

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ФІНОПТИН
(FINOPTIN)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: верапаміл, 5-[N-диметоксифенетил)-N-метиламіно]-2-(3,4-диметоксифеніл) -2-ізопропілвалеронітрилу гідрохлорид;

основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 40 мг: білого кольору, круглі, двоопуклі, з позначкою VL 40 на одому боці;

таблетки по 80 мг: білого кольору, круглі, двоопуклі, з позначкою VL 80 на одому боці;

склад:

1 таблетка містить верапамілу гідрохлориду 40 мг або верапамілу гідрохлориду 80 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, желатин, магнію стеарат, кремній колоїдний безводний, гіпромелоза 5-6 cPs, цукроза, титану діоксид, полісорбат 80, гліцерол 85%.

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце. Похідні фенілалкіламіну. Код АТС C08DA01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Верапаміл (верапамілу гідрохлорид) є антагоністом кальцію або блокатором повільних кальцієвих каналів, належить до антиаритмічних препаратів IV класу за класифікацією. Фармакологічна дія верапамілу ґрунтується в основному на регуляції надходження іонів кальцію через клітинні мембрани стінок кровоносних судин і клітин міокарда.

Верапамілу гідрохлорид є дериватом фенілалкіламіну. Таблетки верапамілу містять рацемізовану суміш L- і D-форм; як блокатор кальцієвих каналів, L-ізомер є у 10-18 разів сильнішим за D-ізомер.

Основним фізіологічним ефектом верапамілу є пригнічення надходження іонів кальцію через клітинні мембрани клітин міокарда та гладком'язових клітин стінок кровоносних судин, без зниження концентрації кальцію в сироватці крові. При вазоспастичній стенокардії розслаблення коронарних артерій і пригнічення розвитку коронарного спазму поліпшує міокардіальну перфузію і доставку кисню до серця. Розширення периферичних артерій знижує загальний периферичний опір, системний артеріальний тиск та опір викиду лівого шлуночка (післянавантаження), що в цілому знижує напруження міокардіальних стінок і знижує кисневі потреби міокарда. Шляхом зниження внутрішньоклітинної концентрації кальцію в клітинах міокарда верапаміл знижує скоротливість міокарда (негативний інотропний ефект), а також розширює коронарні і периферичні артерії.

Верапаміл подовжує рефрактерний період, який уповільнює атріовентрикулярну провідність. Антеградний рефрактерний період додаткових шляхів проведення може зменшуватись. Верапаміл може подовжувати інтервал PQ на електрокардіограмі, що, в основному, корелює з концентрацією верапамілу в плазмі (особливо на початку лікування). Верапаміл практично не впливає на тривалість інтервалів QRS або QT.

Фармакокінетика. Після прийому разової дози таблетованої форми близько 90% верапамілу гідрохлориду швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Як результат екстенсивного метаболізму (за допомогою CYP3A4-ферменту) при першому проходженні через печінку, проте системна біодоступність низька - 10-20% від разової дози. При тривалому застосуванні відносна біодоступність підвищується до 20-35%. Дисфункція печінки може помітно підвищувати біодоступність верапамілу при пероральному прийомі. Пік концентрації в плазмі крові в основному реєструється через 1-2 години (таблетки верапамілу 80 мг). Міжіндивідуальні концентрації в плазмі крові значно варіюють.

Верапаміл широко розподіляється в різних частинах організму; середній об'єм розподілу становить 4-7 л/кг. Верапаміл надходить у спинномозкову рідину і грудне молоко, а також проникає крізь плаценту.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

У людей 90% верапамілу зв'язується з білками плазми.

Верапаміл активно метаболізується печінкою (за допомогою СYP3A4-ферменту), в основному через N-деалкілювання та O-деметилування. Основним метаболітом є норверапаміл, рівень концентрації в плазмі якого перевищує концентрацію верапамілу. Після прийому препарату протягом 5 днів 70% верапамілу виділяється із сечею та 16% з фекаліями. Менше 4% екскретується у незміненому вигляді. Період напіввиведення коливається від 2 до 8 годин після перорального прийому разової дози. Після повторного прийому період напіввиведення подовжується до 4,5-12 годин.

