ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВЕРАПАМІЛ-ДАРНИЦЯ

(VERAPAMIL-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: verapamil;

1 таблетка містить верапамілу гідрохлориду 80 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кукурудзяний крохмаль, гіпромелоза, кроскармелоза натрію, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат, сепіфілм 752 білий, макрогол 4000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, круглої форми, білого кольору, з двоопуклою поверхнею.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Верапаміл блокує трансмембранний потік іонів кальцію у клітини серця та гладеньких м’язів судин. Він безпосередньо зменшує потребу міокарда в кисні завдяки впливу на енергетично затратні процеси метаболізму в клітинах міокарда та внаслідок зменшення постнавантаження.

Завдяки блокуванню кальцієвих каналів гладенької мускулатури коронарних артерій приплив крові до міокарда посилюється, навіть у постстенотичних ділянках, і спазм коронарних артерій знімається.

Антигіпертензивна ефективність лікарського засобу Верапаміл-Дарниця зумовлена зменшенням опору периферичних судин без збільшення частоти серцевих скорочень в якості рефлекторної відповіді. Небажаних змін фізіологічних показників тиску крові не

спостерігається.

Лікарський засіб Верапаміл-Дарниця має 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.

Верапаміл швидко та майже повністю всмоктується в тонкому кишечнику. Ступінь всмоктування становить 90–92 %. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1–2 години після прийому дози. Період напіввиведення становить від 3 до 7 годин. Зв'язування з білками плазми становить 90 %. Верапаміл майже повністю метаболізується, внаслідок чого утворюються різні метаболіти. Серед цих метаболітів тільки норверапаміл фармакологічно активний. Верапаміл і норверапаміл не виводяться за допомогою гемодіалізу.

Верапаміл та його метаболіти виводяться в основному нирками; лише 3–4 % виводяться у незміненому стані. 50 % введеної дози виводиться протягом 24 годин, 70 % виводиться протягом 5 днів. До 16 % лікарського засобу виводиться з фекаліями. Нещодавно одержані дані свідчать, що немає різниці у фармакокінетиці верапамілу у людей зі здоровими нирками та у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності. Період напіввиведення збільшується у пацієнтів із цирозом печінки за рахунок низького кліренсу та великого об'єму розподілу.

Середня абсолютна біодоступність у здорових суб'єктів після однократного прийому лікарського засобу становить 22 %, що пояснюється екстенсивним печінковим метаболізмом першого проходження. Біодоступність збільшується у 1,5–2 рази після багаторазового прийому.

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.

· Кардіогенний шок.

· Тяжкі порушення провідності: атріовентрикулярна (АВ) блокада II і III ступеня (крім пацієнтів, яким імплантований штучний водій ритму).

· Синдром слабкості синусового вузла (крім пацієнтів, яким імплантований штучний водій ритму).

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

· 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), виражена брадикардія (менше 50 ударів за хвилину).

· Гострий інфаркт міокарда, ускладнений брадикардією, вираженою гіпотензією або лівошлуночковою недостатністю.

· Фібриляція/тріпотіння передсердь при наявності додаткових провідних шляхів [WPW-синдром та LGL-синдром (синдром Лауна-Ґанонґа-Левіна)]. У таких пацієнтів при застосуванні верапамілу гідрохлориду є ризик розвитку шлуночкової тахіаритмії, включаючи шлуночкову фібриляцію.

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

· Під час лікування верапамілом не застосовувати одночасно внутрішньовенно β-адреноблокатори (за винятком інтенсивної терапії).

· Протипоказане одночасне вживання грейпфрутового соку.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження метаболізму верапамілу гідрохлориду *in vitro* показали, що він метаболізується цитохромом P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 та CYP2C18. Верапаміл є інгібітором ферментів CYP3A4 та P-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 плазмових рівнів верапамілу гідрохлориду, тому необхідно проводити моніторинг щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Сумісне застосування верапамілу та лікарських засобів, які в основному метаболізуються CYP3A4 або є субстратом P-gp, може бути пов’язане з підвищенням концентрацій цих лікарських засобів, що може збільшувати або подовжувати як терапевтичні, так і несприятливі ефекти супутнього лікарського засобу.

Потенційні взаємодії, пов’язані з ферментною системою CYP450.

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.

Поєднання верапамілу та антиаритмічних засобів може призвести до адитивної серцево-судинної дії (наприклад, АВ-блокада, брадикардія, гіпотонія, серцева недостатність).

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 %. Підвищений рівень теофіліну в сироватці крові може призвести до посилення побічних ефектів.

Карбамазепін: підвищення AUC карбамазепіну (~46 %) у хворих із рефрактерною парціальною епілепсією; підвищення рівнів карбамазепіну може спричинити 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: підвищення C_{max} глібуриду приблизно на 28 %, AUC – на 26 %.

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).

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.

Кларитроміцин, еритроміцин, телітроміцин: можливе підвищення рівнів верапамілу.

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

Доксорубіцин: 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 в стадії прогресуючої пухлини значних змін фармакокінетики доксорубіцину при одночасному внутрішньовенному застосуванні верапамілу не спостерігається.

