ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІЗОПТИН® SR

(ISOPTIN® SR)

Склад:

діюча речовина: верапамілу гідрохлорид;

1 таблетка містить верапамілу гідрохлориду 240 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію альгінат, повідон, магнію стеарат, вода очищена, гіпромелоза, макрогол 400, макрогол 6000, тальк, титану діоксид (Е 171), хіноліновий жовтий (Е 104) індиготин (Е 132) (алюмінієвий лак Е104 Е 132), віск монтановий гліколевий.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-зеленого кольору, довгастої форми, з обох боків мають поперечні риски; з одного боку – тиснення з двома логотипами компанії.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори кальцієвих каналів з прямими ефектами на серце, похідні фенілалкіламіну. Код АТХ С08D А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Верапаміл блокує трансмембранний потік іонів кальцію у кардіоміоцити та клітини гладких м’язів судин. Він безпосередньо зменшує потребу міокарда у кисні за рахунок впливу на енергетично затратні процеси метаболізму у клітинах міокарда та непрямим чином впливає на зменшення постнавантаження. Завдяки блокуванню кальцієвих каналів клітин гладкої мускулатури коронарних артерій приплив крові до міокарда посилюється, навіть у постстенотичних ділянках, та усувається спазм коронарних артерій. Антигіпертензивна ефективність верапамілу зумовлена зменшенням опору периферичних судин без збільшення частоти серцевих скорочень як рефлекторної відповіді. Небажаних змін фізіологічних величин тиску крові не спостерігається. Верапаміл 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. Нормальний рівень частоти серцевих скорочень не змінюється або незначною мірою знижується.

Фармакокінетика.

Верапамілу гідрохлорид являє собою рацемічну суміш, що складається з рівних частин R-енантіомера та S-енантіомера. Верапаміл активно метаболізується. Норверапаміл є одним із 12 метаболітів, що визначаються у сечі, має 10–20 % фармакологічної активності верапамілу та становить 6 % виведеного препарату. Рівноважні концентрації норверапамілу та верапамілу у плазмі крові є однаковими. Рівноважна концентрація досягається через 3–4 дні після багаторазового прийому препарату 1 раз на добу.

Абсорбція

Більше 90 % верапамілу після перорального прийому швидко та майже повністю всмоктується у тонкій кишці. Середня біодоступність після одноразового прийому верапамілу пролонгованої дії становить приблизно 33 %, що пояснюється екстенсивним метаболізмом при першому проходженні через печінку. Біодоступність збільшується у 2 рази після багаторазового прийому.

Після прийому верапамілу пролонгованої дії максимальна концентрація верапамілу у плазмі крові досягається через 4–5 годин, норверапамілу – через 5 годин. Прийом їжі не впливає на біодоступність верапамілу.

Розподіл

Верапаміл широко розподіляється в тканинах організму, у здорових добровольців об’єм розподілу становить від 1,8 до 6,8 л/кг. Зв’язування верапамілу з білками плазми становить приблизно 90 %.

Метаболізм

Верапаміл активно метаболізується. У ході досліджень метаболізму *in vitro* встановлено, що верапаміл метаболізується за допомогою цитохрому P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 і CYP2C18. Після перорального прийому здоровими добровольцями чоловічої статі верапамілу гідрохлорид зазнавав інтенсивного метаболізму в печінці з утворенням 12 метаболітів, більшість з яких визначалася в слідових кількостях. Основні метаболіти були визначені як різні N- і O-деалкіловані продукти верапамілу. Серед цих метаболітів тільки норверапаміл чинить фармакологічну дію (приблизно 20 % початкової сполуки), що було встановлено у ході досліджень на собаках.

Виведення

Після перорального прийому період напіввиведення становить 3–7 годин. Близько 50 % введеної дози виводиться нирками протягом 24 годин, 70 % – протягом 5 днів. До 16 % дози виводиться з фекаліями. Близько 3–4 % препарату, що виводиться нирками, виводиться у незміненому стані. Загальний кліренс верапамілу майже такий самий високий, як і печінковий кровотік, і становить приблизно 1 л/год/кг (діапазон – 0,7–1,3 л/год/кг).

Особливі групи пацієнтів

Діти. Дані щодо фармакокінетики верапамілу у дітей обмежені. Після перорального

застосування препарату рівноважні концентрації у плазмі крові трохи менші у дітей порівняно з дорослими.

