

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ВЕРАПАМІЛУ ГІДРОХЛОРИД
(VERAPAMIL HYDROCHLORIDE)

Склад:

діюча речовина: верапамілу гідрохлорид;

1 таблетка містить 80 мг верапамілу гідрохлориду в перерахунку на 100% суху речовину;

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

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце. Код АТС С08DA01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Артеріальна гіпертензія.

Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія.

Варіантна стенокардія (стенокардія Принцметала).

Надшлуночкові аритмії (мерехтіння передсердь або тріпотіння передсердь(за винятком синдрому WPW), суправентрикулярна екстрасистолія); пароксизмальна надшлуночкова тахікардія.

Протипоказання.

Гіперчутливість до верапамілу або до інших компонентів препарату.

Кардіогенний шок.

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

Тяжкі порушення провідності: синоатріальна та атріовентрикулярна (AV) блокада II – III ступеня (за винятком пацієнтів зі штучним водієм ритму).

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

Маніфестна серцева недостатність.

Мерехтіння передсердь або тріпотіння передсердь (на фоні синдромів WPW та LGL).

Одночасне застосування блокаторів бета-адренорецепторів для внутрішньовенного введення (за винятком інтенсивної терапії).

Період вагітності та годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Дози підбирають індивідуально для кожного пацієнта.

Таблетки ковтають цілими, не розжовуючи, їх не можна подрібнювати, ділити на частини. Таблетки запивають водою.

При ішемічній хворобі серця рекомендована доза становить 160-480 мг (2-6 таблеток) на добу, розподілена на 3-4 прийоми.

При стенокардії та аритмії звичайна доза препарату становить 80 мг (1 таблетка) 3-4 рази на добу (240-320 мг).

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

При артеріальній гіпертензії початкова доза становить 80 мг (1 таблетка) 3 рази на добу (240 мг).

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Стойкий антигіпертензивний ефект розвивається протягом тижня від початку терапії.

При необхідності початкову дозу поступово підвищують залежно від стану пацієнта та клінічної відповіді, яка оцінюється під час застосування препарату.

Максимальна добова доза препарату – 480 мг (6 таблеток) .

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

Дітям препарат у цій лікарській формі не призначають.

Побічні реакції.

Застосування верапамілу може асоціюватися з небажаними явищами, які класифіковані за системами органів і частотою виникнення: дуже часто: > 10 %, часто: > 1 % < 10 %, нечасто: > 0,1 % < 1 %, поодинокі: > 0,01 % < 0,1 %, рідкісні: < 0,01 %.

З боку серцево-судинної системи: часто – стенокардія, артеріальна гіпотензія, синоатріальна та атріовентрикулярна блокади (AV-блокада I, II або III ступеня), брадикардія, брадиаритмія з фібриляцією передсердь, зупинка синусового вузла, асистолія. Нечасто – ризик загострення/розвитку серцевої недостатності, ортостатичні реакції. В рідкісних випадках – тахікардія. Також спостерігалися біль за грудниною, інфаркт міокарда, відчуття серцебиття, периферичні набряки щиколоток, синкопе, припливи.

З боку травного тракту: дуже часто – шлунково-кишкові розлади, такі як нудота, (нечасто – блювання), метеоризм, атонія кишечника, запор. Повідомлялось про сухість у роті, гіперплазію ясен (гінгівіт і кровотеча), дискомфорт у животі, кишкову непрохідність, біль.

З боку нервової системи: порушення мозкового кровообігу, сплутаність свідомості, порушення рівноваги, стомлюваність, безсоння, нервозність, м'язові судоми, психози, нейропатія, екстрапірамідний синдром, сонливість, головний біль, сенсорні розлади, такі як шум у вухах, часто – парестезії, тремор, запаморочення.

Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто – дзенькіт у вухах.

З боку сечостатевої системи: нечасто – еректильна дисфункція, в тому числі імпотенція, часті сечовипускання, порушення менструального циклу. В поодиноких випадках у пацієнтів літнього віку при довготривалій терапії розвивалась гінекомастія, яка повністю минала після відміни препарату, у рідкісних випадках – галакторея.

З боку скелетно-м'язової системи: у поодиноких випадках – м'язова слабкість, міалгія, артралгія.

Шкіра та підшкірні тканини: часто – висипання на шкірі (в тому числі кропив'янка), свербіж, алопеція, гіперкератоз, порушення пігментації, еритромелалгія, мультиформна еритема, макулопапульозний висип, у рідкісних випадках – синдром Стівенса-Джонсона, синці, набряк Квінке, фотодерматити. У поодиноких випадках – пурпура.