Фенобарбітал: підвищення орального кліренсу 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.

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 перебувають на лікуванні

верапамілом.

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

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

Дигоксин: у здорових добровольців спостерігалося збільшення C_{max} дигоксину (~44 %), C_{12h} (~53 %), C_{ss} (~44 %), AUC (~50 %), тому слід дотримуватися обережності щодо токсичності наперстянки. Рекомендовано зменшити дозу дигоксину (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Циметидин: збільшення 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 еверолімусу (приблизно у 3,5 раза) та C_{max} (приблизно у 2,3 раза). Збільшення C_{trough} верапамілу (приблизно у 2,3 раза). Може знадобитися точне визначення концентрації та дози еверолімусу.

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

Такролімус: можливе збільшення рівня цього лікарського засобу у плазмі крові.

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

Верапаміл може підвищувати плазмові концентрації аторвастатину, ловастатину та симвастатину.

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

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 імовірність взаємодії з верапамілом.

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

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

Дабігатран: верапаміл у формі таблеток із 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 верапамілом може знадобитися зменшення дози дабігатрану (див. інструкцію для медичного застосування дабігатрану щодо 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 верапамілом (див. розділ «Протипоказання»).

Грейпфрутовий сік: збільшення AUC R-верапамілу (~49 %) та S-верапамілу (~37 %), збільшення 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: зменшення 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 без або з підвищенням рівнів літію у плазмі крові. Однак у пацієнтів, які постійно отримували однакову дозу літію перорально, додавання верапамілу гідрохлориду призводило до зниження рівнів літію у плазмі крові. Пацієнти, які 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 (курареподібних та деполяризуючих). Може виникнути необхідність у зниженні дози верапамілу гідрохлориду та/або дози нейром'язового блокатора при одночасному їх застосуванні.

Ацетилсаліцилова кислота: підвищення можливості кровотечі.

Етанол (алкоголь): підвищення рівня етанолу у плазмі крові та уповільнення його виведення. Тому дія алкоголю може бути збільшена.

Антигіпертензивні засоби, діуретики, вазодилататори: посилення гіпотензивного ефекту через можливу адитивну дію.

Особливості застосування.

Гострий інфаркт міокарда.

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

Серцева блокада/АВ-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 АВ-блокади II або III ступеня (що є протипоказанням) або однопучкової, або двопучкової або 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 АВ-блокади II або III ступеня, брадикардію та надзвичайно рідко – асистолію. Більш вірогідно, 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 вузла 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 лікарського засобу.

Антиаритмічні засоби, b-адреноблокатори.

Взаємне посилення кардіоваскулярної дії (підвищення ступеня АВ-блокади високого ступеня, значне зниження частоти серцевих скорочень, поява серцевої недостатності, значне зниження артеріального тиску). Асимптоматична 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 гідрохлориду.

Дигоксин.

При одночасному застосуванні верапамілу 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 хвороб з порушеннями нервово-м'язової провідності (*Myastenia gravis*), синдром Ламберта-Ітона, прогресуюча м'язова дистрофія 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.

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.

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

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

Важлива інформація про допоміжні речовини.

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

Цей лікарський засіб містить натрій, тому пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію, слід бути обережними під час його застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Чіткі та добре вивчені дані щодо застосування верапамілу вагітним жінкам відсутні. Дослідження верапамілу на тваринах не виявили репродуктивної токсичності. Оскільки дані, отримані в результаті репродуктивних досліджень на тваринах, не завжди можна

екстраполювати на людину, лікарський засіб слід застосовувати у період вагітності тільки в разі нагальної потреби.

Верапаміл проникає через плаценту та визначається у пуповинній крові.

Під час лікування необхідно враховувати властивість верапамілу спричиняти розслаблення м'язів матки.

Годування груддю.

Верапаміл та його метаболіти проникають у грудне молоко. Обмежені дані щодо людини свідчать, що кількість верапамілу, яка потрапляє в організм новонародженого, є низькою (0,1–1 % пероральної дози, прийнятої матір'ю), тому застосування верапамілу може бути сумісним із годуванням груддю, але ризик для новонароджених не можна виключити. Зважаючи на ризик появи серйозних побічних реакцій у новонароджених, 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 у небезпечних умовах може бути порушена через відчуття сонливості, особливо на початку лікування, у разі підвищення дози, зміни гіпотензивного лікарського засобу, а також одночасного прийому лікарського засобу з алкоголем. Верапаміл може підвищувати рівень алкоголю в плазмі крові та уповільнювати його виведення, тому дія алкоголю може підсилюватися.

Спосіб застосування та дози.

Дози підбирати індивідуально для кожного пацієнта. Лікарський засіб 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.

Дорослі та підлітки з масою тіла більше 50 кг.

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

Рекомендована добова доза становить 120–480 мг, розподілених на 3–4 прийоми. Максимальна добова доза – 480 мг.

Артеріальна гіпертензія.

Рекомендована добова доза становить 120–360 мг, розподілених на 3 прийоми.

Діти старшого дошкільного віку до 6 років, тільки при порушеннях серцевого ритму.

