыведения и почечного клиренса.

Зверобой продырявленный: уменьшение AUC R- (~78 %) и S-верапамила (~80 %) с соответствующим снижением C_{max}.

Особенности применения.

При назначении верапамила и определении его дозы особое внимание нужно уделять пациентам со следующими состояниями:

Артериальная гипотензия.

Внутривенное введение верапамила гидрохлорида часто приводит к снижению артериального давления ниже исходных показателей, эти явления обычно преходящие и бессимптомные, но могут проявляться головокружением.

Брадикардия тяжелой степени, асистолия.

Верапамила гидрохлорид действует на атриовентрикулярный и синоатриальный узлы, что в редких случаях может приводить к атриовентрикулярной блокаде II-III степени, брадикардии, в крайних случаях к асистолии. Это может произойти у пациентов с синдромом слабости синусового узла, который чаще бывает у пожилых пациентов.

Асистолия у пациентов, не имеющих синдрома слабости синусового узла, обычно кратковременная (несколько секунд или меньше), со спонтанным возвращением к атриовентрикулярному ритму или нормальному синусовому ритму. Если это не происходит сразу, срочно нужно начать соответствующее лечение.

Блокада сердца.

Верапамила гидрохлорид продлевает время проведения через атриовентрикулярный узел. Развитие атриовентрикулярной блокады II-III степени или 1-, 2- или 3-пучковой блокады требует снижения последующей дозы или прекращения терапии верапамилом и проведения соответствующего лечения, если необходимо.

Сердечная недостаточность.

В случае нетяжёлой сердечной недостаточности перед применением верапамила гидрохлорида необходим контроль сердечной недостаточности с помощью сердечных гликозидов и диуретиков. У пациентов со среднетяжёлой и тяжелой степенью сердечной недостаточности может произойти острое ухудшение сердечной недостаточности.

Сердечные гликозиды.

Поскольку сердечные гликозиды и верапамила гидрохлорид продлевают AV-проведение, необходимо наблюдать за пациентами на предмет AV-блокады и брадикардии.

Дизопирамид.

Не рекомендуется назначать за 48 часов до и 24 часа после введения верапамила гидрохлорида.

Во время применения лекарственного средства следует избегать употребления блюд и напитков с грейпфрутом. Грейпфрут может повысить уровень верапамила гидрохлорида в плазме крови.

Раствор для инъекций Верапамил-Дарница в начале терапии следует использовать только в стационаре, где есть возможность проведения реанимационных мероприятий. Состояние пациентов, которым вводят внутривенно верапамил, должно контролироваться электрокардиографическим и гемодинамическим мониторированием.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Лекарственное средство не следует принимать в первом и втором триместрах беременности. Прием в третьем триместре беременности – только в случае крайней необходимости, когда результат превышает риск для матери и ребенка. Верапамил проникает через плаценту и обнаруживается в пуповинной крови.

Биологически активное вещество проникает в грудное молоко. Ограниченные данные перорального приема с участием человека свидетельствуют, что доза верапамила, которая попадает в организм новорожденного, является низкой (0,1−1 % от дозы, принятой матерью), поэтому применение верапамила может быть совместимым с кормлением грудью. Учитывая риск появления серьезных побочных реакций у новорожденных, которых кормят грудью, верапамил во время кормления грудью следует применять только в случае крайней необходимости для матери.

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

Из-за возможности возникновения индивидуальной реакции на лекарственное средство, способность реагирования может измениться настолько, что это может повредить управлению транспортными средствами и выполнению другой работы, требующей повышенного внимания, быстрых психических и двигательных реакций.

Способ применения и дозы.

Внутривенное введение следует осуществлять медленно (не менее 2 минут) под присмотром медицинского персонала, контролем ЭКГ и артериального давления. Пациентов, получающих верапамил внутривенно как начальное лечение нестабильной стенокардии, необходимо как можно скорее перевести на прием верапамила перорально.

Рекомендуемые дозы для взрослых и подростков с массой тела более 50 кг:

начальная доза составляет 5 мг верапамила гидрохлорида (что соответствует 2 мл лекарственного средства Верапамил-Дарница, раствора для инъекций); при необходимости через 5-10 минут ввести еще 5 мг. Если необходимо, возможно последующее капельное введение 5-10 мг Верапамила-Дарница, разведенного в 0,9 % растворе натрия хлорида, длительностью 1 час; другим раствором для разведения может быть 5 % раствор глюкозы с pH < 6,5. Средняя суточная доза при внутривенном введении не должна превышать 100 мг верапамила гидрохлорида.

У пациентов с нарушенной функцией печени биодоступность верапамила значительно увеличивается. В таких случаях дозу следует определять с осторожностью.

Рекомендуемые дозы для детей.

При тахикардии, связанной с сердечной недостаточностью, перед внутривенным введением необходимо провести дигитализацию.

Возраст	Доза
0-1 год	Лечение назначать только по жизненным показаниям, если нет альтернативного лечения. Редко после внутривенного применения у новорожденных и грудных детей наблюдались тяжелые гемодинамические нарушения, некоторые из них были летальными.
Новорожденные	0,75-1 мг верапамила гидрохлорида, что соответствует 0,3-0,4 мл Верапамила-Дарница, раствора для инъекций.
Дети грудного возраста	0,75-2 мг верапамила гидрохлорида, что соответствует 0,3-0,8 мл Верапамила-Дарница раствора для инъекций.
1-5 лет	2-3 мг верапамила гидрохлорида, что соответствует 0,8-1,2 мл Верапамила-Дарница, раствора для инъекций.
6-14 лет	2-5 мг верапамила гидрохлорида, что соответствует 1-2 мл Верапамила-Дарница, раствора для инъекций.

