

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## ВЕРАПАМІЛ-ДАРНИЦЯ (VERAPAMIL-DARNITSA)

### **Склад:**

діюча речовина: verapamil;

1 таблетка містить верапамілу гідрохлориду 40 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 оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце. Похідні фенілалкіламіну. Код АТС С08D А01.

### **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  $\beta$ -адреноблокатори.
- Аритмії: пароксизмальна надшлуночкова тахікардія; тріпотіння/мерехтіння передсердь зі швидким атріовентрикулярним проведенням (за винятком синдрому Вольфа-Паркінсона-Уайта (WPW)).
- Артеріальна гіпертензія.

#### **Протипоказання.**

- Кардіогенний шок.
- Тяжкі порушення провідності: АВ-блокада II і III ступеня (крім пацієнтів, яким імплантований штучний водій ритму).
- Синдром слабкості синусового вузла (крім пацієнтів, яким імплантований штучний водій ритму).
- Відомо гіперчутливість до верапамілу або до будь-якого компонента препарату.
- 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).
- Фібриляція/тріпотіння передсердь при наявності додаткових провідних шляхів (WPW-синдром та LGL-синдром). У таких пацієнтів при застосуванні верапамілу гідрохлориду є ризик розвитку шлуночкової тахіаритмії, включаючи шлуночкову фібриляцію.
- Під час лікування верапамілом не застосовувати одночасно внутрішньовенно  $\beta$ -адреноблокатори (за винятком інтенсивної терапії).

#### **Спосіб застосування та дози.**

Дози підбираються індивідуально для кожного пацієнта. Препарат слід приймати не розсмоктуючи та не розжовуючи з 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 добова доза становить 120-480 мг, розподілені на 3-4 прийоми. Максимальна добова доза – 480 мг.

*Артеріальна гіпертензія.* Рекомендована добова доза становить 120-360 мг, розподілені на 3 прийоми.

*Діти старшого дошкільного віку до 6-ти років, тільки при порушеннях серцевого ритму:*

рекомендоване дозування у межах 80-120 мг на добу, розподілені на 2-3 разові дози.

*Діти 6-14 років, тільки при порушеннях серцевого ритму:* рекомендоване дозування у межах 80-360 мг на добу, розділених на 2-4 разові дози.

*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 хворих з обмеженою функцією печінки залежно від ступеня тяжкості дія верапамілу гідрохлориду посилюється та подовжується через уповільнення розпаду лікарського засобу. Тому у таких випадках дозування слід встановлювати з особливою обережністю та починати з малих доз (наприклад, для хворих з обмеженою функцією печінки спочатку 2-3 рази на добу 40 мг, відповідно 80-120 мг на добу).

Не приймати препарат у положенні лежачи.

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

Після тривалої терапії препарат слід відмінити, поступово знижуючи дозу.

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

### ***Побічні реакції.***

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

*З боку імунної системи:* гіперчутливість.

*Неврологічні розлади:* запаморочення, головний біль, парестезія, тремор, екстрапірамідальні розлади, параліч (тетрапарез)\*, епілептичні напади.

*Порушення обміну речовин:* гіперкаліємія.

*Психічні порушення:* сонливість.

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

*З боку серцево-судинної системи:* брадикардія, гіперемія, зниження артеріального тиску, відчуття серцебиття, тахікардія, атріовентрикулярна блокада I, II або III ступеня, серцева недостатність, зупинка синусового вузла, синусова брадикардія, асистолія.

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

*Шлунково-кишкові розлади:* нудота, запори, біль у животі, блювання, дискомфорт у животі, кишкова непрохідність, гіперплазія ясен (гінгівіт та кровотеча).

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* гіпергідроз, ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, макулопапульозний висип, алопеція, кропив'янка, відчуття свербіжжю, свербіж, пурпура.

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

*З боку нирок та сечовидільної системи:* ниркова недостатність.

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

*Загальні розлади:* периферичний набряк, втомлюваність.

*Лабораторні показники:* 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».

### ***Передозування.***

*Симптоми:* артеріальна гіпотензія, брадикардія до атріовентрикулярної блокади високого ступеня та зупинки синусового вузла, гіперглікемія, ступор та метаболічний ацидоз. Спостерігалися летальні випадки в результаті передозування.