Термін дії таблеток верапамілу в середньому становить 8-10 годин.

Біодоступність верапамілу у жінок є вищою ніж у чоловіків.

При захворюваннях печінки відбувається збільшення біодоступності перорального верапамілу, об'єму розподілу та періоду напіввиведення, зниження рівня печінкових трансаміназ і кліренсу.

У пацієнтів із захворюваннями нирок зміни кінетики, в основному, відсутні. Гемодіаліз, гемофільтрація і перитонеальний діаліз не впливають на елімінацію верапамілу, тому немає необхідності збільшувати дозу верапамілу у день процедури.

Показання для застосування.

Профілактика нападів стенокардії (напруження, нестабільної, вазоспастичної – стенокардії Принцметала, варіантної стенокардії). Профілактика і терапія суправентрикулярних тахікардій, що включають мерехтіння і фібриляцію передсердь. Артеріальна гіпертензія. Вторинна профілактика стенокардії після перенесеного гострого інфаркту міокарда.

Спосіб застосування та дози.

Стенокардія або артеріальна гіпертензія: Початкова доза для дорослих дорівнює 40-80 мг 3 або 4 рази на день. Дозу можна збільшувати щонеділі (при нестабільній стенокардії – щоденно) до досягнення бажаного клінічного ефекту. Звичайно денна підтримуюча доза для дорослих коливається між 240 мг і 480 мг за 3-4 прийоми (стенокардія) або за 2-3 прийоми (артеріальна гіпертензія).

Аритмії: При профілактичному лікуванні рекурентної пароксизмальної надшлуночкової тахікардії початкова доза для дорослих і підлітків становить 240-480 мг на день за 3-4 прийоми. Для контролю частоти скорочень шлуночків при хронічному тріпотінні або мерехтінні передсердя звичайно денна доза для дорослих дорівнює 240-320 мг за 3-4 прийоми. Максимальна антиаритмічна дія звичайно спостерігається в межах 48 годин від початку терапії в наведених дозуваннях.

Вторинна профілактика інфаркту міокарда: Лікування повинно починатися якомога раніше, через 7-14 днів після інфаркту. Звичайна доза для дорослих дорівнює 120 мг 3 рази на день.

При тривалому застосуванні верапамілу його біодоступність, як правило, збільшується. Отже, може знадобитися корекція дозування після 2-3 тижнів терапії верапамілом.

Діти: Звичайна денна доза для дітей до 1 року становить 2-8 мг/кг маси тіла, що дається в 2 або 3 прийоми. Для дітей від 1 до 14 років звичайна денна доза становить 3-6 мг/кг маси тіла в 2 або 3 прийоми.

Люди похилого віку: Люди похилого віку можуть бути більш чутливими до дії верапамілу при прийомі звичайної дорослої дози. Отже, може стати необхідним зменшення дози. Цей феномен частіше виявляється у жінок, ніж у чоловіків.

Ниркова недостатність: Корекція дози в основному не є необхідною при нирковій недостатності.

Печінкова недостатність: При печінковій недостатності доза повинна бути зменшена; при вираженій недостатності - до 1/5 від звичайної дорослої дози.

Побічна дія.

Більшість побічних ефектів верапамілу відбуваються внаслідок його вазодилатуючого і негативного хронотропного ефекту. Можливі запори приблизно у 10-35% пацієнтів, які приймали таблетки. Інші (пов'язані з вазодилатацією) побічні реакції включають головний біль, еритему, запаморочення, набряклість гомілок; гіперплазія ясен може спостерігатися при тривалому застосуванні. Більш тяжкі реакції, що часто вимагають зниження терапевтичної дози або припинення терапії, включають брадикардію, гіпотензію, хронічну серцеву недостатність, атріовентрикулярну блокаду і навіть асистолію. Ці побічні реакції в більшості випадків спостерігаються у пацієнтів з лівошлуночковою недостатністю, порушеннями атріовентрикулярної провідності або при одночасному прийомі бета-

блокаторів.