Введение лекарственного средства следует прекратить сразу же после наступления эффекта.

Дети.

Контролируемых исследований верапамила гидрохлорида у детей не проводилось.

Необходимо с осторожностью назначать верапамила гидрохлорид, раствор для инъекций, детям.

Передозировка.

Симптомы отравления при передозировке верапамила зависят от количества принятого лекарственного средства, времени, когда были приняты детоксикационные мероприятия, и возраста пациента.

Преобладают такие симптомы: значительное снижение артериального давления, нарушение сердечного ритма (брадикардия, пограничные ритмы с AV-диссоциацией и AV-блокадой высокой степени), которые могут привести к шоку и остановке сердца, нарушение сознания вплоть до коматозного состояния, ступор, гипергликемия, гипокалиемия, метаболический ацидоз, гипоксия, кардиогенный шок с отеком легких, нарушения функции почек и судороги.

Терапевтические меры направлены на удаление вещества из организма и восстановление стабильности сердечно-сосудистой системы.

Общие меры: промывание желудка рекомендуется даже в случае, если прошло более 12 часов с момента приема лекарственного средства и моторика пищеварительного тракта не определяется (отсутствие кишечных шумов). Общие реанимационные мероприятия включают непрямой массаж сердца, искусственное дыхание, дефибрилляцию, кардиостимуляцию. Гемодиализ не показан. Гемофильтрация и, возможно, плазмаферез могут быть полезными (антагонисты кальция хорошо связываются с белками плазмы крови).

Особые меры: устранение кардиодепрессивных воздействий, артериальной гипотензии и брадикардии. Специфическим антидотом является кальций: внутривенно ввести 10-20 мл 10 % раствора глюконата кальция (2,25-4,5 ммоль). При необходимости можно повторить введение или провести дополнительную капельную инфузию (например, 5 ммоль/ч).

Дополнительные меры: при AV-блокаде II и III степени, синусовой брадикардии, остановке сердца применять атропин, изопреналин, орципреналин или кардиостимуляцию. В случае артериальной гипотензии вследствие кардиогенного шока и артериальной вазодилатации применять допамин (до 25 мкг/кг за минуту), добутамин (до 15 мкг/кг за минуту) или норадреналин. Концентрация кальция в сыворотке крови должна соответствовать верхней границе нормы или быть немного выше нормы. В связи с вазодилатацией на ранних этапах осуществляется введение заместительной жидкости (раствор Рингера или 0,9 % раствор натрия хлорида).

Верапамил не выводится с помощью гемодиализа.

Побочные реакции.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: вертиго, звон в ушах.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: бронхоспазм.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: возникновение тошноты, рвота, чувство наполненности (желудка), запор, боль, дискомфорт в животе, кишечная непроходимость, гиперплазия десен (гингивит и кровотечение).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: возможен аллергически обусловленный гепатит с реверсивным повышением печеночных ферментов.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: уменьшение толерантности к глюкозе.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, обморок, тревожность, заторможенность, повышенная утомляемость, астения, сонливость, депрессия, экстрапирамидные нарушения (атаксия, маскообразное лицо, шаркающая походка, тугоподвижность рук или ног, тремор кистей и пальцев рук, затруднение глотания), судороги, синдром Паркинсона, хореоатетоз, дистональный синдром, парестезия, тремор.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: AV-блокада I, II или III степени, брадикардия (менее 50 уд/мин), асистолия, коллапс, выраженное снижение артериального давления, развитие или увеличение сердечной недостаточности, тахикардия; стенокардия, вплоть до развития инфаркта миокарда (особенно у больных со стенозом коронарных артерий), аритмии (в том числе мерцание и трепетание желудочков), ощущение приливов, периферические отеки.

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, макулопапулезная сыпь, алопеция, эритромелалгия, крапивница, зуд, наблюдались кровоизлияния в кожу или слизистые оболочки (пурпура), фотодерматит, гипергидроз.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: миалгия, артралгия, мышечная слабость, обострение миастении (Myastenia gravis), синдрома Ламберта-Итона, прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшена.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: эректильная дисфункция, гинекомастия, повышение уровня пролактина, галакторея.

Со стороны организма в целом: повышенная утомляемость.

Лабораторные исследования: повышение уровня печеночных ферментов и щелочной фосфатазы, пролактина в сыворотке крови.

Прочие: увеличение массы тела, агранулоцитоз, транзиторная потеря зрения на фоне максимальной концентрации лекарственного средства в плазме крови, отек легких, бессимптомная тромбоцитопения.

Сообщалось о параличе (тетрапарезе), ассоциированном с комбинированным применением верапамила и колхицина. Это может быть обусловлено проникновением колхицина через гематоэнцефалический барьер вследствие угнетения верапамилом CYP3A4 и P-gp. Комбинированное применение колхицина и верапамила не рекомендуется.

У больных с кардиостимулятором не исключено повышение Pacing-Sensing (шаго-сенсорного) порога из-за применения верапамила гидрохлорида.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

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

Несовместимость.

Следует избегать смешивания раствора верапамила гидрохлорида с альбумином, амфотерицином В, гидралазина гидрохлоридом, триметопримом и сульфаметоксазолом. С целью сохранения стабильности это лекарственное средство не рекомендуется разводить растворами, содержащими натрия лактат. Верапамила гидрохлорид будет образовывать осадок в любом растворе с pH выше 6,0.

Упаковка.

По 2 мл в ампуле; по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке; по 2 контурные ячейковые упаковки в пачке; по 10 ампул в контурной ячейковой упаковке; по 1 контурной ячейковой упаковке 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.