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

У разі значної артеріальної гіпотензії або атріовентрикулярної блокади високого ступеня необхідно застосовувати засоби, що підвищують артеріальний тиск (судинозвужувальні), або кардіостимулятори, відповідно. При асистолії одночасно з застосуванням звичайних заходів слід застосувати бета-адренергічну стимуляцію (наприклад ізопроterenолу гідрохлорид), інші засоби, спрямовані на підвищення артеріального тиску, або провести відновлення серцевої діяльності та дихання. Верапамілу гідрохлорид не виводиться за допомогою гемодіалізу.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

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

Верапаміл проникає через плаценту та визначається у пуповинній крові.

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

### ***Діти.***

Препарат у даній лікарській формі застосовувати дітям тільки при порушеннях серцевого ритму.

### ***Особливості застосування.***

#### Гострий інфаркт міокарда

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

#### Серцева блокада/атріовентрикулярна блокада I ступеня/брадикардія/асистолія

Верапамілу гідрохлорид впливає на атріовентрикулярний та синоатріальний вузли та пролонгує час атріовентрикулярної провідності. Застосовувати з обережністю, через те що розвиток атріовентрикулярної блокади II або III ступеня (що є протипоказанням) або однопучкової, 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 атріовентрикулярної 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»).

#### Антиаритмічні засоби, □-адреноблокатори

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

#### Дигоксин

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

#### Серцева недостатність

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

#### Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни)

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

### Порушення нервово-м'язової провідності

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

### Ниркова недостатність

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

### Печінкова недостатність

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

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

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

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Верапамілу гідрохлорид 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 плазматичних рівнів верапамілу гідрохлориду, тому необхідно проводити моніторинг щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами.

### Потенційні взаємодії, пов'язані з ферментною системою CYP-450

**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.

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

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

**Карбамазепін:** підвищення AUC карбамазепіну (~ 46 %) у хворих з рефрактерною парціальною епілепсією; підвищення рівнів карбамазепіну, що 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.

**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 рази) колхіцину. Рекомендується зменшити дозу колхіцину (див. інструкцію для медичного застосування колхіцину).

**Кларитроміцин, еритроміцин, телітроміцин:** можливе підвищення рівнів верапамілу.

**Рифампіцин:** можливе зниження гіпотензивного ефекту. Зниження AUC 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.

**Фенобарбітал** підвищує оральний кліренс верапамілу у 5 разів.

**Буспірон:** збільшення AUC та  $C_{max}$  буспірону у 3,4 рази.

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

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

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

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

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

*Еверолімус*: збільшення AUC еверолімусу (приблизно у 3,5 рази) та  $C_{max}$  (приблизно у 2,3 рази).

Збільшення  $C_{trough}$  верапамілу (приблизно у 2,3 рази). Може бути необхідним точне визначення концентрації та дози еверолімусу.

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

*Такролімус*: можливе збільшення рівня цього препарату 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.

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

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

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

*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, зменшення біодоступності – на 60 %. Може спостерігатися зниження гіпотензивного ефекту.

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

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

#### Інші взаємодії

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

*Літій*: повідомлялося про підвищену нейротоксичність літію при одночасному застосуванні верапамілу гідрохлориду та літію 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 деполаризуючих). Може виникнути необхідність у зниженні дози верапамілу гідрохлориду та/або дози нейром'язового блокатора при одночасному їх застосуванні.

*Ацетилсаліцилова кислота*: підвищена можливість кровотечі.

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

*Антигіпертензивні засоби, діуретики, вазодилататори*: посилення гіпотензивного ефекту.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Верапаміл блокує трансмембранний потік іонів кальцію у кардіоміоцити та клітини гладких м'язів судин. Він безпосередньо зменшує потребу міокарда у кисні за рахунок впливу на енергетично затратні процеси

метаболізму у клітинах міокарда та непрямо впливає на 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 верапамілу зумовлена зменшенням опору периферичних судин без збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) як рефлекторної відповіді. Небажаних змін фізіологічних величин тиску крові не спостерігається. Верапаміл чинить виражену антиаритмічну дію, особливо при надшлуночкової аритмії. Він затримує проведення імпульсу в атріовентрикулярному вузлі, внаслідок чого, залежно від типу аритмії, відновлюється синусовий ритм та/або частота скорочень шлуночків нормалізується. Нормальний рівень ЧСС не змінюється або незначно знижується.