Пацієнти літнього віку. Вік може впливати на фармакокінетику верапамілу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Період напіввиведення може бути подовжений у пацієнтів літнього віку. Встановлено, що антигіпертензивний ефект верапамілу не залежить від віку.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Порушення функції нирок не впливає на фармакокінетику верапамілу, що продемонстровано у ході порівняльних досліджень у пацієнтів з нирковою недостатністю термінальної стадії та осіб з нормальною функцією нирок. Верапаміл і норверапаміл не видаляються за допомогою гемодіалізу.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Період напіввиведення зростає у пацієнтів з порушеною функцією печінки завдяки низькому кліренсу та великому об’єму розподілу.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Ішемічна хвороба серця, включаючи: стабільну стенокардію напруження; нестабільну стенокардію (прогресуюча стенокардія, стенокардія спокою); вазоспастичну стенокардію (варіантна стенокардія, стенокардія Принцметала); постінфарктну стенокардію у пацієнтів без серцевої недостатності, якщо не показані b-адреноблокатори.
- Аритмії: пароксизмальна надшлуночкова тахікардія; тріпотіння/мерехтіння передсердь зі швидкою атріовентрикулярною провідністю (за винятком синдрому Вольфа – Паркінсона – Уайта (WPW).
- Артеріальна гіпертензія.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до верапамілу або до будь-якого іншого компонента препарату.
- Кардіогенний шок.
- Атріовентрикулярна блокада II або III ступеня (крім пацієнтів з функціонуючим штучним водієм ритму).
- Синдром слабкості синусового вузла (крім пацієнтів з функціонуючим штучним водієм ритму).
- Серцева недостатність зі зниженням фракції викиду менше 35 % та/або тиском заклинювання легеневої артерії вище 20 мм рт. ст. (крім випадків, коли ці стани вторинні щодо надшлуночкової тахікардії, яка піддається терапії верапамілом).
- Фібриляція/тріпотіння передсердь при наявності додаткових провідних шляхів (наприклад, WPW-синдром та LGL-синдром). У таких пацієнтів при застосуванні верапамілу гідрохлориду є ризик розвитку шлуночкової тахіаритмії, включаючи шлуночкову фібриляцію.
- Застосування у комбінації з івабрадином (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Під час лікування Ізоптином® SR не застосовувати одночасно внутрішньовенно β-адреноблокатори (за винятком інтенсивної терапії).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження метаболізму верапамілу гідрохлориду *in vitro* показали, що він 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, тоді як індуктори CYP3A4 спричиняли зниження рівня верапамілу гідрохлориду у плазмі крові, тому необхідно проводити моніторинг щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами. Сумісне застосування верапамілу та препаратів, які в основному метаболізуються CYP3A4 або є субстратом P-gp може бути пов'язано з підвищенням концентрацій препаратів, що може збільшувати або подовжувати як терапевтичні, так і несприятливі ефекти супутнього препарату.

Потенційні взаємодії, пов'язані з фармакокінетикою

Празозин: підвищення C_{max} празозину (~40 %) без впливу на період напіввиведення. Адитивний гіпотензивний ефект.

Теразозин: підвищення AUC (~24 %) та C_{max} (~25 %) теразозину. Адитивний гіпотензивний ефект.
Хінідин: зменшення кліренсу хінідину (~35 %) при пероральному прийомі. Можливий розвиток артеріальної гіпотензії, а у пацієнтів з гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією – набряк легенів.

Флекаїнід: мінімальний вплив на кліренс флекаїніду у плазмі крові (<~10 %); не впливає на кліренс верапамілу у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Карбамазепін: підвищення AUC карбамазепіну (~46 %) у пацієнтів з рефрактерною парціальною епілепсією; підвищення рівнів карбамазепіну, що може викликати побічні ефекти карбамазепіну, такі як диплопія, головний біль, атаксія або запаморочення.

Фенітоїн: зниження концентрації верапамілу у плазмі крові.

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

Глібурид: підвищення C_{max} глібуриду приблизно на 28 %, AUC – на 26 %.

Метформін: одночасне застосування верапамілу з метформіном може знижувати ефективність метформіну.

