ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВЕРАПАМІЛУ ГІДРОХЛОРИД

(VERAPAMIL HYDROCHLORIDE)

Склад:

діюча речовина: верапамілу гідрохлорид;

1 таблетка містить 80 мг верапамілу гідрохлориду;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, коповідон, магнію стеарат.

Плівкоутворююче покриття: гідроксипропілметилцелюлоза, лактози моногідрат, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь, триацетин.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, з двоопуклою поверхнею. На поперечному зрізі видні два шари різної структури.

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце. Похідні фенілалкіламіну. **Код АТХ** C08D A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Верапамілу гідрохлорид є селективним блокатором кальцієвих каналів L-типу I класу, чинить антиангінальну та гіпотензивну дії. Блокує потенціалзалежні кальцієві канали та порушує надходження іонів кальцію всередину клітин, зокрема кардіоміоцитів та клітин гладеньких м’язів судин, концентрація кальцію у крові при цьому не змінюється.

Антиангінальна дія препарату реалізується завдяки зниженню тонусу коронарних та периферичних артеріальних судин, поліпшенню кровопостачання серцевого м’яза, у тому числі в ішемізованих ділянках; знижує потребу міокарда в кисні, зменшуючи скоротливість міокарда та збільшуючи коронарний кровотік. Антиангінальний ефект зумовлений також вазодилатуючою периферичною дією, що призводить до зменшення постнавантаження і потреби міокарда в кисні.

Верапамілу гідрохлорид належить до антиаритмічних препаратів IV класу. Антиаритмічний

ефект зумовлений блокадою кальцієвих каналів у клітинах провідної системи серця (синоатріальному і атріовентрикулярному вузлах), що призводить до уповільнення автоматизму Р-клітин синусового вузла, ектопічних вогнищ у передсердях і швидкості проведення збудження через атріовентрикулярний вузол. Внаслідок цього подовжується ефективний рефрактерний період у синусовому та атріовентрикулярному вузлах, уповільнюється синусовий ритм, зменшується частота серцевих скорочень.

Антигіпертензивна дія верапамілу гідрохлориду зумовлена розслабленням гладеньких м'язів судин, зниженням загального периферичного судинного опору, артеріального тиску, як правило, без розвитку постуральної гіпотензії та рефлекторної тахікардії; брадикардія (частота серцевих скорочень менше 50 за хвилину) розвивається рідко.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому в тонкому кишечнику всмоктується понад 90 % введеної дози верапамілу гідрохлориду. Препарат метаболізується переважно в печінці внаслідок інтенсивного метаболізму при першому проходженні крізь ворітну систему печінки, біодоступність препарату становить 20-35 %. Максимальна концентрація верапамілу гідрохлориду в плазмі крові відзначається через 1-2 години після прийому препарату.

Ступінь зниження тиску крові не залежить від концентрації верапамілу гідрохлориду в плазмі крові.

З білками крові зв'язується приблизно 90 % препарату.

Верапамілу гідрохлорид проникає крізь плаценту та екскретується в грудне молоко. Середній період напіввиведення становить 2,8-7,4 години після першого прийому і 4,5-12 годин на тлі тривалого прийому. У пацієнтів старшої вікової групи період напіввиведення може збільшуватись.

Нещодавно одержані дані свідчать, що немає різниці у фармакокінетиці верапамілу у людей зі здоровими нирками та у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності.

У пацієнтів з печінковою недостатністю період напіввиведення збільшується до 14-16 годин, об'єм розподілу збільшується, плазмовий кліренс становить приблизно 30 % норми. Тому дозу для таких пацієнтів зменшують до $^{1}/_{3}$ звичайної добової дози. Препарат виводиться переважно нирками (70 %), частково – кишечником.

Клінічні характеристики.

Показання.

· Артеріальна гіпертензія.

· 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, мерехтіння/тріпотіння передсердь зі швидкою атріовентрикулярною провідністю (за винятком синдрому Вольфа-Паркінсона-Уайта WPW).

Протипоказання.

· Гіперчутливість до верапамілу гідрохлориду або до інших компонентів препарату.

· Кардіогенний шок.

· Гостра фаза інфаркту міокарда з ускладненнями (брадикардія < 50 уд/хв, артеріальна гіпотензія (систолічний тиск нижче 90 мм рт. ст.), недостатність лівого шлуночка).