**Фармакокінетика.** Верапаміл швидко та майже повністю всмоктується у тонкому кишечнику. Ступінь всмоктування становить більше 90 %. Середня абсолютна біодоступність у здорових добровольців після одноразового прийому препарату становить 22 %, що пояснюється екстенсивним печінковим метаболізмом першого проходження. Біодоступність збільшується у 2 рази після багаторазового прийому. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1-2 години після прийому дози. Період напіввиведення становить 3-7 годин при одноразовому прийомі та 4,5-12 годин – при курсовому прийомі. Зв'язування з білками плазми крові становить 90 %. Верапаміл майже повністю метаболізується, внаслідок чого утворюються різні метаболіти. Серед цих метаболітів тільки норверапаміл є фармакологічно активним.

Верапаміл та його метаболіти виводяться в основному нирками, лише 3-4 % виводяться у незміненому вигляді. Близько 50 % застосованої дози виводиться протягом 24 годин, 70 % виводиться 5 днів. До 16 % препарату виводиться з фекаліями. Нещодавно одержані дані свідчать, що немає різниці у фармакокінетиці верапамілу у людей зі здоровими нирками та у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності. Період напіввиведення зростає у пацієнтів з цирозом печінки завдяки низькому кліренсу та великому об'єму розподілу.

### **Фармацевтичні характеристики.**

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

**Термін придатності.** 2 роки.

### **Умови зберігання.**

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

### **Упаковка.**

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2 контурні чарункові упаковки у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробник.**

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

### **Місцезнаходження.**

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

## **ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата**

### **ВЕРАПАМИЛ-ДАРНИЦА (VERAPAMIL-DARNITSA)**

### **Состав:**

*действующее вещество:* verapamil;

1 таблетка содержит верапамила гидрохлорида 40 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 оболочкой.

**Фармакотерапевтическая группа.** Селективные антагонисты кальция с преимущественным действием на сердце. Производные фенилалкиламина.  
Код АТС C08D A01.

### **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  $\beta$ -адреноблокаторы.
- Аритмии: пароксизмальная наджелудочковая тахикардия; трепетание/мерцание предсердий с быстрым атриовентрикулярным проведением (за исключением синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW)).
- Артериальная гипертензия.

#### **Противопоказания.**

- Кардиогенный шок.
- Тяжелые нарушения проводимости: AV-блокада II и III степени (кроме пациентов, которым имплантирован искусственный водитель ритма).
- Синдром слабости синусового узла (кроме пациентов, которым имплантирован искусственный водитель ритма).
- Известная гиперчувствительность к верапамилу или к любому компоненту препарата.
- 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).
- Фибрилляция/трепетание предсердий при наличии дополнительных проводящих путей (WPW-синдром и LGL-синдром). У таких пациентов при применении верапамила гидрохлорида есть риск развития желудочковой тахикардии, включая желудочковую фибрилляцию.
- Во время лечения верапамилом не применять одновременно внутривенно  $\beta$ -адреноблокаторы (за исключением интенсивной терапии).

#### **Способ применения и дозы.**

Дозы подбираются индивидуально для каждого пациента. Препарат следует принимать не рассасывая и не разжевывая с достаточным количеством жидкости (например, 1 стакан воды, ни в коем случае 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-ти лет, только при нарушениях сердечного ритма:*

рекомендуемая дозировка – в пределах 80-120 мг в день, разделенных на 2-3 разовых дозы.

*Дети 6-14 лет, только при нарушениях сердечного ритма:* рекомендуемая дозировка в пределах 80-360 мг в день, разделенных на 2-4 разовых дозы.

*Нарушения функции почек:* Доступные данные описаны в разделе «Особенности применения». Пациентам с почечной недостаточностью верапамила гидрохлорид следует применять с осторожностью и под пристальным присмотром.

*Нарушения функции печени.* У больных с нарушенной функцией 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 особой осторожностью и начинать с малых доз (например, для больных с нарушенной функцией печени сначала 2-3 раза в сутки 40 мг, соответственно 80-120 мг в сутки).

Не принимать препарат лёжа.

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

После длительной терапии препарат следует отменять, постепенно снижая дозу.

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

### ***Побочные реакции.***

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

*Со стороны иммунной системы:* гиперчувствительность.

*Неврологические расстройства:* головокружение, головная боль, парестезии, тремор, экстрапирамидные расстройства, паралич (тетрапарез)\*, эпилептические приступы.

*Нарушение обмена веществ:* гиперкалиемия.

*Психические нарушения:* сонливость.