Колхіцин: збільшення AUC (приблизно у 2 рази) та C_{max} (приблизно у 1,3 раза) колхіцину. Рекомендується зменшити дозу колхіцину (див. інструкцію для медичного застосування колхіцину).

Кларитроміцин, еритроміцин, телітроміцин: можливе підвищення рівнів верапамілу.

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

Доксорубіцин: при одночасному застосуванні доксорубіцину та верапамілу (перорально) підвищується AUC (~104 %) та C_{max} (~61 %) доксорубіцину у хворих з дрібноклітинним раком

легенів.

Фенобарбітал підвищує оральний кліренс верапамілу у 5 разів.

Буспірон: збільшення AUC та C_{max} буспірону у 3,4 раза.

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

Метопролол: збільшення AUC (~32,5 %) та C_{max} (~41 %) метопрололу у пацієнтів зі стенокардією (див. розділ «Особливості застосування»).

Пропранолол: збільшення AUC (~65 %) та C_{max} (~94 %) пропранололу у пацієнтів зі стенокардією (див. розділ «Особливості застосування»).

Дигоксин: у здорових добровольців збільшення C_{max} (~44 %), C_{12h} (~53 %), C_{ss} (~44 %) і AUC (~50 %) дигоксину. Рекомендується зменшити дозу дигоксину (див. також розділ «Особливості застосування»).

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

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

Циклоспорин: збільшення AUC, $C_{max,}$ C_{SS} циклоспорину приблизно на 45 %.

Еверолімус: збільшення AUC (приблизно у 3,5 раза) та C_{max} (приблизно у 2,3 раза) еверолімусу. Збільшення C_{trough} верапамілу (приблизно у 2,3 раза). Може бути необхідним точне визначення концентрації та корекція дози еверолімусу.

Сиролімус: збільшення AUC (приблизно у 2,2 раза) сиролімусу, збільшення AUC (приблизно у 1,5 раза) S-верапамілу. Може бути потрібним визначення концентрацій та корекція дози сиролімусу.

Такролімус: можливе збільшення рівня цього препарату у плазмі крові.

Ліпідознижувальні засоби [інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини)]: лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази (наприклад, симвастатин, аторвастатин, ловастатин) для пацієнтів, які приймають верапаміл, слід розпочинати з найнижчих можливих доз та поступово їх збільшувати. Якщо пацієнту, який вже приймає інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, необхідне призначення верапамілу, слід врахувати необхідне зниження дози статинів і підібрати дозування відповідно до концентрації холестерину у плазмі крові.

Аторвастатин: можливе підвищення рівня аторвастатину. Аторвастатин збільшує AUC верапамілу приблизно на 43 %.

Ловастатин: можливе підвищення рівня ловастатину. Збільшення AUC (~63 %) і C_{max} (~32 %) верапамілу.

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

мають меншу ймовірність взаємодії з верапамілом.

Алмотриптан: збільшення AUC (~20 %) і C_{max} (~24 %) алмотриптану.

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

Дабігатран: верапаміл у формі таблеток пролонгованої дії збільшує C_{max} (до 90 %) та AUC (до 70 %) дабігатрану. Підвищується ризик кровотечі. При одночасному застосуванні з пероральним верапамілом може бути потрібним зменшення дози дабігатрану (див. інструкцію для медичного застосування дабігатрану щодо рекомендацій з дозування).

Інші пероральні антикоагулянти прямої дії (ПАПД):

Підвищена абсорбція ПАПД, оскільки вони є субстратами P-gp, а також, якщо застосовно, знижене виведення ПАПД, які метаболізуються CYP3A4, можуть призвести до збільшення системної біодоступності ПАПД.

Деякі дані дають змогу припустити можливість збільшення ризику кровотечі, особливо у пацієнтів з додатковими факторами ризику. Може бути потрібне зменшення дози ПАПД при застосуванні з пероральним верапамілом (див. інструкцію для медичного застосування щодо дозування ПАПД).

Івабрадин: одночасне застосування з івабрадином протипоказане через додатковий ефект зниження частоти серцебиття верапамілом щодо ефекту івабрадину (див. розділ «Протипоказання»).

Грейпфрутовий сік: збільшується AUC R-верапамілу (~49 %) та S-верапамілу (~37 %), збільшується C_{max} R-верапамілу (~75 %) та S-верапамілу (~51 %) без зміни періоду напіввиведення та ниркового кліренсу. Слід уникати вживання грейпфрутового соку з верапамілом.