· Тяжкі порушення провідності: синоатріальна та атріовентрикулярна (AV) блокада II-III ступеня

(за винятком пацієнтів зі штучним водієм ритму).

· Синдром слабкості синусового вузла (за винятком пацієнтів зі штучним водієм ритму).

· Серцева недостатність зі зниженням фракції викиду менше 35 % та/або тиском у легеневій артерії вище 20 мм рт. ст. (якщо тільки вторинна надшлуночкова тахікардія не піддається впливу терапії верапамілом).

· Мерехтіння/тріпотіння передсердь при наявності додаткових провідних шляхів (на тлі синдромів WPW та LGL (Лауна-Ганонга-Левіна)). У таких пацієнтів при застосуванні верапамілу гідрохлориду є ризик розвитку шлуночкової тахіаритмії, включаючи шлуночкову фібриляцію.

· Одночасне застосовування блокаторів b-адренорецепторів для внутрішньовенного введення (за винятком інтенсивної терапії).

· Застосування у комбінації з івабрадином (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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. Верапамілу гідрохлорид є інгібітором ферментів CYP3A4 та Р-глікопротеїнів (P-gp). Повідомлялося про клінічно важливі взаємодії з інгібіторами CYP3A4, що супроводжувалися підвищенням рівня верапамілу гідрохлориду у плазмі крові, тоді як індуктори CYP3A4 спричиняли зниження плазмових рівнів верапамілу гідрохлориду, 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

Антигіпертензивні препарати (наприклад, вазодилататори, інгібітори АПФ, діуретики, α-блокатори, празозин та теразозин): верапамілу гідрохлорид потенціює їх дію.

Хінідин: зменшення кліренсу хінідину (~ 35 %) при пероральному прийомі. Можливий розвиток артеріальної гіпотензії, а у пацієнтів з гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією – набряк легенів. Тому не слід призначати обидва препарати разом. Поєднання верапамілу та антиаритмічних засобів може призвести до адитивної серцево-судинної дії (наприклад, AV-блокада, брадикардія, гіпотонія, серцева недостатність).

Флекаїнід: істотно змінюється взаємна пригнічувальна дія на міокард, сповільнюється атріовентрикулярна провідність та збільшується тривалість реполяризації.

Теофілін: зниження орального та системного кліренсу ~ на 20 %, у курців – на 11 %. Підвищений рівень теофіліну в сироватці крові може спричинити посилення побічних ефектів.

Карбамазепін: підвищення AUC карбамазепіну (~ 46 %) у хворих 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.

Дантролен: при одночасному застосуванні верапамілу з внутрішньовенним дантроленом може виникнути гіпотонія, депресія міокарда та гіперкаліємія, тому цього поєднання слід уникати.

Глібурид: підвищується C_{max} глібуриду на 28 %.

Колхіцин: збільшення AUC (~ у 2 рази) та C_{max} (~ у 1,3 раза) колхіцину. Комбіноване застосування цих препаратів не рекомендується. Колхіцин є субстратом як для CYP3A, так і для транспортера витоку, Р-глікопротеїну (P-gp). Верапаміл, як відомо, інгібує CYP3A та P-gp. Коли верапаміл та колхіцин вводяться разом, інгібування P-gp та/або CYP3A верапамілом може призвести до посилення впливу колхіцину, тому комбіноване застосування не рекомендується.

Еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин: через взаємний вплив підвищується рівень верапамілу гідрохлориду та макролідів у плазмі крові.

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

Доксорубіцин (перорально): при одночасному застосуванні доксорубіцину та верапамілу (перорально) підвищується AUC (~104 %) та C_{max} (~61 %) доксорубіцину у плазмі крові у хворих з дрібноклітинним раком легенів. У хворих на стадії прогресуючої пухлини значних змін фармакокінетики доксорубіцину при одночасному внутрішньовенному застосуванні верапамілу не спостерігається.

Фенобарбітал: підвищується оральний кліренс верапамілу гідрохлориду 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.

Верапаміл може збільшувати плазмові концентрації β-блокаторів, що може призвести до адитивної серцево-судинної дії (наприклад, АВ-блокада, брадикардія, гіпотензія, серцева недостатність).