Рекомендоване дозування в межах 80–120 мг на добу, розподілених на 2–3 прийоми.

Діти віком 6–14 років, тільки при порушеннях серцевого ритму. Рекомендоване дозування в межах 80–360 мг на добу, розділених на 2–4 прийоми.

Порушення функції нирок.

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

Порушення функції печінки.

У хворих із порушеннями функції 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 починати з малих доз (для хворих з обмеженою функцією печінки спочатку 2–3 рази на день 40 мг, відповідно 80–120 мг на добу (див. розділ «Особливості застосування»).

У разі необхідності застосування дози 40 мг слід застосовувати лікарський засіб у відповідному дозуванні.

Не приймати лікарський засіб у положенні лежачи.

Верапамілу гідрохлорид не можна призначати хворим з інфарктом міокарда протягом 7 днів після події.

Після тривалої терапії лікарський засіб слід відміняти, поступово знижуючи дозу.

Тривалість лікування визначається лікарем індивідуально та залежить від стану пацієнта та перебігу захворювання.

Діти.

Лікарський засіб у даній лікарській формі можна застосовувати дітям тільки при порушеннях серцевого ритму (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

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

Симптоми: артеріальна гіпотензія (часом до значень, які не можна виявити), шокові симптоми, 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 передозування верапамілу гідрохлориду: 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 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 лікарських засобів з повільним вивільненням вивільнення активного лікарського засобу 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 лікарського засобу (залежно від часу, що минув після прийому).

Загальні заходи, які слід вжити: промивання шлунка разом зі звичайними запобіжними заходами, навіть більш ніж через 12 годин після прийому всередину, якщо не виявлено жодної моторики шлунково-кишкового тракту (перистальтичні звуки).

При підозрі на інтоксикацію лікарським засобом 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, при постмаркетинговому застосуванні верапамілу або у IV фазі клінічних випробувань.

Для кожної системи органів побічні реакції класифікуються залежно від частоти повідомлень: 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.

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

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

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – нудота, запори; нечасто – біль у животі; рідко – блювання; невідомо – дискомфорт у животі, кишкова непрохідність, гіперплазія ясен (гінгівіт та кровотеча). Гіперплазія ясен може дуже рідко виникати при застосовуванні лікарського засобу протягом тривалого періоду та повністю зникає після його відміни.

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

З боку обміну речовин, метаболізму: невідомо – гіперкаліємія.

З боку нервової системи: часто – запаморочення, головний біль; рідко – парестезія, тремор, сонливість; невідомо – екстрапірамідальні розлади, параліч (тетрапарез)*, епілептичні напади.

З боку серцево-судинної системи: часто – брадикардія, гіперемія, припливи, зниження артеріального тиску, дистонія; нечасто – відчуття серцебиття, тахікардія; невідомо – АВ-блокада I, II або III ступеня, серцева недостатність, зупинка синусового вузла, синусова брадикардія, асистолія, брадіаритмія при фібриляції передсердь.

З боку імунної системи: невідомо – гіперчутливість.

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

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

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: невідомо – еректильна дисфункція, гінекомастія, галакторея. Гінекомастія спостерігалася в дуже рідкісних випадках у чоловіків літнього віку під час тривалої терапії верапамілом і була повністю оборотна у всіх випадках відміни лікарського засобу.

Загальні розлади: часто – периферичні набряки; 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»).

_

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 повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 5 контурних чарункових упаковок у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ВЕРАПАМИЛ-ДАРНИЦА

(VERAPAMIL-DARNITSA)

Состав:

действующее вещество: verapamil;

1 таблетка содержит верапамила гидрохлорида 80 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кукурузный крахмал, гипромеллоза, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, магния стеарат, сепифилм 752 белый, макрогол 4000.

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, круглой формы, белого цвета, с двояковыпуклой поверхностью.

Фармакотерапевтическая группа. Селективные блокаторы кальциевых каналов с прямыми эффектами на сердце. Производные фенилалкиламина. Верапамил. Код АТХ С08D А01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Верапамил 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 вследствие уменьшения постнагрузки.

Благодаря блокированию кальциевых каналов гладкой мускулатуры коронарных артерий приток крови к миокарду усиливается, даже в постстенотических участках, и спазм коронарных артерий снимается.

Антигипертензивная эффективность лекарственного средства Верапамил-Дарница обусловлена уменьшением сопротивления периферических сосудов без увеличения частоты сердечных сокращений в качестве рефлекторного ответа. Нежелательных изменений физиологических показателей давления крови не наблюдается.

Лекарственное средство Верапамил-Дарница имеет выраженное антиаритмическое действие, особенно при наджелудочковой аритмии. Он задерживает проведение импульса в атриовентрикулярном узле, вследствие чего, в зависимости от типа аритмии, восстанавливается синусовый ритм и/или частота сокращений желудочков нормализуется.

Фармакокинетика.