Кров і лімфатична система	Дуже рідкі, що включають одиничні повідомлення (<1/10 000)	Синці
Ендокринна система	Дуже рідкі, що включають одиничні повідомлення (<1/10 000)	Гінекомастії, гіперпролактинемія, галакторея
Психічні розлади	Рідкі (<1/1 000, <1/100)	Сплутаність свідомості, депресія, розлади чутливості, порушення сну
Нервова система	Часто або менш часто (<1/100)	Запаморочення, сонливість, стомлюваність, головний біль
	Дуже рідкі, що включають одиничні повідомлення (<1/10 000)	Тремор, паркінсонізм
	Рідкі (<1/1 000, <1/100)	Парестезії, еритромелалгії, розлади зору
Слухові порушення	Рідкі (<1/1 000, <1/100)	Дзвін у вухах
Серце	Часто або менш часто (<1/100)	Брадикардія, серцева недостатність
	Рідкі (<1/1 000, <1/100)	Атріовентрикулярна блокада I-III ступеня, біль у грудях, підсилене серцебиття, тахікардія
	Дуже рідкі, що включають одиничні повідомлення (<1/10 000)	Асистолія, синкопальні стани
Судинна система	Часто або менш часто (<1/100)	Гіпотензія, набряки гомілок
	Рідкі (<1/1 000, <1/100)	Гіперемія, переміжна кульгавість
	Дуже рідкі, що включають одиничні повідомлення (<1/10 000)	Пурпура (васкуліти)
Гастроінтестинальні порушення	Часто або менш часто (<1/100)	Запори, диспепсія, нудота
	Рідкі (<1/1 000, <1/100)	Сухість у роті, діарея, абдомінальний біль, блювання
	Дуже рідкі, що включають одиничні повідомлення (<1/10 000)	Гіперплазія ясен, ілеїти
Гепатобіліарні порушення	Рідкі (<1/1 000, <1/100)	Підвищення рівня печінкових трансаміназ
Шкіра	Рідкі (<1/100)	Висипання, кропив'янка, алопеція
	Дуже рідкі, що включають одиничні повідомлення (<1/10 000)	Схильність до кровоточивості і утворення гематом, мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона
Сполучна тканина і кістково-м'язові порушення	Рідкі (<1/1 000, <1/100)	Судоми м'язів
	Дуже рідкі, що включають одиничні повідомлення (<1/10 000)	Міалгія, артралгія

Нирки і урологічні порушення	Рідкі (<1/1 000, <1/100)	Поліцистурія
Репродуктивна система і молочні залози	Рідкі (<1/1 000, <1/100)	Імпотенція, менструальні кровотечі, болючість молочних залоз
Інші	Рідкі (<1/100)	Відчуття втомленості, головний біль
	Дуже рідкі, що включають одиничні повідомлення (<1/10 000)	Ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, ларингоспазм

Протипоказання.

Гіперчутливість до верапамілу гідрохлориду або будь-яких інших допоміжних речовин препарату. Виражена лівошлуночкова недостатність (тиск заклинювання легеневої артерії >20 мм рт.ст. або фракція викиду лівого шлуночка <20-30%). Виражена гіпотензія (систоличний тиск <90 мм рт.ст.). Кардіогенний шок. Некомпенсована серцева недостатність. Ускладнений гострий інфаркт міокарда. Атріовентрикулярна блокада II або III ступеня (без функціонуючого водія ритму). Синдром слабкості синусного вузла (якщо у пацієнта відсутній функціонуючий штучний водій ритму). Тріпотіння або мерехтіння передсердя в поєднанні з додатковим провідним трактом (наприклад, синдром Вольфа–Паркінсона–Уайта або синдром Лауна–Ганонга–Льовіне). Інтотоксикація похідними дигіталісу.