Внутрішньовенні β-блокатори не слід застосовувати пацієнтам, які лікуються верапамілом.

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

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

Циметидин: збільшується AUC R-верапамілу гідрохлориду (~ 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 (~ у 3,5 раза) та C_{max} (~ у 2,3 раза) еверолімусу. Збільшення C_{trough} верапамілу гідрохлориду (~ у 2,3 раза). Може бути необхідним точне визначення концентрації та корекція дози еверолімусу.

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

Такролімус: можливе збільшення рівня цього препарату у плазмі крові.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (симвастатин, аторвастатин, ловастатин): лікування статинами слід розпочинати з найнижчих можливих доз та поступово їх збільшувати. Якщо пацієнту, який вже приймає верапамілу гідрохлорид, необхідне призначення статинів, слід врахувати необхідне зниження їх дози і підібрати дозування відповідно до концентрації холестерину у плазмі крові.

Аторвастатин: можливе підвищення рівня аторвастатину у плазмі крові. Аторвастатин збільшує AUC верапамілу гідрохлориду ~ на 43 %. Хоча прямих клінічних даних *in vivo* немає, у верапамілу є сильний потенціал суттєво впливати на фармакокінетику аторвастатину, а також симвастатину або ловастатину. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні аторвастатину та верапамілу.

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

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

Флувастатин, правастатин і розувастатин: не метаболізуються системою CYP3A4 і в зв'язку з цим практично не взаємодіють з верапамілу гідрохлоридом.

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

Сульфінпіразон: підвищення кліренсу перорального верапамілу гідрохлориду у 3 рази, біодоступності – на 60 %. Можливе зниження гіпотензивного ефекту.

Дабігатран: верапамілу гідрохлорид у формі таблеток з негайним вивільненням збільшує C_{max} (до 180 %) та AUC (до 150 %) дабігатрану. Не було помічено значущої взаємодії при введенні верапамілу через 2 години після дабігатрану етексилату (збільшення C_{max} приблизно на 10 % та AUC приблизно на 20 %). Підвищується ризик кровотечі, тому рекомендується ретельне клінічне спостереження, особливо при виникненні кровотечі та за наявності легкого або помірного порушення функції нирок. При одночасному застосуванні з пероральним верапамілу гідрохлоридом може бути необхідним зменшення дози дабігатрану (див. інструкцію для медичного застосування дабігатрану щодо рекомендацій з дозування).

Інші пероральні антикоагулянти прямої дії (ПАПД): підвищення абсорбції ПАПД, оскільки вони є субстратами P-gp. А також знижене виведення ПАПД, які метаболізуються CYP3A4, може призвести до збільшення системної біодоступності ПАПД.

Згідно з деякими даними, збільшується ризик кровотечі, особливо у пацієнтів з додатковими факторами ризику. Може знадобитися 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 верапамілу гідрохлоридом (див. «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 верапамілу гідрохлоридом.

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

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

Інші взаємодії

Противірусні препарати (такі як ритонавір, індинавір): можливе підвищення концентрації верапамілу гідрохлориду в плазмі крові. Тому застосовувати верапамілу гідрохлорид у цій комбінації слід з обережністю або його доза має бути знижена.

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 отримували 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: підвищення ризику кровотеч.

Етанол: верапамілу гідрохлорид затримує розпад та підвищує його рівень в плазмі крові, тим самим посилюється дія етанолу.

b-адреноблокатори: збільшується взаємна пригнічувальна дія на автоматизм синоатріального вузла, AV-провідність і скоротливість міокарда, внаслідок цього підвищується ризик розвитку вираженої артеріальної гіпотензії, AV- та SA (синоатріальної)-блокад, брадикардії, серцевої недостатності, особливо при застосуванні високих доз b-адреноблокаторів або при їх внутрішньовенному введенні.

Особливу групу ризику становлять пацієнти з ознаками хронічної серцевої недостатності, вираженої кардіоміопатії або ті, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда. Комбіновану терапію верапамілу гідрохлориду з b-адреноблокаторами слід проводити тільки за чіткими показаннями та під суворим контролем лікаря.

Дизопірамід (ритмілен): не слід застосовувати одночасно, прийом дизопіраміду треба припинити за 48 годин до початку застосування верапамілу гідрохлориду та, можливо, поновити не раніше ніж через 24 години після припинення прийому верапамілу гідрохлориду.