Верапамил быстро и почти полностью всасывается в тонком кишечнике. Степень всасывания составляет 90–92 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 часа после приема дозы. Период полувыведения составляет от 3 до 7 часов. Связывание с белками плазмы составляет 90 %. Верапамил почти полностью метаболизируется, вследствие чего образуются разные метаболиты. Среди этих метаболитов только норверапамил фармакологически активный. Верапамил и норверапамил не выводятся с помощью гемодиализа.

Верапамил и его метаболиты выводятся в основном почками; только 3–4 % выводится в неизмененном виде. 50 % введенной дозы выводится на протяжении 24 часов, 70 % выводится

на протяжении 5 дней. До 16 % лекарственного средства выводится с фекалиями. Недавно полученные данные свидетельствуют, что нет различия в фармакокинетике верапамила у людей со здоровыми почками и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Период полувыведения увеличивается у пациентов с циррозом печени благодаря низкому клиренсу и большому объему распределения.

Средняя абсолютная биодоступность у здоровых субъектов после однократного приема лекарственного средства составляет 22 %, что объясняется экстенсивным печеночным метаболизмом первого прохождения. Биодоступность увеличивается в 1,5–2 раза после многоразового приема.

Клинические характеристики.

Показания.

· Ишемическая болезнь сердца, включая: стабильную стенокардию напряжения; нестабильную стенокардию (прогрессирующая стенокардия, стенокардия покоя), вазоспастическую стенокардию (вариантная стенокардия, стенокардия Принцметала), постинфарктную стенокардию у пациентов без сердечной недостаточности, если не показаны b-адреноблокаторы.

· Аритмии: пароксизмальная наджелудочковая тахикардия; трепетание/мерцание предсердий с быстрой атриовентрикулярной проводимостью [за исключением синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW)].

· Артериальная гипертензия.

Противопоказания.

· Кардиогенный шок.

· Тяжелые нарушения проводимости: атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (кроме пациентов, которым имплантирован искусственный водитель ритма).

· Синдром слабости синусового узла (кроме пациентов, которым имплантирован искусственный водитель ритма).

· Гиперчувствительность к верапамилу или к любому компоненту лекарственного средства.

· Сердечная недостаточность со снижением фракции выброса менее 35 % и/или давлением в легочной артерии выше 20 мм рт. ст. (если только вторичная наджелудочковая тахикардия не поддается влиянию терапии верапамилом), выраженная брадикардия (менее 50 ударов в минуту).

· Острый инфаркт миокарда, осложненный брадикардией, выраженной гипотензией или левожелудочковой недостаточностью.

· Фибрилляция/трепетание предсердий при наличии дополнительных проводящих путей

[WPW-синдром и LGL-синдром (синдром Лауна-Ганонга-Левина)]. У таких пациентов при использовании верапамила гидрохлорида существует риск развития желудочковой тахиаритмии, включая желудочковую фибрилляцию.

· Применение в комбинации с ивабрадином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

· Во время лечения верапамилом не применять одновременно внутривенно β-адреноблокаторы (за исключением интенсивной терапии).

· Противопоказано одновременное употребление грейпфрутового сока.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Исследования метаболизма верапамила гидрохлорида *in vitro* показали, что он 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, тогда как индукторы CYP3A4 вызывали снижение плазменных уровней верапамила гидрохлорида, поэтому необходимо проводить мониторинг относительно взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Совместное применение верапамила и лекарственных средств, которые в основном метаболизируются CYP3A4 или являются субстратом P-gp, может быть связано с повышением концентраций этих лекарственных средств, что может увеличивать или удлинять как терапевтические, так и неблагоприятные эффекты сопутствующего лекарственного средства.

Потенциальные взаимодействия, связанные с ферментной системой CYP450.

Празозин: повышение C_{max} празозина (~40 %) без влияния на период полувыведения. Аддитивный гипотензивный эффект.

Теразозин: повышение AUC (~24 %) и C_{max} (~25 %) теразозина. Аддитивный гипотензивный эффект.

Хинидин: уменьшение клиренса хинидина (~35 %) при пероральном приеме. Возможно развитие артериальной гипотензии, а у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией – отек легких.

Сочетание верапамила и антиаритмических средств может привести к аддитивному сердечно-сосудистому действию (например, АВ-блокада, брадикардия, гипотония, сердечная недостаточность).

Флекаинид: минимальное влияние на клиренс флекаинида в плазме крови (< ~10 %); не влияет на клиренс верапамила в плазме крови (см. раздел «Особенности применения»).

Теофиллин: снижение орального и системного клиренса приблизительно на 20 %, у курильщиков – на 11 %. Повышенный уровень теофиллина в сыворотке крови может привести к усилению побочных эффектов.

Карбамазепин: повышение AUC карбамазепина (~46 %) у больных с рефрактерной парциальной эпилепсией; повышение уровней карбамазепина может вызвать побочные эффекты карбамазепина, такие как диплопия, головная боль, атаксия или головокружение.

Фенитоин: снижение концентрации верапамила в плазме крови.

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

Дантролен: при одновременном применении верапамила с внутривенным дантроленом может возникнуть гипотония, депрессия миокарда и гиперкалиемия, поэтому этого сочетания следует избегать.

Глибурид: повышение C_{max} глибурида примерно на 28 %, AUC – на 26 %.