Передозування.

Передозування верапамілу є небезпечним і навіть може стати небезпечним для життя. Клінічний ефект в основному спостерігається через 30-60 хвилин після перорального прийому дози, що у 5-10 разів перевищує терапевтичну. Дія передозування препарату на центральну нервову систему призводить до нестійкості, сплутаності свідомості, судом; циркуляторного колапсу, коми. Можуть виникати нудота, блювання, метаболічний ацидоз і вторинна гіперглікемія. Найтипівішими серцево-судинними ознаками є гіпотензія, брадикардія, атріовентрикулярна блокада, вузловий зникаючий ритм, можлива асистолія.

Превентивні заходи і абсорбція: При передозуванні може застосовуватися активоване вугілля. Вміст шлунка необхідно евакуювати шляхом промивання. У разі прийому великої кількості таблеток верапамілу треба провести промивання кишечника (лаваж).

Специфічні заходи: Лікування циркуляторних порушень – симптоматичне і підтримуюче; може використовуватися внутрішньовенне введення 10-20 мл 10% кальцію глюконату (2,25-4,5 ммоль) на рівні 5 ммоль/год. За наявності атріовентрикулярної блокади II-III ступеня, брадикардії або асистолії показано введення атропіну, ізопреналіну або орципреноліну, також рекомендується моніторування серцевої функції. У разі розвитку гіпотензії можливо введення допаміну, добутаміну або норадреналіну. За наявності симптомів серцевої недостатності рекомендується продовження введення допаміну, добутаміну та/або кальцію глюконату.

Особливості застосування. Верапаміл може спричинити асимптоматичну атріовентрикулярну блокаду I ступеня та транзиторну брадикардію, які іноді супроводжуються зникаючий вузловим ритмом. Хворі на гіпертрофічну кардіоміопатію схильні до високого ризику несприятливих кардіальних ефектів.

Ризик побічних кардіальних ефектів підвищується у пацієнтів, які одночасно приймають бета-блокатори.

У разі серцевої недостатності або порушень провідності під час лікування верапамілом дозу препарату треба зменшити або його застосування припинити, за необхідності розпочати відповідну терапію. Особлива увага повинна надаватися застосуванню верапамілу при лікуванні новонароджених і дітей першого року життя у зв'язку з тим, що вони можуть бути більш чутливими до індукованих верапамілом порушень ритму серця.

У людей похилого віку сповільнена елімінація верапамілу і подовжений період напіввиведення.

Доза верапамілу повинна зменшуватися для пацієнтів із захворюваннями печінки. Під час лікування верапамілом з певними інтервалами повинна контролюватися функція печінки.

Пацієнти з нирковою недостатністю повинні ретельно спостерігатися, незважаючи на те, що в основному зміна дози для них не є необхідною. Терапія верапамілом продовжується під час діалізу.

Може стати необхідним зменшення дози верапамілу для пацієнтів з пониженою нейром'язовою провідністю (наприклад з *Myasthenia gravis*, із синдромом Ламберта–Ітона, з м'язовою дистрофією Дюшена, при застосуванні міорелаксантів під час наркозу).

Блокатори кальцієвих каналів можуть знижувати фертильність у чоловіків, що повинно братися до уваги, якщо у чоловіка, який приймає блокатори кальцієвих каналів, діагностується нез'ясовна іншими причинами безплідність. Ця дія повністю оборотна після відміни препарату.

В окремих пацієнтів при вживанні алкоголю (етанолу) під час лікування верапамілом може знижуватися виведення алкоголю з організму.

Пацієнти, які отримують терапію верапамілом, повинні утримуватися від вживання грейпфрутового соку.