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

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* брадикардия, гиперемия, снижение артериального давления, сердцебиение, тахикардия, блокада I, II или III степени, сердечная недостаточность, остановка синусового узла, синусовая брадикардия, асистолия.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* бронхоспазм, одышка.

*Желудочно-кишечные расстройства:* тошнота, запоры, боли в животе, рвота, дискомфорт в животе, кишечная непроходимость, гиперплазия десен (гингивит и кровотечение).

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

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

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* почечная недостаточность.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* эректильная дисфункция, гинекомастия, галакторея.

*Общие нарушения:* периферический отек, утомляемость.

*Лабораторные показатели:* повышение активности печеночных ферментов и уровня пролактина в сыворотке крови.

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

### ***Передозировка.***

*Симптомы:* артериальная гипотензия, брадикардия до атриовентрикулярной блокады высокой степени и остановки синусового узла, гипергликемия, ступор и метаболический ацидоз. Наблюдались летальные случаи в результате передозировки.

*Лечение передозировки верапамила гидрохлорида* должно быть главным образом поддерживающим и индивидуальным. Бета-адренергическая стимуляция и/или внутривенное введение препаратов кальция (кальция хлорид) эффективно применяются для устранения симптомов умышленной передозировки при пероральном применении верапамила гидрохлорида.

В случае значительной артериальной гипотензии или атриовентрикулярной блокады высокой степени необходимо применять средства, повышающие артериальное давление (сосудосуживающие), или

кардиостимуляторы, соответственно. При асистолии одновременно с применением обычных мер следует применить бета-адренергичную стимуляцию (например изопротеренола гидрохлорид), другие средства, направленные на повышение артериального давления, или провести восстановление сердечной деятельности и дыхания.

Верапамил гидрохлорид не выводится с помощью гемодиализа.

### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

Четкие и хорошо изучены данные применения препарата беременным женщинам отсутствуют.

Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного воздействия в отношении репродуктивной токсичности. Поскольку данные, полученные в результате репродуктивных исследований на животных, не всегда можно экстраполировать на человека, препарат следует применять во время беременности только в случае крайней необходимости.

Верапамил проникает через плаценту и определяется в пуповинной крови.

Верапамил и его метаболиты проникают в грудное молоко. Ограниченные данные по пероральному приему с участием человека свидетельствуют, что доза верапамила, которая попадает в организм новорожденного, низкая (0,1-1 % дозы, принятой матерью), поэтому применение верапамила может быть совместимым с кормлением грудью, но риск для новорожденных нельзя исключить. Учитывая риск появления серьезных побочных реакций у новорожденных, которых кормят грудью, верапамил в период кормления грудью можно применять только в случае крайней необходимости для матери.

### ***Дети.***

Препарат в данной лекарственной форме применять детям только при нарушениях сердечного ритма.

### ***Особенности применения.***

#### **Острый инфаркт миокарда**

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

#### **Сердечная блокада/блокада I степени/брадикардия/асистолия**

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

Верапамил гидрохлорид влияет на атриовентрикулярный и синоатриальный узлы и очень редко может спровоцировать возникновение атриовентрикулярной блокады II или III степени, брадикардии 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 возвратом к атриовентрикулярному узлу или нормальному синусовому ритму. Если это явление не мимолетное, следует немедленно начать соответствующую терапию (см. раздел «Побочные реакции»).

#### **Антиаритмические средства, β-адреноблокаторы**

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

#### **Дигоксин**

При одновременном применении верапамила с дигоксином следует уменьшить дозу дигоксина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### **Сердечная недостаточность**

Перед началом лечения верапамилем необходимо компенсировать сердечную недостаточность у пациентов с фракцией выброса более 35 % 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

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

### 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

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

### ***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с 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. Особенно это касается начальной фазы лечения, при повышении дозы, при изменении гипотензивного препарата, а также при одновременном приеме препарата с алкоголем. Верапамил может повышать уровень алкоголя в плазме крови и замедлять его выведение, поэтому действие алкоголя может усиливаться.

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

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

### Потенциальные взаимодействия, связанные с ферментной системой CYP-450

**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.

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

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

**Карбамазепин:** повышение AUC карбамазепина (~ 46 %) у больных с рефрактерной парциальной эпилепсией; повышение уровня карбамазепина, что 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 в активный метаболит дезипрамин.

**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).

**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.

*Фенобарбитал* повышает оральный клиренс верапамила в 5 раз.

*Буспирон*: увеличение AUC и  $C_{max}$  буспилона в 3,4 раза.