З боку гепатобілярної системи: може спостерігатись підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази та білірубіну. Можливі ушкодження печінки з клінічними проявами (погане самопочуття, підвищення температури тіла та/або біль у правому підребер'ї). У зв'язку з цим доцільно періодично контролювати функцію печінки у пацієнтів, які приймають Верапамілу гідрохлорид. У деяких випадках ці зміни самостійно зникають при продовженні терапії.

Розлади з боку імунної системи: у поодиноких випадках повідомлялось про гіперчутливість. У рідкісних випадках повідомлялося про алергічний гепатит, бронхоспазм.

Інші прояви: нечіткість зору, підвищення рівня пролактину в плазмі крові. Нечасто спостерігалось зниження толерантності до глюкози. Повідомлялось з постмаркетингових досліджень про параліч (тетрапарез), асоційований з комбінованим застосуванням верапамілу та колхіцину. Це може бути обумовлене проникненням колхіцину через гематоенцефалічний бар'єр внаслідок пригнічення верапамілом CYP3A4 та P-qp. Комбіноване застосування колхіцину та верапамілу не рекомендоване.

Передозування.

Симптоми, що спостерігаються при передозуванні верапамілу, залежать від кількості прийнятого препарату, часу, коли були вжиті детоксикаційні заходи, та віку пацієнта.

Основними симптомами передозування верапамілу є:

зниження артеріального тиску (в деяких випадках до рівнів, які неможливо визначити); симптоми шоку, втрата свідомості; АВ-блокада I і II ступеня, часто у вигляді періодів Венкебаха; повна АВ-блокада, АВ-дисоціація, синусова брадикардія, блокада синусового вузла, зупинка серця або асистолія, запаморочення аж до коматозного стану, ступор, гіперглікемія, гіпокаліємія, метаболічний ацидоз, гіпоксія, кардіогенний шок з набряком легенів, порушення функції нирок та судоми.

Лікування: терапевтичні заходи, спрямовані на видалення речовини з організму, та відновлення стабільності серцево-судинної системи.

Загальні заходи: промивання шлунка рекомендується навіть у разі, якщо минуло більше 12 годин з моменту прийому препарату і моторика шлунково-кишкового тракту не визначається (відсутність кишкових шумів). Загальні реанімаційні заходи включають непрямий масаж серця, штучне дихання, дефібриляцію, кардіостимуляцію.

Гемодіаліз не показаний. Гемофільтрація та, можливо, плазмаферез можуть бути ефективними (антагоністи кальцію добре зв'язуються з білками плазми).

Особливі заходи: усунення кардіодепресивних впливів, артеріальної гіпотензії і брадикардії. Специфічним антидотом є кальцій: внутрішньовенно вводять 10-20 мл 10% розчину глюконату кальцію (2,25-4,5 ммоль). За необхідності можна повторити введення або провести додаткову уповільнену краплинну інфузію (5 ммоль/год).

Додаткові заходи: при АВ-блокаді II і III ступеня, синусовій брадикардії, зупинці серця застосовують атропін, ізопроterenол, орципреналін або кардіостимуляцію.

У випадку артеріальної гіпотензії внаслідок кардіогенного шоку та артеріальної вазодилатації застосовують допамін (до 25 мкг/кг за хв.), добутамін (до 15 мкг/кг за хв.) або норадреналін. Концентрації кальцію у сироватці повинні відповідати верхній межі норми або бути трохи вищими норми. У зв'язку з вазодилатацією на ранніх етапах здійснюється замісне введення рідини (розчин Рінгера або 0,9 % розчин натрію хлориду).

Застосування в період вагітності та годування груддю.

Доказів тератогенної дії верапамілу немає, однак його застосування під час вагітності слід уникати, оскільки препарат проникає крізь плаценту та виявляється у пупковій вені під час пологів. Невідомо, чи впливає верапаміл відразу або має віддалену побічну дію на плід, а також чи впливає він на тривалість пологів.

Верапаміл проникає у грудне молоко. Через можливість негативного впливу на дитину під час прийому Верапамілу гідрохлориду годування груддю слід припинити.

Діти.

Дітям препарат у цій лікарській формі не призначають.

Особливості застосування.

Слід бути особливо обережними, призначаючи препарат пацієнтам із серцевою недостатністю.

Верапаміл може спричинити безсимптомну атріовентрикулярну блокаду першого ступеня або минуцу брадикардію. При розвитку атріовентрикулярної блокади слід знизити дозу Верапамілу гідрохлориду або припинити прийом препарату.