Колхицин: увеличение AUC (примерно в 2 раза) и C_{max} (примерно в 1,3 раза) колхицина. Рекомендуется уменьшить дозу колхицина (см. инструкцию для медицинского применения колхицина).

Колхицин является субстратом как для CYP3A, так и для транспортера оттока, P-гликопротеина (P-gp). Верапамил, как известно, ингибирует CYP3A и P-gp. Когда верапамил и колхицин вводятся вместе, ингибирование P-gp и/или CYP3A верапамилом может привести к усилению влияния колхицина, поэтому комбинированное применение не рекомендуется.

Кларитромицин, эритромицин, телитромицин: возможно повышение уровня верапамила.

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

Доксорубицин: при одновременном применении доксорубицина и верапамила (перорально) повышается AUC (~104 %) и C_{max} (~61 %) доксорубицина в плазме крови у больных с мелкоклеточным раком легких. У больных в стадии прогрессирующей опухоли значительных изменений фармакокинетики доксорубицина при одновременном внутривенном применении верапамила не наблюдается.

Фенобарбитал: повышение орального клиренса верапамила в 5 раз.

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

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

Верапамил может увеличивать плазменные концентрации β-блокаторов, что может привести к аддитивному сердечно-сосудистому действию (например, АВ-блокада, брадикардия, гипотензия, сердечная недостаточность).

Внутривенные β-блокаторы не следует применять пациентам, которые находятся на лечении верапамилом.

Метопролол: увеличение AUC метопролола (~32,5 %) и C_{max} (~41 %) у пациентов со стенокардией (см. раздел «Особенности применения»).

Пропранолол: увеличение AUC пропранолола (~65 %) и C_{max} (~94 %) у пациентов со стенокардией (см. раздел «Особенности применения»).

Дигоксин: у здоровых добровольцев наблюдалось увеличение C_{max} дигоксина (~44 %), C_{12h} (~53 %), C_{ss} (~44 %), AUC (~50 %), поэтому следует соблюдать осторожность относительно токсичности наперстянки. Рекомендуется уменьшить дозу дигоксина (см. раздел «Особенности применения»).

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

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

Циклоспорин: увеличение AUC, C_{max}, C_{ss} циклоспорина примерно на 45 %.

Эверолимус: увеличение AUC эверолимуса (примерно в 3,5 раза) и C_{max} (примерно в 2,3 раза). Увеличение C_{trough} верапамила (примерно в 2,3 раза). Может потребоваться точное определение концентрации и дозы эверолимуса.

Сиролимус: увеличение AUC (примерно в 2,2 раза) сиролимуса, увеличение AUC (примерно в 1,5 раза) S-верапамила. Может потребоваться определение концентраций и коррекция дозы сиролимуса.

Такролимус: возможно повышение уровня этого лекарственного средства в плазме крови.

Гиполипидемические средства (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины): лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатин, аторвастатин, ловастатин) для пациентов, принимающих верапамил, следует начинать с самых низких возможных доз и постепенно их увеличивать. Если пациенту, который уже принимает верапамил, необходимо назначение ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, следует учесть необходимое снижение дозы статинов и подобрать дозировку в соответствии с концентрацией холестерина в плазме крови.

Верапамил может повышать плазменные концентрации аторвастатина, ловастатина и симвастатина.

Аторвастатин: возможно повышение уровня аторвастатина. Аторвастатин увеличивает AUC верапамила примерно на 43 %. Хотя прямых клинических данных *in vivo* нет, существует сильный потенциал для верапамила существенно влиять на фармакокинетику аторвастатина, а также симвастатина или ловастатина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении аторвастатина и верапамила.

Ловастатин: возможно повышение уровня ловастатина. Увеличение AUC (~63 %) и C_{max} (~32 %) верапамила.

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 имеют меньшую вероятность взаимодействия с верапамилом.

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

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

Дабигатран: верапамил в форме таблеток с немедленным высвобождением увеличивает C_{max} (до 180 %) и AUC (до 150 %) дабигатрана. Не было замечено значимого взаимодействия при введении верапамила через 2 часа после дабигатрана этексилата (увеличение C_{max} примерно на 10 % и AUC примерно на 20 %). Повышается риск кровотечения, поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение, особенно при возникновении кровотечения и при наличии легкого или умеренного нарушения функции почек. При одновременном применении с пероральным верапамилом может потребоваться уменьшение дозы дабигатрана (см. инструкцию по применению дабигатрана касательно дозировки).

Другие пероральные антикоагулянты прямого действия (ПАПД): повышение абсорбции ПАПД, поскольку они являются субстратами P-gp. А также пониженное выведение ПАПД, метаболизирующихся CYP3A4, может привести к увеличению системной биодоступности ПАПД.

Согласно некоторым данным увеличивается риск кровотечения, особенно у пациентов с дополнительными факторами риска. Может потребоваться уменьшение дозы ПАПД при применении с пероральным верапамилом (см. инструкцию по медицинскому применению касательно дозировки ПАПД).

