

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, крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат, сепіфілм 752 білий, макрогол 4000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Верапаміл блокує трансмембранний потік іонів кальцію у клітини серця та гладеньких м'язів судин. Він безпосередньо зменшує потребу міокарда в кисні за рахунок впливу на енергетично затратні процеси метаболізму в клітинах міокарда та за рахунок 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 препарату Верапаміл-Дарниця зумовлена зменшенням опору периферичних судин без збільшення частоти серцевих скорочень в якості рефлекторної відповіді.

Небажаних змін фізіологічних показників тиску крові не спостерігається.

Препарат Верапаміл-Дарниця має 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.

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 та його метаболіти виводяться в основному нирками; лише 3-4 % виводяться у незмінному стані. 50 % введеної дози виводиться протягом 24 годин, 70 % виводиться протягом 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 збільшується у пацієнтів з цирозом печінки за рахунок низького кліренсу та великого об'єму розподілу.

Середня абсолютна біодоступність у здорових суб'єктів після однократного прийому препарату 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 β -аденоблокатори.
- 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: AV-блокада ІІІ ступеня (крім пацієнтів, яким імплантований штучний водій ритму).
- Синдром слабкості синусового вузла (крім пацієнтів, яким імплантований штучний водій ритму).
- Відома 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 β -аденоблокатори (за винятком інтенсивної терапії).

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 (стати́ни)): 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 або 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.

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 «Передозування»).

Антиаритмічні засоби, β -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/хвилину) з блукаючим водєм ритму передсердя спостерігалася у пацієнтів, які отримували супутню терапію очними краплями з тимололом (β -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 ((*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»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Чіткі та добре вивчені дані застосування верапамілу вагітним жінкам відсутні. Дослідження верапамілу 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 у період 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.

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. 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.

Спосіб застосування та дози.

Дози підбирати індивідуально для кожного пацієнта. Препарат слід приймати не розсмоктуючи та не розжовуючи з достатньою кількістю рідини (наприклад 1 склянка води, в жодному випадку не грейпфрутовий сік), краще за все під час або одразу після їди.

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 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 порушеннями функцій печінки залежно від ступеня тяжкості дія верапамілу гідрохлориду посилюється та подовжується через уповільнення розпаду лікарського засобу. Тому в таких випадках дозування слід встановлювати з особливою обережністю та 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 препарат у відповідному дозуванні.

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.

Діти.

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

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-адренергічну стимуляцію та/або внутрішньовенне введення препаратів кальцію (кальцію хлорид) ефективно застосовують 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.

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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ 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 імунної системи: невідомо – гіперчутливість.

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

Порушення обміну речовин: невідомо – гіперкаліємія.

Психічні порушення: рідко – сонливість.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Термін придатності. 2 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 його адреса місця провадження діяльності.

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

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ВЕРАПАМИЛ-ДАРНИЦА
(VERAPAMIL-DARNITSA)

Состав:

действующее вещество: verapamil;

1 таблетка содержит: верапамила гидрохлорида 80 мг;

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

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой.

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

Фармакотерапевтическая группа. Селективные антагонисты кальция с преимущественным действием на сердце. Производные фенилалкиламина. 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 за счет 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 препарата Верапамил-Дарниця обусловлена уменьшением сопротивления периферических сосудов без увеличения частоты сердечных сокращений в качестве рефлекторного ответа. Нежелательных изменений физиологических величин давления крови не наблюдается.

Препарат Верапамил-Дарниця 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 его метаболиты выводятся в основном почками; только 3-4 % выводится в неизменном

виде. 50 % введенной дозы выводится на протяжении 24 часов, 70 % выводится на протяжении 5 дней. До 16 % препарата 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 препарата составляет 22 %, что объясняется экстенсивным печеночным метаболизмом первого прохождения.

Биодоступность увеличивается в 1,5-2 раза после многократного 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 β -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 терапией верапамилом).
- Фибрилляция/трепетание предсердий при наличии дополнительных проводящих путей (WPW-синдром и LGL-синдром). В таких пациентов при использовании верапамила гидрохлорида существует риск развития желудочковой тахикардии, включая желудочковую фибрилляцию.
- Во время лечения верапамилом не применять одновременно внутривенно β -адреноблокаторы (за исключением интенсивной терапии).

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 β -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 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 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.

Глибурид: повышение C_{max} глибенкламида 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} буспирона 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 %). Рекомендуется уменьшить дозу дигоксина (см. раздел «Особенности применения»).

Дигитоксин: уменьшение клиренса дигитоксина (~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, 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 препарата 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 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.

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 %.

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

Грейпфрутовый сок: увеличивается AUC R-верапамила (~49 %) и S-верапамила (~37 %), увеличивается C_{max} 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: через способность некоторых противовирусных средств, таких как ритонавир, подавлять метаболизм, плазменные концентрации верапамила могут расти. Назначать с осторожностью или 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 внутрь, назначение верапамила гидрохлорида приводило к снижению уровня лития в плазме крови. Пациенты, получающие оба лекарственных 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 одновременном применении.

Ацетилсалициловая кислота: повышенная возможность кровотечения.

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

Антигипертензивные средства, диуретики, вазодилататоры: усиление гипотензивного эффекта.

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

Верапамила 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.

Верапамила 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), которая 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 «Передозировка»).

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/минуту) с блуждающим водителем ритма предсердий наблюдалась у пациентов, получавших сопутствующую терапию глазными каплями с тимололом (α-адреноблокатор) на фоне лечения верапамилем 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

Верапамила гидрохлорид следует применять с осторожностью при наличии болезней с нарушениями нервно-мышечной проводимости ((*Myasthenia 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»).

Применение в период беременности или кормления грудью.

Четкие и хорошо изучены данные применения верапамила беременным женщинам отсутствуют.

Исследования верапамила на животных не выявили прямого или косвенного вредного влияния относительно репродуктивной токсичности. Поскольку данные, полученные в результате репродуктивных исследований на животных, не всегда можно экстраполировать на человека, препарат следует применять в период 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 о пероральном приеме с участием человека свидетельствуют, что доза верапамила, которая попадает в организм новорожденного, является низкой (0,1-1 % 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, находящихся на грудном вскармливании, 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.

Через антигипертензивный эффект 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.

Способ применения и дозы.

Дозы подбирать 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 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.

Нарушение функции почек.

Доступные данные описано 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 функций 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 препарат в соответствующей дозировке. 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.

Дети.

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

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-адренергическую стимуляцию и/или внутривенное введение препаратов кальция (кальция хлорид) эффективно применяют 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 мероприятий следует применить бета-адренергическую стимуляцию (например изопротеренола гидрохлорид), другие средства, направленные на повышение артериального давления или провести восстановление сердечной деятельности и дыхания.

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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ 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 иммунной системы: неизвестно – гиперчувствительность.

Неврологические расстройства: часто – головокружение, головная боль; редко – парестезия, тремор; неизвестно – экстрапирамидальные расстройства, паралич (тетрапарез)*, эпилептические приступы.

Нарушения обмена веществ: неизвестно – гиперкалиемия.

Психические нарушения: редко – сонливость.

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

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

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

Желудочно-кишечные расстройства: часто – тошнота, запоры; нечасто – боль в животе; редко – рвота; неизвестно – дискомфорт в животе, кишечная непроходимость, гиперплазия десен (гингивит и кровотечение).

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

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

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

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

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».

Срок годности. 2 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 его адрес места осуществления деятельности.

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