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

Інші взаємодії

Противірусні (ВІЛ) засоби: через здатність деяких противірусних засобів, таких як ритонавір, пригнічувати метаболізм плазмові концентрації верапамілу можуть зростати. Призначати з обережністю. Може виникнути необхідність у зниженні дози верапамілу.

Літій: повідомлялося про підвищену нейротоксичність літію при одночасному застосуванні верапамілу гідрохлориду та літію з підвищенням рівнів літію у плазмі крові або без такого. Однак у пацієнтів, які постійно приймали однакову дозу літію перорально, додавання верапамілу гідрохлориду призводило до зниження рівнів літію у плазмі крові. Пацієнти, що отримують обидва лікарські засоби, повинні перебувати під ретельним наглядом.

Нейром'язові блокатори: клінічні дані та дослідження на тваринах свідчать, що верапамілу гідрохлорид може потенціювати активність нейром'язових блокаторів (кураreподібних та деполяризуючих). Може виникнути необхідність у зниженні дози верапамілу гідрохлориду та/або дози нейром'язового блокатора при одночасному їх застосуванні.

Ацетилсаліцилова кислота: підвищена можливість кровотечі.

Етанол (алкоголь): підвищення рівня етанолу у плазмі крові.

Антигіпертензивні засоби, діуретики, вазодилататори: посилення гіпотензивного ефекту.

Особливості застосування.

Гострий інфаркт міокарда

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з гострим інфарктом міокарда, ускладненим брадикардією, вираженою артеріальною гіпотензією або дисфункцією лівого шлуночка.

Серцева блокада/ атріовентрикулярна блокада I ступеня/ брадикардія/ асистолія

Верапамілу гідрохлорид впливає на атріовентрикулярний та синоатріальний вузли та пролонгує час атріовентрикулярної провідності. Застосовувати з обережністю, через те що розвиток атріовентрикулярної блокади II чи III ступеня (що є протипоказанням) або однопучкової, двопучкової чи трипучкової блокади ніжки Гіса потребує відміни наступних доз верапамілу гідрохлориду та призначення відповідної терапії в разі потреби.

Верапамілу гідрохлорид впливає на атріовентрикулярний та синоатріальний вузли та дуже рідко може спровокувати виникнення атріовентрикулярної блокади II або III ступеня, брадикардію та надзвичайно рідко – асистолію. Більш імовірно, що такі симптоми будуть спостерігатися у пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла (синоатріальна вузлова хвороба), який частіше зустрічається 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 вузлового або нормального синусового ритму. Якщо це явище не швидкоплинне, слід негайно розпочати відповідну терапію (див. розділ «Побічні реакції»).

Антиаритмічні засоби, b-адреноблокатори

Взаємне посилення кардіоваскулярних ефектів (підвищення ступеня атріовентрикулярної блокади, значне зниження частоти серцевих скорочень, поява серцевої недостатності, значне зниження артеріального тиску). Асимптоматична брадикардія (36 уд/хв) з блукаючим передсердним водієм ритму спостерігалася у пацієнтів, які отримували супутню терапію очними краплями з тимололом (b-адреноблокатор) на тлі лікування верапамілу гідрохлоридом.

Дигоксин

При одночасному застосуванні верапамілу з дигоксином слід зменшити дозу дигоксину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Серцева недостатність

Перед початком лікування верапамілом необхідно компенсувати серцеву недостатність у пацієнтів із фракцією викиду більше ніж 35 % та адекватно контролювати протягом усього періоду лікування.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини)

Див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Порушення нервово-м’язової провідності

Верапамілу гідрохлорид слід застосовувати з обережністю при наявності хвороб з порушеннями нервово-м’язової провідності (міастенія (myasthenia gravis), синдром Ламберта – Ітона, прогресуюча м’язова дистрофія Дюшена).

Ниркова недостатність

Хоча дані підтверджених порівняльних досліджень показали, що ниркова недостатність не впливає на фармакокінетику верапамілу у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, було кілька повідомлень, які свідчать про те, що пацієнтам із нирковою недостатністю слід застосовувати верапаміл з обережністю та під ретельним наглядом. Верапаміл не виводиться за допомогою гемодіалізу.