Ивабрадин: одновременное применение с ивабрадином противопоказано из-за дополнительного эффекта снижения частоты сердцебиения верапамилом (см. раздел «Противопоказания»).

Грейпфрутовый сок: увеличение AUC R-верапамила (~49 %) и S-верапамила (~37 %), увеличение C_{max} R-верапамила (~75 %) и S-верапамила (~51 %) без изменения периода полувыведения и почечного клиренса. Следует избегать употребления грейпфрутового сока с верапамилом.

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

Другие взаимодействия.

Противовирусные (ВИЧ) средства: через способность некоторых противовирусных средств, таких как ритонавир, подавлять метаболизм, плазменные концентрации верапамила могут расти. Назначать с осторожностью. Может возникнуть необходимость в снижении дозы верапамила.

Литий: сообщалось о повышенной нейротоксичности лития при одновременном применении верапамила гидрохлорида и лития без или с повышением уровней лития в плазме крови. Однако у пациентов, постоянно получавших одинаковую дозу лития перорально, добавление верапамила гидрохлорида приводило к снижению уровней лития в плазме крови. Пациенты, получающие оба лекарственные средства, должны находиться под тщательным наблюдением.

Нейромышечные блокаторы: клинические данные и исследования на животных показывают, что верапамила гидрохлорид может потенцировать активность нейромышечных блокаторов (курареподобных и деполяризующих). Может возникнуть необходимость в снижении дозы верапамила гидрохлорида и/или дозы нейромышечного блокатора при их одновременном применении.

Ацетилсалициловая кислота: повышение возможности кровотечения.

Этанол (алкоголь): повышение уровня этанола в плазме крови и замедление его выведения.

Поэтому действие алкоголя может быть увеличено.

Антигипертензивные средства, диуретики, вазодилататоры: усиление гипотензивного эффекта из-за возможного аддитивного действия.

Особенности применения.

Острый инфаркт миокарда.

Лекарственное средство следует применять с осторожностью пациентам с острым инфарктом миокарда, осложненным брадикардией, выраженной артериальной гипотензией или дисфункцией левого желудочка.

Сердечная блокада/АВ-блокада I степени/брадикардия/асистолия.

Верапамила гидрохлорид влияет на атриовентрикулярный и синоатриальный узлы и пролонгирует время атриовентрикулярной проводимости. Применять с осторожностью, потому, что развитие АВ-блокады II или III степени (что является противопоказанием) или однопучковой, или двухпучковой или трехпучковой блокады ножки Гиса требует отмены следующих доз верапамила гидрохлорида и назначения соответствующей терапии в случае необходимости.

Верапамила гидрохлорид влияет на атриовентрикулярный и синоатриальный узлы и очень редко может спровоцировать возникновение АВ-блокады II или III степени, брадикардию и чрезвычайно редко – асистолию. Более вероятно, что такие симптомы будут наблюдаться у пациентов с синдромом слабости синусового узла (синоатриальная узловая болезнь), который чаще встречается у пациентов пожилого возраста.

Асистолия у пациентов, не имеющих синдрома слабости синусового узла, обычно кратковременная (несколько секунд или меньше), со спонтанным возвращением к атриовентрикулярному узлу или нормальному синусовому ритму. Если это явление не мимолетное, следует немедленно начать соответствующую терапию (см. раздел «Побочные реакции»).

Действие верапамила и β-адреноблокаторов или других лекарственных средств на проводимость и на сокращения сердца может быть усилена, поэтому следует быть осторожными при их одновременном применении. Особенно это касается любого внутривенного лекарственного средства.

Антиаритмические средства, β-адреноблокаторы.

Взаимное усиление кардиоваскулярного действия (повышение степени АВ-блокады высокой степени, значительное снижение частоты сердечных сокращений, появление сердечной недостаточности, значительное снижение артериального давления). Асимптоматическая брадикардия (36 уд/мин) с блуждающим водителем ритма предсердия наблюдалась у пациентов, получавших сопутствующую терапию глазными каплями с тимололом (b-адреноблокатор) на фоне лечения верапамила гидрохлорида.

Дигоксин.

При одновременном применении верапамила с дигоксином следует уменьшить дозу дигоксина

(см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сердечная недостаточность.

Верапамил может влиять на сократимость левого желудочка. Эффект небольшой и обычно не имеет значения. Однако имеющаяся сердечная недостаточность может усиливаться или прогрессировать. Поэтому перед началом лечения верапамилом необходимо компенсировать сердечную недостаточность у пациентов с фракцией выброса более 35 % (например препаратами наперстянки) и адекватно контролировать в течение всего периода лечения.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).

См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Нарушение нервно-мышечной проводимости.

Верапамила гидрохлорид следует применять с осторожностью при наличии болезней с нарушениями нервно-мышечной проводимости (*Myastenia gravis*), синдром Ламберта-Итона, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшена).

У пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий и дополнительными путями проведения импульсов (например, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта) редко может наблюдаться усиление проводимости через аномальный путь, а желудочковая тахикардия может быть усилена.

Почечная недостаточность.