Солі кальцію та *вітамін D:* фармакологічний ефект верапамілу гідрохлориду, ймовірно, зменшується.

Рентгеноконтрастні засоби: можливе потенціювання пригнічувального впливу верапамілу гідрохлориду на автоматизм синоатріального вузла, AV-провідність і скоротливість міокарда.

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/AV-блокада I ступеня/брадикардія/асистолія

Верапамілу гідрохлорид впливає на атріовентрикулярний та синоатріальний вузли та пролонгує час атріовентрикулярної провідності.

Верапамілу гідрохлорид впливає на атріовентрикулярний та синоатріальний вузли та інколи може спровокувати виникнення AV-блокади II або III ступеня, брадикардії, асистолії. Більш вірогідно, що такі симптоми будуть спостерігатися у пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла (синоатріальна вузлова хвороба), що частіше зустрічається у пацієнтів літнього віку.

Застосовувати з обережністю пацієнтам з AV-блокадою I ступеня, через можливий розвиток AV-блокади II або III ступеня або однопучкової, двопучкової або трипучкової блокади ніжки Гіса, що потребує відміни наступних доз верапамілу гідрохлориду та призначення відповідної терапії в разі потреби.

Асистолія у пацієнтів, які не мають синдрому слабкості синусового вузла, зазвичай короткотривала (кілька секунд або менше), зі спонтанним поверненням до атріовентрикулярного або нормального синусового ритму. Якщо це явище не швидкоплинне, слід негайно розпочати відповідну терапію (див. розділ «Побічні реакції»).

Дія верапамілу та β-адреноблокаторів або інших лікарських засобів на провідність і на скорочення серця може бути посилена, тому слід бути обережним при їх одночасному застосуванні. Особливо це стосується будь-якого внутрішньовенного препарату.

Антиаритмічні засоби, b-адреноблокатори

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

Дигоксин

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

Серцева недостатність

Верапаміл може впливати на скоротливість лівого шлуночка. Ефект невеликий і зазвичай не важливий. Однак наявна серцева недостатність може посилюватися або прогресувати. Тому перед початком лікування верапамілом необхідно компенсувати серцеву недостатність у пацієнтів із фракцією викиду більше ніж 35 % (наприклад, препаратами наперстянки) 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 захворювань з порушеннями нервово-м’язової провідності пацієнтам з: *myastenia gravis*, синдромом Ламберта-Ітона, прогресуючою м’язовою дистрофією Дюшена.

У пацієнтів з фібриляцією/тріпотінням передсердь та додатковими шляхами (наприклад, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта) рідко може спостерігатися посилення провідності через аномальний шлях, а шлуночкова тахікардія може бути посилена.

Печінкова недостатність

Оскільки верапаміл широко метаболізується в печінці, необхідно ретельно титрувати дозу верапамілу для пацієнтів із захворюваннями печінки.

З обережністю слід призначати верапамілу гідрохлорид пацієнтам з порушенням функції печінки (рекомендується зменшити дозу до 30 % від звичайної добової).

Ниркова недостатність

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

При призначенні верапамілу гідрохлориду слід враховувати, що особи літнього віку можуть мати підвищену чутливість до дії препарату, навіть у звичайних дозах.

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

1 таблетка препарату Верапамілу гідрохлорид містить 40 мг лактози моногідрату, тому його слід з обережністю застосовувати хворим на цукровий діабет

Застосування у період вагітності та годування груддю.

Чіткі та добре вивчені дані застосування препарату вагітним жінкам відсутні. Тому препарат слід застосовувати під час вагітності тільки в разі необхідності.

Верапамілу гідрохлорид проникає через плаценту та визначається у пуповинній крові.

Під час лікування необхідно враховувати властивість верапамілу розслабляти м’язи матки.

Верапамілу гідрохлорид та його метаболіти проникають у грудне молоко. Доза верапамілу гідрохлориду, яка попадає в організм новонародженого, є низькою (0,1-1 % дози, прийнятої матір’ю), тому застосування верапамілу гідрохлориду може бути сумісним з годуванням груддю, але ризик для новонароджених не можна виключити. Зважаючи на ризик появи серйозних побічних реакцій у новонароджених, які знаходяться на грудному вигодовуванні, верапамілу гідрохлорид 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 та відчуття сонливості, залежно від індивідуальної реакції, здатність керувати транспортними засобами, іншими механізмами або працювати в небезпечних умовах може бути порушена. Особливо це стосується початкової фази лікування, підвищення дози, зміни гіпотензивного препарату, а також одночасного застосування препарату з алкоголем. Верапамілу гідрохлорид може підвищувати рівень алкоголю в плазмі крові та уповільнювати його виведення, тому дія алкоголю може посилюватися.