Печінкова недостатність

Пацієнтам зі значним порушенням функції печінки слід застосовувати верапаміл з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Чіткі та добре вивчені дані застосування препарату вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах не виявили прямого або непрямого шкідливого впливу стосовно репродуктивної токсичності. Оскільки дані, отримані в результаті репродуктивних досліджень на тваринах, не завжди можна екстраполювати на людину, препарат слід застосовувати під час вагітності тільки в разі нагальної потреби.

Верапаміл проникає через плаценту та визначається у пуповинній крові.

Верапаміл та його метаболіти проникають у грудне молоко. Обмежені дані щодо перорального застосування у людини свідчать, що доза верапамілу, яка попадає в організм новонародженого, є низькою (0,1–1 % дози, прийнятої матір’ю), тому застосування верапамілу можливо суміщати з годуванням груддю, але ризик для новонароджених не можна виключити. Зважаючи на ризик появи серйозних побічних реакцій у новонароджених, яких годують груддю, верапаміл у період годування груддю можна застосовувати тільки у разі нагальної потреби для матері.

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

Через антигіпертензивний ефект верапамілу гідрохлориду, залежно від індивідуальної реакції, здатність керувати транспортними засобами, працювати з механізмами або працювати в небезпечних умовах може бути порушена, особливо у початковій фазі лікування, при підвищенні дози, при зміні гіпотензивного препарату, а також при одночасному прийомі препарату з алкоголем. Верапаміл може підвищувати рівень алкоголю в плазмі крові та уповільнювати його виведення, тому дія алкоголю може підсилюватися.

Спосіб застосування та дози.

Дози підбирають індивідуально для кожного дорослого пацієнта. Довготривалий клінічний досвід показує, що середня добова доза при всіх показаннях становила від 240 до 360 мг на добу. При довготривалому застосуванні препарату середня добова доза не має перевищувати 480 мг, можливе лише короткочасне підвищення дози. Препарат слід приймати не розсмоктуючи та не розжовуючи, з достатньою кількістю рідини (наприклад 1 склянка води, в жодному випадку не грейпфрутовий сік), краще за все під час або одразу після їди.Таблетка ділиться, і можна застосовувати половинну дозу без зміни фармакокінетичних властивостей.

Ішемічна хвороба серця

Рекомендована доза – у межах 240–480 мг на добу, розділених на 2 прийоми: 0,5–1 таблетка Ізоптину® SR двічі на день. Ізоптин® SR слід застосовувати, коли нижчі дози не дають бажаного результату.

Артеріальна гіпертензія

Рекомендована доза – у межах 240–480 мг на добу, розділена на 2 прийоми. Наприклад: 1 таблетка Ізоптину® SR один раз на день вранці (еквівалентно 240 мг верапамілу гідрохлориду на добу). Якщо відповідь незадовільна, додати ще 0,5–1 таблетку Ізоптину® SR ввечері (еквівалентно 360–480 мг верапамілу гідрохлориду на добу).

Пароксизмальна надшлуночкова тахікардія, тріпотіння/мерехтіння передсердь

Рекомендована доза – у межах 240–480 мг на добу, розділена на 2 прийоми:
0,5–1 таблетка Ізоптину® SR двічі на день. Ізоптин® SR слід застосовувати, коли нижчі дози не призводять до задовільної відповіді.

Порушення функції нирок

Доступні дані наведені в розділі «Особливості застосування». Пацієнтам з нирковою недостатністю верапамілу гідрохлорид слід застосовувати з обережністю та під ретельним наглядом.

Порушення функції печінки

У хворих з обмеженою функцією печінки, залежно від ступеня тяжкості, дія верапамілу гідрохлориду посилюється та подовжується через уповільнення розпаду лікарського засобу. Тому в таких випадках дозування слід встановлювати з особливою обережністю та розпочинати з малих доз (наприклад, спочатку 2–3 рази на добу по 40 мг (у відповідному дозуванні, наприклад таблетки Ізоптин® по 40 мг), відповідно 80–120 мг на добу), див. «Особливості застосування».

Не застосовувати препарат у положенні лежачи.

Верапамілу гідрохлорид не можна призначати протягом 7 днів після інфаркту міокарда.

Після тривалої терапії препарат слід відмінити, поступово знижуючи дозу. Тривалість лікування визначається лікарем індивідуально та залежить від стану пацієнта і перебігу захворювання.