Хотя данные подтвержденных сравнительных исследований показали, что почечная недостаточность не влияет на фармакокинетику верапамила у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, было несколько сообщений, свидетельствующих о том, что пациентам с почечной недостаточностью следует применять верапамил с осторожностью и под тщательным наблюдением. Верапамил не выводится с помощью гемодиализа.

Печеночная недостаточность.

Поскольку верапамил широко метаболизируется в печени, необходимо тщательно титровать дозу верапамила для пациентов с заболеваниями печени.

Пациентам со значительным нарушением функции печени следует применять верапамил с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Важная информация о вспомогательных веществах.

Это лекарственное средство содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять это лекарственное средство.

Это лекарственное средство содержит натрий, поэтому пациентам, которые придерживаются диеты с контролируемым содержанием натрия, следует соблюдать осторожность при его применении.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Четкие и хорошо изученные данные по применению верапамила беременным женщинам отсутствуют. Исследования верапамила на животных не выявили репродуктивной токсичности. Поскольку данные, полученные в результате репродуктивных исследований на животных, не всегда можно экстраполировать на человека, лекарственное средство следует применять в период беременности только в случае крайней необходимости.

Верапамил проникает через плаценту и определяется в пуповинной крови.

Во время лечения необходимо учитывать свойство верапамила вызывать расслабление мышц матки.

Кормления грудью.

Верапамил и его метаболиты проникают в грудное молоко. Ограниченные данные касательно человека свидетельствуют, что количество верапамила, которое попадает в организм новорожденного, низкое (0,1–1 % пероральной дозы, принятой матерью), поэтому применение верапамила может быть совместимо с кормлением грудью, но риск для новорожденных нельзя исключить. Учитывая риск появления серьезных побочных реакций у новорожденных, верапамил в период кормления грудью можно применять только в случае крайней необходимости для матери.

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

Из-за антигипертензивного эффекта верапамила гидрохлорида, в зависимости от индивидуальной реакции, способность управлять транспортными средствами, работать с механизмами или работать в опасных условиях может быть нарушена из-за чувства сонливости, особенно в начале лечения, при повышении дозы, смене гипотензивного лекарственного средства, а также одновременном приеме лекарственного средства с алкоголем. Верапамил может повышать уровень алкоголя в плазме крови и замедлять его выведение, поэтому действие алкоголя может усиливаться.

Способ применения и дозы.

Дозы подбирать индивидуально для каждого пациента. Лекарственное средство следует принимать не рассасывая и не разжевывая, с достаточным количеством жидкости (например, 1 стакан воды, ни в коем случае не грейпфрутовый сок), лучше всего во время или сразу после еды.

Взрослые и подростки с массой тела более 50 кг.

Ишемическая болезнь сердца, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, трепетание/мерцание предсердий.

Рекомендуемая суточная доза составляет 120–480 мг, разделенных на 3–4 приема. Максимальная суточная доза – 480 мг.

Артериальная гипертензия.

Рекомендуемая суточная доза составляет 120–360 мг, разделенных на 3 приема.

Дети старшего дошкольного возраста до 6 лет, только при нарушениях сердечного ритма. Рекомендуемая дозировка в пределах 80–120 мг в сутки, разделенных на 2–3 приема.

Дети 6–14 лет, только при нарушениях сердечного ритма. Рекомендуемая дозировка в пределах 80–360 мг в сутки, разделенных на 2–4 приема.

Нарушения функции почек.

Доступные данные описаны в разделе «Особенности применения». Пациентам с почечной недостаточностью верапамила гидрохлорид следует применять с осторожностью и под тщательным наблюдением.

Нарушения функции печени.

У больных с нарушениями функции печени в зависимости от степени тяжести, действие верапамила гидрохлорида усиливается и продлевается из-за замедления распада лекарственного средства. Поэтому в таких случаях дозировку следует устанавливать с особенной осторожностью и начинать с малых доз (для больных с нарушенной функцией печени сначала 2–3 раза в день 40 мг, соответственно 80–120 мг в сутки (см. раздел «Особенности применения»).

При необходимости применения дозы 40 мг следует применять лекарственное средство в соответствующей дозировке.

Не принимать лекарственное средство лёжа.

Верапамила гидрохлорид нельзя назначать больным с инфарктом миокарда в течение 7 дней после события.

После длительной терапии лекарственное средство следует отменять, постепенно снижая дозу.

Длительность лечения определяется врачом индивидуально и зависит от состояния пациента и течения заболевания.

Дети.

Лекарственное средство в данной лекарственной форме можно применять детям только при нарушениях сердечного ритма (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Передозировка.

Течение симптомов при интоксикации верапамилом зависит от принятого количества, момента, в который принимаются меры по детоксикации, и сократимости миокарда (связанной

с возрастом).

Симптомы: артериальная гипотензия (иногда до значений, которые нельзя определить), шоковые симптомы, потеря сознания, АВ-блокады I и II степени (часто как явление Венкебаха с ритмом галопа или без него), тотальный АВ-блок с общей АВ-диссоциацией, ритм галопа, асистолия, брадикардия до АВ-блокады высокой степени и остановки синусового узла, гипергликемия, ступор и метаболический ацидоз. Наблюдались летальные случаи в результате передозировки.