Спосіб застосування та дози.

Дози підбирати індивідуально для кожного пацієнта.

Таблетки ковтати цілими, не розсмоктувати, не розжовувати, не подрібнювати, не ділити на частини; запивати достатньою кількістю рідини (наприклад, 1 склянка води, у жодному випадку не грейпфрутовий сік), краще за все під час або одразу після їди.

Дорослі та підлітки з масою тіла більше 50 кг

Ішемічна хвороба серця, пароксизмальна надшлуночкова тахікардія, тріпотіння/мерехтіння передсердь

Рекомендована доза становить 120-480 мг, розподілена на 3-4 прийоми. Максимальна добова доза препарату – 480 мг.

Артеріальна гіпертензія

Рекомендована добова доза становить 120-360 мг, розподілена на 3 прийоми.

Стійкий антигіпертензивний ефект розвивається протягом тижня від початку терапії.

При стенокардії та аритмії звичайна доза препарату становить 80 мг 3-4 рази на добу (240-320 мг).

Максимальний ефект розвивається, як правило, протягом 48 годин від початку лікування.

Порушення функції нирок

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

Порушення функції печінки

У пацієнтів з порушеннями функцій 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, для пацієнтів з порушеннями функцій печінки спочатку 2-3 рази на добу по 40 мг*, відповідно 80-120 мг на добу), див. «Особливості застосування».

За необхідністю початкову дозу поступово підвищувати залежно від стану пацієнта та клінічної відповіді, яка оцінюється під час застосування препарату.

*При необхідності застосування верапамілу гідрохлориду в дозі 40 мг слід застосовувати препарат з можливістю такого дозування.

Не приймати препарат у положенні лежачи.

Верапамілу гідрохлорид не можна призначати пацієнтам з інфарктом міокарда протягом 7 днів

після події.

Після тривалої терапії препарат слід відмінити, поступово знижуючи дозу.

Тривалість лікування визначає лікар індивідуально, вона залежить від стану пацієнта та перебігу захворювання.

Діти.

Дітям препарат у даній лікарській формі не призначати.

Передозування.

Перебіг симптомів при інтоксикації верапамілом залежить від кількості прийнятого препарату, моменту, в який вживаються заходи з детоксикації, та скоротливості міокарда (пов'язаної з віком).

Симптоми: артеріальна гіпотензія (часом до значень, які не можна виміряти), симптоми шоку, втрата свідомості, АВ-блокади I та II ступеня (часто як явище Венкебаха з ритмом галопу або без нього), тотальний АВ-блок із загальною АВ-дисоціацією, ритм галопу, асистолія, брадикардія до АВ-блокади високого ступеня та зупинки синусового вузла, гіперглікемія, ступор та метаболічний ацидоз. Спостерігалися летальні випадки в результаті передозування.

Лікування: переважно підтримуюче та індивідуальне. Основні заходи, які застосовують для усунення симптомів навмисного передозування при пероральному застосуванні верапамілу гідрохлориду: усунення кардіодепресивних ефектів, гіпотензії або брадикардії шляхом β-адренергічної стимуляції. Специфічним антидотом є кальцій, наприклад 10-20 мл 10 % розчину глюконату кальцію ввести внутрішньовенно (2,25-4,5 ммоль), за необхідності введення повторити або ввести глюконат кальцію у вигляді безперервної крапельної інфузії (наприклад, 5 ммоль/год).

Терапевтичні заходи, які слід вжити, залежать від часу, в який приймали верапаміл, типу та вираженості симптомів інтоксикації. При інтоксикаціях великою кількістю препаратів з повільним вивільненням слід зазначити, що вивільнення активного препарату та всмоктування в кишечнику може зайняти більше 48 годин.

Слід враховувати, що по всій довжині шлунково-кишкового тракту можуть бути грудочки не повністю розчинених таблеток, які функціонують як активні депо препарату (залежно від часу, що минув після прийому).