Діти.

Даних про застосування препарату Ізоптин® SR дітям немає.

Передозування.

Клінічні прояви: артеріальна гіпотензія, брадикардія до атріовентрикулярної блокади високого ступеня та зупинки синусового вузла, гіперглікемія, ступор, метаболічний ацидоз та гострий респіраторний дистрес-синдром. Спостерігалися смертельні випадки в результаті передозування.

Лікування передозування верапамілу гідрохлориду повинно бути головним чином підтримуючим та індивідуальним. Бета-адренергічна стимуляція та/або внутрішньовенне введення препаратів кальцію (кальцію хлорид) ефективно застосовуються для усунення симптомів навмисного передозування при пероральному застосуванні верапамілу гідрохлориду.

У разі значної артеріальної гіпотензії або атріовентрикулярної блокади високого ступеня необхідно застосовувати засоби, що підвищують артеріальний тиск (судинозвужувальні), або кардіостимулятори відповідно. При асистолії одночасно із звичайними заходами слід застосувати бета-адренергічну стимуляцію (наприклад ізопротеренолу гідрохлорид), інші вазопресорні засоби або серцево-легеневу реанімацію.

Через можливе уповільнене всмоктування таблеток пролонгованої дії пацієнтам рекомендована госпіталізація та перебування під наглядом лікаря упродовж 48 годин. Верапамілу гідрохлорид не виводиться за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

Про нижчезазначені побічні реакції повідомлялося у ході клінічних досліджень, під час постмаркетингового застосування верапамілу або під час IV фази клінічних випробувань.

Для кожної системи органів побічні реакції класифікуються залежно від частоти виникнення: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), рідко (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), невідомо (частоту не можна встановити з наявних даних).

Найбільш часто спостерігалися такі побічні реакції: головний біль, запаморочення; шлунково-кишкові розлади: нудота, запор та біль у животі; також брадикардія, тахікардія, відчуття серцебиття, зниження артеріального тиску, почервоніння/припливи, периферичний набряк та втомлюваність.

З боку імунної системи: невідомо – гіперчутливість.

Неврологічні розлади: часто – запаморочення, головний біль; рідко – парестезія, тремор; невідомо – екстрапірамідальні розлади, параліч (тетрапарез)*, припадки.

Порушення обміну речовин, метаболізму: невідомо – гіперкаліємія.

Психічні порушення: рідко – сонливість.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: рідко – дзвін у вухах; невідомо – вертиго.

З боку серцево-судинної системи: часто – брадикардія, почервоніння/припливи, зниження артеріального тиску; нечасто – відчуття серцебиття, тахікардія; невідомо – атріовентрикулярна блокада I, II або III ступеня, серцева недостатність, зупинка синусового вузла, синусова брадикардія, асистолія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: невідомо – бронхоспазм, диспное.

Шлунково-кишкові розлади: часто – нудота, запори; нечасто – біль у животі; рідко – блювання, невідомо – дискомфорт у животі, кишкова непрохідність, гіперплазія ясен.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: рідко – гіпергідроз; невідомо – ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, макулопапульозний висип, алопеція, кропив'янка, відчуття свербежу, свербіж, пурпура.

З боку опорно-рухової системи і сполучної тканини: невідомо – міалгія, артралгія, м'язова слабкість.

З боку нирок та сечовидільної системи: невідомо – ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: невідомо – еректильна дисфункція, гінекомастія, галакторея.

Загальні розлади: часто – периферичний набряк, нечасто – втомлюваність.

Лабораторні показники: невідомо – підвищення рівнів печінкових ферментів та рівня пролактину в сироватці крові.

* У ході постмаркетингових спостережень один раз повідомлялося про параліч (тетрапарез), асоційований з комбінованим застосуванням верапамілу та колхіцину. Це може бути обумовлено проникненням колхіцину через гематоенцефалічний бар'єр внаслідок пригнічення верапамілом CYP3A4 та P-gp, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 15 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Аббві Дойчланд ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Germany або Фамар А.В.Е. Антоусса Плант, Греція/Famar A.V.E. Anthoussa Plant, Greece.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Кнольштрассе, 67061 Людвігсхафен, Німеччина/Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany або Антоуса Авеню 7, Антоуса Аттика, 15349, Греція/Anthousa Avenue 7, Anthousa Attiki, 15349, Greece.