Верапаміл проникає крізь плаценту і може бути знайдений в крові пупкової вени після пологів. Верапаміл застосовують для профілактики передчасних пологів, проте не повідомлялося ні про пролонгування пологів, ні про підвищення потреби в акушерських втручаннях. Проте відсутні порівняльні дослідження щодо безпеки застосування верапамілу під час вагітності і пологів, тому верапаміл повинен застосовуватися тільки в окремих випадках, коли очікувані переваги терапії перевищуватимуть потенційну небезпеку для плода; з особливою обережністю – в I триместрі вагітності.

Верапаміл екскретується з грудним молоком, концентрація може досягати 60% по відношенню до вмісту в плазмі крові матері. Експозиція дитини – менше 0,01 % від материнської дози, і ймовірність розвитку побічних ефектів є малоюмовірною. Повідомлялося про випадки реакцій підвищеної чутливості, спричинених верапамілом у грудному молоці.

Вплив на здатність керувати транспортними засобами та механізмами. Залежно від індивідуальної чутливості верапаміл може погіршувати здатність керувати автотранспортом і працювати з точними механізмами, особливо на початку лікування. Під час терапії верапамілом концентрація алкоголю в крові може бути підвищеною, ніж звичайно, а вплив алкогольної інтоксикації – тривалішим.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Верапаміл сприяє розвитку деяких типів фармакодинамічних і фармакокінетичних взаємодій. Верапаміл метаболізується за допомогою СYP3A4-ферменту, який він також інгібує. Верапаміл є також інгібітором Р-глікопротеїну. Верапаміл фармакодинамічно взаємодіє з антиаритмічними препаратами, такими як аміодарон, дизопірамід, дофетилід, квинідин, бета-блокатори (див. нижче); з антигіпертензивними препаратами, такими як клонідин і празозин; одночасне застосування може підвищувати ризик серцевої недостатності, порушення AV-провідності та вираженої гіпотензії. Верапаміл інгібує метаболізм дофетиліду і квенідину, а також може інгібувати метаболізм аміодарону і дизопірамід. При одночасному застосуванні з дифетилідом спостерігалось збільшення інтервалу QT. При застосуванні верапамілу з хінідином можуть розвиватися гіпотензія і набряк легенів у хворих на гіпертрофічну обструктивну кардіоміопатію. Верапаміл знижує кліренс атенололу у пацієнтів, схильних до брадикардії. Рівні метопрололу і верапамілу збільшуються при одночасному застосуванні. Меншою мірою верапаміл інгібує метаболізм пропранололу. Пацієнтам, які застосовують очні краплі тимололу, показано додаткове обстеження. Пацієнтам, які приймають верапаміл, протипоказано призначення внутрішньовенних бета-блокаторів. Дія верапамілу на інші блокатори іонів кальцію не досліджувалась. Верапаміл фармакокінетично впливає на препарати, метаболізм яких відбувається за допомогою СYP3A4-ферменту (такі як дилтіазем, амлодипін, фелодипін, нілвадипін, німодипін, ніфедипін, нізолдипін, нітрендипін та інші представники антагоністів кальцію). Верапаміл може збільшувати концентрацію в плазмі дигоксину (на 70%), отже, при одночасному застосуванні дозу дигоксину треба зменшити вдвічі. Також при сумісному прийомі збільшується біодоступність дигітоксину (на 25-35%) та інтервал QT.

Солі кальцію пригнічують фармакодинамічні ефекти верапамілу.

Верапаміл може токсично впливати при одночасному застосуванні з цефтріаксоном і кліндаміцином. Кларитроміцин та еритроміцин також можуть підвищувати токсичність верапамілу, інгібуючи його метаболізм. Рифампіцин впливає на метаболізм перорального верапамілу.