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

*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 увеличение  $C_{max}$  дигоксина (~ 44 %),  $C_{12h}$  (~ 53%),  $C_{ss}$  (~ 44 %), AUC (~ 50 %). Рекомендовано уменьшить дозу дигоксина (см. Раздел «Особенности применения»).

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

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

*Циклоспорин*: увеличение AUC, максимальная концентрация,  $C_{ss}$  циклоспорина примерно на 45 %.

*Эверолимус*: увеличение AUC эверолимуса (примерно в 3,5 раза) и максимальной концентрации (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 препарата в плазме крови. *Гиполипидемические средства (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины))*: лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатин, аторвастатин, ловастатин) для пациентов, которые принимают верапамил, следует начинать с низких возможных доз и постепенно их увеличивать. Если пациенту, который уже принимает верапамил, необходимо назначение ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, следует учесть необходимо снижение дозы статинов и подобрать дозировку в соответствии с концентрацией холестерина в плазме крови.

*Аторвастатин*: возможно повышение уровня аторвастатина. Аторвастатин увеличивает AUC верапамила примерно на 43 %.

*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 верапамиллом.

*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. *Грейпфрутовый сок*: увеличивается AUC R-верапамила (~ 49 %) и S-верапамила (~ 37 %), увеличивается максимальная концентрация R-верапамила (~ 75 %) и S-верапамила (~ 51 %) без изменения периода полувыведения и почечного клиренса.

Следует избегать употребления грейпфрутового сока с верапамиллом.

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

### Другие взаимодействия

*Противовирусные (ВИЧ) средства*: из-за способности 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 уровня лития в плазме крови. Однако у пациентов, которые постоянно получали одинаковую дозу лития перорально, добавление верапамила гидрохлорида приводило к снижению уровней лития в плазме крови. Пациенты, получающие оба лекарственных средства, должны находиться под тщательным наблюдением.

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

*Ацетилсалициловая кислота*: повышена возможность кровотечения.

*Этанол (алкоголь)*: повышение уровня этанола в плазме крови.

*Антигипертензивные средства, диуретики, вазодилататоры: усиление гипотензивного эффекта.*

### **Фармакологические свойства.**

#### *Фармакодинамика.*

Верапамил блокирует трансмембранный поток ионов кальция в кардиомиоциты и клетки гладкой мускулатуры сосудов. Он непосредственно уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет влияния на энергетически затратные процессы метаболизма в клетках миокарда и косвенно влияет на уменьшение постнагрузки. Благодаря блокированию кальциевых каналов гладких мышц коронарных артерий приток крови к миокарду усиливается, даже в постстенотических участках, и спазм коронарных артерий снимается. Антигипертензивная эффективность верапамила обусловлена уменьшением сопротивления периферических сосудов без увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) как рефлекторного ответа. Нежелательных изменений физиологических величин давления крови не наблюдается. Верапамил оказывает 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. Нормальный уровень ЧСС не изменяется или незначительно снижается.

#### *Фармакокинетика.*

Верапамил быстро и почти полностью всасывается в тонком кишечнике. Степень всасывания составляет более 90 %. Средняя абсолютная биодоступность у здоровых добровольцев после однократного приема препарата составляет 22 %, что объясняется экстенсивным печеночным метаболизмом первого прохождения. Биодоступность увеличивается в 2 раза после многократного приема.

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 часа после приема дозы. Период полувыведения составляет 3-7 часов при однократном приеме и 4,5-12 часов – при курсовом приеме. Связывание с белками плазмы крови составляет 90 %. Верапамил почти полностью метаболизируется, в результате чего образуются различные метаболиты. Среди этих метаболитов только норверапамил является фармакологически активным. Верапамил и его метаболиты выводятся в основном почками, лишь 3-4 % выводятся в неизменном виде. Около 50 % принятой дозы выводится в течение 24 часов, 70 % выводится 5 дней. До 16 % выводится с фекалиями. Недавно полученные данные свидетельствуют, что нет разницы в фармакокинетике верапамила у людей со здоровыми почками и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Период полувыведения возрастает у пациентов с циррозом печени благодаря низкому клиренсу и большому объему распределения.

### **Фармацевтические характеристики.**

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

**Срок годности.** 2 года.

### **Условия хранения.**

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

### **Упаковка**

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке, по 2 контурные ячейковые упаковки в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

### **Производитель.**

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

### **Местонахождение.**

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