З обережністю призначають Верапамілу гідрохлорид пацієнтам з гіпертрофічною кардіоміопатією, в тому числі ускладненою обструкцією лівого шлуночка, високим тиском заклинювання у легневих капілярах, порушенням функції синусно-передсердного вузла.

При призначенні Верапамілу гідрохлориду особливу увагу приділяють пацієнтам з фібриляцією/тріпотінням передсердь та супутнім синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта (ризик виникнення шлуночкової тахікардії).

Також особливої уваги потребує призначення Верапамілу гідрохлориду при захворюваннях з порушеннями нервово-м'язової трансмісії (міастенія (Myasthenia gravis), синдром Ламберта-Ітона).

У пацієнтів з м'язовою дистрофією Дюшена верапаміл знижує нейром'язову провідність та збільшує

тривалість періоду відновлення після нейром'язової блокади, що спричинена векуронієм. Для таких пацієнтів потрібне зниження дози препарату.

З обережністю слід призначати Верапамілу гідрохлорид пацієнтам з порушенням функції печінки, у цьому випадку рекомендується знизити дозу до 30% від звичайної добової. Слід контролювати тривалість PQ-інтервалу на ЕКГ, а також інші ознаки можливого передозування Верапамілу гідрохлориду у пацієнтів (регулярний контроль АТ, ЧСС та ін).

З обережністю слід призначати Верапамілу гідрохлорид пацієнтам з нирковою недостатністю, ретельно контролювати тривалість PQ-інтервалу, а також інші ознаки можливого передозування Верапамілу гідрохлориду.

При призначенні Верапамілу гідрохлориду слід враховувати, що особи літнього віку можуть мати підвищену чутливість до дії препарату, навіть за умов звичайного дозування.

З обережністю призначають препарат при оперативних втручаннях у зв'язку з потенціюванням пригнічуючого впливу загальних анестетиків на міокард і міорелаксантів на скелетні м'язи.

При застосуванні верапамілу та визначенні його дози особливу увагу слід приділяти пацієнтам з тяжким ступенем печінкової недостатності.

Верапаміл є субстратом та інгібітором цитохрому P450 3 A4. При одночасному прийомі статинів (таких як симвастатин, аторвастатин, ловастатин), які метаболізуються через цитохром P450 3 A4, верапаміл може підвищувати їх рівень в крові і тим самим підвищувати ризик токсичного ураження м'язів. Дозування вказаних статинів має бути відповідно відкоригованим.

При одночасному прийомі грейпфрутового соку підвищується біодоступність верапамілу на 30%.

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

Залежно від індивідуальної реакції здатність до керування транспортними засобами або роботи з механізмами може бути порушена. Особливо це стосується початкової фази лікування, при зміні гіпотензивного препарату, а також при одночасному прийомі препарату з алкоголем.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування Верапамілу гідрохлориду з *бета-адреноблокаторами* збільшує взаємну пригнічувальну дію на автоматизм синоатріального вузла, АВ-провідність і скоротність міокарда, внаслідок цього підвищується ризик розвитку вираженої артеріальної гіпотензії, АВ- та SA-блокад, брадикардії, серцевої недостатності, особливо при застосуванні високих доз бета-адреноблокаторів або при їх внутрішньовенному введенні.

Особливу групу ризику становлять пацієнти з ознаками хронічної серцевої недостатності, вираженої кардіоміопатії або ті, які недавно перенесли інфаркт міокарда. Комбінована терапія Верапамілу гідрохлоридом з бета-адреноблокаторами повинна проводитись тільки за чіткими показаннями та під суворим контролем лікаря.

Верапамілу гідрохлорид потенціює дію інших *антигіпертензивних препаратів* (наприклад, *вазодилаторів, інгібіторів АПФ, діуретиків, альфа-блокаторів, празозину та теразозину*).

Трициклічні антидепресанти, нейролептики потенціюють гіпотензивну дію Верапамілу гідрохлориду. При призначенні Верапамілу гідрохлориду пацієнтам, які приймають *серцеві глікозиди* (наприклад, *дигоксин*), слід враховувати, що на початку лікування (1-й тиждень) рівень дигоксину у сироватці крові підвищується на 50 – 70 %, тому потрібно відкоригувати дозу дигоксину, а його рівень у сироватці крові періодично контролювати, особливо на початку лікування.

Не рекомендується комбінація Верапамілу гідрохлориду з *антиаритмічними препаратами I – III класу* (в тому числі *аміодароном*).

Верапамілу гідрохлорид не слід застосовувати одночасно з *дизопірамідом (ритміленом)*, прийом якого треба припинити за 48 годин до початку застосування Верапамілу гідрохлориду. Прийом дизопірамідом може бути поновлений не раніше, ніж через 24 години після припинення прийому Верапамілу

гідрохлориду.