Лечение передозировки верапамила гидрохлорида: преимущественно поддерживающее и индивидуальное. Основные мероприятия, которые применяют для устранения симптомов преднамеренной передозировки при пероральном применении верапамила гидрохлорида: устранение кардиодепрессивных эффектов, гипотензии или брадикардии путем β-адренергической стимуляции. Специфическим антидотом является кальций, например 10–20 мл 10 % раствора глюконата кальция ввести внутривенно (2,25–4,5 ммоль), при необходимости введение повторять, или ввести в виде непрерывной капельной инфузии (например, 5 ммоль/ч).

Терапевтические меры, которые следует принять, зависят от времени, в который принимали верапамил, типа и выраженности симптомов интоксикации. При интоксикациях большим количеством лекарственных средств с медленным высвобождением следует отметить, что высвобождение активного лекарственного средства и всасывание в кишечнике может занять более 48 часов.

Следует учитывать, что по всей длине желудочно-кишечного тракта могут быть комочки не полностью растворённых таблеток (в зависимости от времени, прошедшего после приема), которые функционируют как активные депо лекарственного средства.

Общие меры, которые следует принять: промывание желудка с обычными мерами предосторожности, даже более чем через 12 часов после приема внутрь, если не обнаружено никакой моторики желудочно-кишечного тракта (перистальтические звуки).

При подозрении на интоксикацию лекарственным средством с модифицированным высвобождением показаны такие меры, как индуцированная рвота, удаление содержимого желудка и тонкой кишки под эндоскопией, промывание кишечника, применение слабительных средств, очистительные клизмы. Применяются обычные интенсивные реанимационные мероприятия, такие как сердечно-легочная реанимация, дефибрилляция и/или терапия кардиостимулятором.

В случае значительной артериальной гипотензии или АВ-блокады высокой степени необходимо применять средства, повышающие артериальное давление (например дофамин, добутамин, норадреналин).

При асистолии, АВ-блокады II или III степени, синусовой брадикардии одновременно с применением обычных мероприятий следует применить β-адренергическую стимуляцию (например изопреналин, орципреналин), другие средства, направленные на повышение артериального давления, кардиостимуляцию или провести восстановление сердечной деятельности и дыхания.

Если есть признаки длительной недостаточности миокарда – применить дофамин, добутамин, при необходимости – повторные инъекции кальция.

Верапамила гидрохлорид не выводится с помощью гемодиализа.

Побочные реакции.

Нижеприведенные побочные реакции отмечали в ходе клинических исследований, при постмаркетинговом применении верапамила или в IV фазе клинических испытаний.

Для каждой системы органов побочные реакции классифицируются в зависимости от частоты сообщений: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100); редко (≥ 1/10000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10000); неизвестно (частоту нельзя установить по имеющимся данным).

Наиболее часто наблюдались такие побочные реакции: головная боль, головокружение; желудочно-кишечные расстройства: тошнота, запор и боли в животе; также брадикардия, тахикардия, ощущение сердцебиения, снижение артериального давления, гиперемия, периферический отек и утомляемость.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: редко – звон в ушах; неизвестно – вертиго.

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

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, запоры; нечасто – боль в животе; редко – рвота; неизвестно – дискомфорт в животе, кишечная непроходимость, гиперплазия десен (гингивит и кровотечение). Гиперплазия десен может очень редко возникать при применении лекарственного средства в течение длительного периода и полностью исчезает после его отмены.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: неизвестно – почечная недостаточность.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: неизвестно – гиперкалиемия.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; редко – парестезия, тремор, сонливость; неизвестно – экстрапирамидальные расстройства, паралич (тетрапарез)*, эпилептические приступы.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – брадикардия, гиперемия, приливы, снижение артериального давления, дистония; нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия; неизвестно – АВ-блокада I, II или III степени, сердечная недостаточность, остановка синусового узла, синусовая брадикардия, асистолия, брадиаритмия при фибрилляции предсердий.

Со стороны иммунной системы: неизвестно – гиперчувствительность.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: редко – гипергидроз; неизвестно – ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, макулопапулезная сыпь, алопеция, крапивница, ощущение зуда, зуд, пурпура, эритромелалгия.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: неизвестно – миалгия, артралгия, мышечная слабость.

Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез: неизвестно – эректильная дисфункция, гинекомастия, галакторея. Гинекомастия наблюдалась в очень редких случаях у

мужчин пожилого возраста при длительной терапии верапамилом и была полностью обратима во всех случаях отмены лекарственного средства.

Общие нарушения: часто – периферические отеки; нечасто – утомляемость.

Лабораторные показатели: неизвестно – повышение уровней печеночных ферментов и уровня пролактина в сыворотке крови.

*В ходе постмаркетинговых наблюдений один раз сообщалось о параличе (тетрапарез), ассоциированном с комбинированным применением верапамила и колхицина. Это может быть обусловлено проникновением колхицина через гематоэнцефалический барьер вследствие угнетения верапамилом CYP3A4 и P-gp (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 5 контурных ячейковых упаковок в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.