Верапаміл інгібує метаболізм карбамазепіну, також відмічався нейротоксичний ефект при їх сумісному застосуванні. Фенобарбітал і фенітоїн підвищують метаболізм верапамілу. Також при сумісному прийманні спостерігалось підвищення токсичності фенітоїну. Верапаміл і фенітоїн можуть спричинювати гіперплазію ясен. Вплив верапамілу на концентрацію в плазмі літію варіює, проте одночасне застосування може підвищувати нейротоксичність препаратів літію.

Верапаміл збільшує (на 15 %) біодоступність імізину. Фармакодинамічні взаємодії верапамілу з флуоксетином (СУР3А4-інгібітор) та іншими антидепресантами (СУР3А4-субстратами, нефазодоном, сертіндолом, сертраліном і венлафаксином) не досліджувалися, проте пацієнти повинні обстежуватись щодо можливого розвитку найрізноманітніших побічних реакцій.

Кетоконазол інгібує метаболізм верапамілу і збільшує його біодоступність. Дія флуконазолу та ітраконазолу на метаболізм верапамілу не досліджувалися, проте вона не виключається.

Верапаміл збільшує системну експозицію деяких протипухлинних препаратів, що включають адріаміцин (доксорубіцин), паклітаксел, тамоксифен, і, можливо також циклофосфамід і тореміфен. Верапаміл також збільшує системну експозицію циклоспорину. Верапаміл з циклоспорином можуть спричинювати гіперплазію ясен.

Застосування верапамілу може підсилювати антитромботичний ефект ацетилсаліцилової кислоти, тоді як ацетилсаліцилова кислота може зменшувати гіпотензивний ефект верапамілу.

Верапаміл збільшує біодоступність мідазоламу, тріазоламу і буспірону та суттєво потенціює їх ефект. Подібна взаємодія, ймовірно, спостерігатиметься з альпразолом і золпідемом.

Циметидин інгібує елімінацію верапамілу.

Дослідження впливу верапамілу на метаболізм глюкокортикоїдів, метаболізм яких пов'язаний з ферментом СУР3А4, не проводилось, проте можливість метаболічної взаємодії не виключена.

Вплив верапамілу на ВІЛ-інгібітори протеази та інгібітори зворотної транскриптази нунуклеозиду не досліджувався, проте можливість фармакокінетичної взаємодії не виключена.

Негативний інотропний і гіпотензивний ефект може потенціюватися при застосуванні інгаляційних анестетиків (таких як галотан, потентіат). Одночасне внутрішньовенне застосування дантролену і верапамілу може призводити до гіперкаліємії та серйозного пригнічення циркуляції.

Верапаміл інгібує метаболізм НМG-СоА-інгібіторів редуктази ("статинів"). При сумісному застосуванні біодоступність симвастатину збільшується в 6,2 рази та пікова концентрація в плазмі крові – в 3,4 рази. Подібна взаємодія може спостерігатися при сумісному прийомі з атростастином і ловастатином та мало ймовірно – з флувастатином, росувастатином і правастатином.

Сумісне застосування цисаприду з верапамілом збільшує інтервал QT.

Верапаміл зменшує кліренс і збільшує період напіввиведення теофіліну на 20-30 %.

Селденафіл повинен призначатися з обережністю при терапії верапамілом, який може сприяти розвитку аритмій і гіпотензії. Сульфінпіразон підсилює елімінацію і антитромбоцитарну дію верапамілу. Інфузія натрію дантролену при терапії верапамілом може спричинювати гіпотензію і шлуночкову тахікардію.

Паралельне застосування етилового спирту і верапамілу взаємно потенціює ефект один одного. Верапаміл також інгібує елімінацію етилового спирту.

Сік грейпфрута на 1/3 збільшує біодоступність верапамілу.

Умови та термін зберігання. Зберігати при кімнатній температурі (15–25 °С) в недоступному для дітей місці. Термін придатності – 5 років.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. 30 або 100 таблеток у флаконі, в картонній коробці.

Виробник. Оріон Корпорейшн / Orion Corporation.

Адреса. Оріоніентіе 1, 02200 Еспоо, Фінляндія / Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.