При комбінованому застосуванні Верапамілу гідрохлориду та *флекаїніду* істотно змінюється взаємна пригнічувальна дія на міокард, сповільнюється атріовентрикулярна провідність та збільшується тривалість реполяризації.

У пацієнтів з гіпертрофічною кардіоміопатією при одночасному застосуванні Верапамілу гідрохлориду та *хінідину* може розвинути виражена артеріальна гіпотензія, тому не слід призначати обидва препарати разом.

Внаслідок високого ступеня зв'язування верапамілу з білками його слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають інші препарати, що мають дані властивості (*пероральні протизаплідні препарати, гідантоїн, саліцилати, сульфаніламідиди та похідні сульфонілсечовини*).

При одночасному застосуванні Верапамілу гідрохлориду із *солями кальцію* та *вітаміном D* фармакологічний ефект Верапамілу гідрохлориду ймовірно зменшується.

Верапамілу гідрохлорид може знижувати кліренс *пропранололу, метопрололу, рифампіцину, фенобарбітал* як індуктори мікосомальних ферментів можуть знижувати ефективність препарату.

Під дією верапамілу концентрація *солей літію* у сироватці крові може змінюватись, тому пацієнти, які приймають обидва препарати, повинні бути під ретельним наглядом. Аналогічна взаємодія відзначається при одночасному прийомі верапамілу та *теофіліну*.

Верапаміл призводить до підвищення рівня *циклоспорину, еверолімусу, сиролімусу, такролімусу, інгібіторів серотонінових рецепторів (таких як алмоотриптан), карбамазепіну та теофіліну* в сироватці крові при одночасному їх застосуванні.

Верапаміл може призвести до підвищення дії *колхіцину*. Комбіноване використання не рекомендується.

Антагоністи H₂-рецепторів. Циметидин може призвести до збільшення концентрації верапамілу в плазмі.

Антиретровірусні препарати, такі як *ритонавір, індинавір* можуть підвищити концентрацію верапамілу в плазмі. Тому використовувати Верапамілу гідрохлорид при цій комбінації слід з обережністю або його доза має бути знижена.

При одночасному застосуванні верапамілу з *інгаляційними анестетиками* або з *блокаторами нейром'язової передачі* дози препаратів слід відкоригувати, щоб уникнути пригнічувальної дії на серцеву діяльність. Препарат потенціює дію *міорелаксантів*.

Через взаємний вплив підвищується рівень верапамілу та *макролідів* (наприклад, *еритроміцину або кларитроміцину*) в плазмі при одночасному їх застосуванні.

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

При одночасному застосуванні верапамілу з *субстратами цитохрому P450 ізоензиму 3A4*, наприклад, *інгібіторами CSE* (наприклад, *ловастатин* або *аторвастатин*), може спостерігатися підвищення рівня цих лікарських засобів в плазмі.

При одночасному застосуванні верапамілу та *симвастатину* у великих дозах підвищується ризик міопатії, рабдоміолізу. Дозування симвастатину має бути відповідно узгодженим.

Антидіабетичні препарати (глібурид): підвищується C_{\max} глібуриду на 28 %.

Доксорубіцин: при одночасному застосуванні доксорубіцину та верапамілу (перорально) підвищується біодоступність та максимальний рівень доксорубіцину в плазмі крові у хворих з дрібноклітинним раком легенів. У хворих в стадії прогресуючої пухлини значних змін фармакокінетики доксорубіцину при одночасному внутрішньовенному застосуванні верапамілу не спостерігається.

Звіробій продірявлений: зменшується площа під кривою концентрація-час, збільшується C_{\max} .

Рентгеноконтрастні засоби можуть потенціювати пригнічувальний вплив верапамілу на автоматизм синоатріального вузла, AV-провідність і скоротність міокарда.

Верапаміл затримує розпад *етанолу* та підвищує його рівень в плазмі, тим самим посилюється дія алкоголю.

При одночасному прийомі *грейпфрутового соку* підвищується біодоступність верапамілу.

Фармакологічні властивості.

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

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

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

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

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

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

З білками крові зв'язується приблизно 90 % препарату.

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

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

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

Фармацевтичні характеристики.***Основні фізико-хімічні властивості:***

Круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, з двоопуклою поверхнею. На поперечному зрізі видні два шари різної структури.

Термін придатності. 5 років.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері з плівки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої друкарської лакованої.

По 5 блістерів поміщають у пачку з картону.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

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