При підозрі на інтоксикацію препаратом із модифікованим вивільненням показані такі заходи, як індукована блювота, видалення вмісту шлунка та тонкої кишки під ендоскопією, промивання кишечника, застосування проносних засобів, очисні клізми. Застосовуються звичайні інтенсивні реанімаційні заходи, такі як серцево-легенева реанімація, дефібриляція та/або терапія кардіостимулятором.

У разі значної артеріальної гіпотензії або АВ-блокади високого ступеня необхідно застосовувати засоби, що підвищують артеріальний тиск (наприклад дофамін, добутамін, норадреналін).

При асистолії, АВ-блокаді II чи III ступеня, синусовій брадикардії одночасно з застосуванням звичайних заходів слід застосувати β-адренергічну стимуляцію (наприклад ізопреналін, орципреналін), інші заходи, спрямовані на підвищення артеріального тиску, кардіостимуляцію або провести відновлення серцевої діяльності та дихання.

Якщо є ознаки тривалої недостатності міокарда – застосовувати дофамін, добутамін, при необхідності – повторні ін'єкції кальцію.

Верапамілу гідрохлорид не виводиться за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

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

Побічні реакції класифікуються за системами органів та частотою 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).

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

Органи слуху та вестибулярний апарат: рідко – дзвін у вухах; невідомо – вертиго.

Респіраторна система, органи грудної клітки та середостіння: невідомо – бронхоспазм, диспное, гострий респіраторний дистрес-синдром.

Шлунково-кишковий тракт: часто – нудота, запори; нечасто – біль у животі; рідко – блювання; невідомо – дискомфорт у животі, шлунково-кишкові розлади, такі як метеоризм, атонія кишечнику, кишкова непрохідність, сухість у роті, гіперплазія ясен (гінгівіт і кровотеча). Гіперплазія ясен може дуже рідко виникати при застосовуванні лікарського засобу протягом тривалого періоду та повністю зникає після його відміни.

Нирки та сечовидільна система: невідомо – ниркова недостатність.

Порушення обміну речовин, метаболізму: невідомо – гіперкаліємія.

Нервова система: часто – запаморочення, головний біль; рідко – парестезії, тремор, сонливість; невідомо – екстрапірамідний синдром, епілептичні напади, порушення мозкового кровообігу, сплутаність свідомості, порушення рівноваги, стомлюваність, безсоння, нервозність, м'язові судоми, психози, нейропатія.

Серцево-судинна система: часто – брадикардія, гіперемія, припливи, артеріальна гіпотензія, дистонія; нечасто – відчуття серцебиття, тахікардія; невідомо – АВ-блокада I, II або III ступеня, ризик загострення/розвитку серцевої недостатності, зупинка синусового вузла, синусова брадикардія, асистолія, брадіаритмія з фібриляцією передсердь; стенокардія, ортостатичні реакції; біль за грудниною, інфаркт міокарда, периферичні набряки щиколоток, синкопе.

Імунна система: невідомо – гіперчутливість.

Шкіра та підшкірна клітковина: рідко – гіпергідроз; невідомо – ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса-Джонсона, набряк Квінке, мультиформна еритема, висипання на шкірі (в тому числі макулопапульозні висипи), алопеція, кропив'янка, відчуття свербежу, свербіж, порушення пігментації, еритромелалгія, фотодерматити, синці, пурпура.

Опорно-рухова система: невідомо - м'язова слабкість, міалгія, артралгія.

Сечостатева система: невідомо – еректильна дисфункція, в тому числі імпотенція, часті сечовипускання, порушення менструального циклу, галакторея. У чоловіків літнього віку при довготривалій терапії розвивалася гінекомастія, яка повністю минала після відміни препарату.

Гепатобіліарна система: невідомо – підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази та білірубіну; можливі ушкодження печінки з клінічними проявами (погане самопочуття, підвищення температури тіла та/або біль у правому підребер'ї). У зв'язку з цим доцільно періодично контролювати функцію печінки у пацієнтів. У деяких випадках ці зміни самостійно зникають при продовженні терапії.

Інші: нечіткість зору, підвищення рівня пролактину в плазмі крові, зниження толерантності до глюкози, алергічний гепатит.

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 5 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.