

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ВЕРАПАМІЛ-ДАРНИЦЯ
(VERAPAMIL-DARNITSA)

Склад:

Діюча речовина: verapamil; 1 мл розчину містить верапамілу гідрохлорид у перерахуванні на 100 % суху речовину – 2,5 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид; кислота лимонна, моногідрат; натрію гідроксид; кислота хлористоводнева, 1 М розчин; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце. **Код АТС.** C08D A01.

Клінічні характеристики.

Показання. Нестабільна стенокардія. Пароксизми надшлуночкових аритмій. Гіпертензивний криз.

Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату. Передсердно-шлуночкова блокада II-III ступеня. Артеріальна гіпотензія. Синдром слабкості синусового вузла (крім хворих з кардіостимулятором). Синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта або синдром Лауна-Генонта-Левіна у поєднанні з тріпотінням або фібриляцією передсердь. Тяжкий стеноз устя аорти. Інфаркт міокарда з лівошлуночковою недостатністю. Тахікардія з широким комплексом QRS. Тяжка функціональна недостатність печінки та/або нирок. Ішемічний або геморагічний інсульт.

Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньовенно у вигляді повільної ін'єкції або інфузії. Інфузійний розчин готують із розрахунку 5 мг верапамілу на 150 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Початкова доза для дорослих і дітей старше 14 років становить 5 мг, яка вводиться струминно протягом 2–5 хвилин під електрокардіографічним контролем і моніторингом артеріального тиску. За відсутності ефекту введення препарату необхідно повторити через 5–10 хвилин. Підтримуюча доза вводиться у вигляді інфузії по 5–10 мг за годину. Добова доза не повинна перевищувати 100 мг. Доза верапамілу для грудних дітей: 0,75–2 мг, для дітей 1–5 років – 2–3 мг, для дітей 6– 14 років – 2,5–5 мг.

Особам літнього віку дозу препарату необхідно вводити повільно, більше двох хвилин, для мінімізації ризику побічних ефектів. При печінковій недостатності разову дозу не зменшують, оскільки у цьому разі може збільшуватися тривалість дії верапамілу. Корекцію дози при нирковій недостатності найчастіше не проводять, проте необхідне ретельне спостереження за клінічною ситуацією для уникнення передозування.

Побічні реакції. *З боку серцево-судинної системи:* брадикардія (менше 50 уд/хв), виражене зниження артеріального тиску, розвиток або збільшення серцевої недостатності, тахікардія; рідко – стенокардія, аж до розвитку інфаркту міокарда (особливо у хворих зі стенозом коронарних артерій), аритмії (у тому числі мерехтіння та тріпотіння шлуночків); при швидкому внутрішньовенному введенні – AV-блокада III ст., асистолія, колапс.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, непритомність, тривожність, загальмованість, підвищена стомлюваність, астенія, сонливість, депресія, екстрапірамідні порушення (атаксія, маскоподібне обличчя, шаркаюча хода, тугорухливість рук або ніг, тремтіння кистей і пальців рук, утруднене ковтання).

З боку травної системи: нудота, запор (рідко – діарея), при тривалому застосуванні гіперплазія ясен (кровоточивість, болючість, набряклість), підвищення апетиту, підвищення активності "печінкових"

трансаміназ і лужної фосфатази.

Алергійні реакції: шкірний свербіж, шкірні висипання, гіперемія шкіри обличчя, мультиформна ексудативна еритема (у тому числі синдром Стівенса-Джонсона).

Інші: збільшення маси тіла, дуже рідко агранулоцитоз, гінекомастія, гіперпролактинемія, галакторея, артрит, транзиторна втрата зору на фоні максимальної концентрації препарату в плазмі крові, набряк легенів, безсимптомна тромбоцитопенія, периферичні набряки.

Передозування. *Симптоми:* брадикардія, SA-блокада, AV-блокада, виражене зниження артеріального тиску, серцева недостатність, шок, асистолія.

Лікування: при порушенні ритму та провідності – внутрішньовенно ізопреналін, норепінефрин, атропін, 10–20 мл 10 % розчину кальцію глюконату, штучний водій ритму, внутрішньовенна інфузія плазмозамінюючих розчинів. Для підвищення артеріального тиску у хворих з гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією призначають альфа-адреностимулятори (фенілефрин); не слід застосовувати ізопреналін і норепінефрин. Гемодіаліз неефективний.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат протипоказаний у періоди вагітності та годування груддю.

Діти. У дітей можливе застосування препарату з грудного віку.

Особливості застосування. Верапаміл-Дарниця може спричинювати асимптоматичну атріовентрикулярну блокаду I ступеня і транзиторну брадикардію, які іноді поєднуються з вислизуючим вузловим ритмом. Подовження інтервалу PQ на електрокардіограмі асоціюється з підвищенням концентрації верапамілу в плазмі крові, особливо на початку терапії. У хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію виявляється схильність до несприятливих кардіальних ефектів. Частота побічних кардіальних ефектів також підвищена в пацієнтів, які одночасно приймають бета-адреноблокатори. В осіб літнього віку період напіввиведення верапамілу подовжений. В окремих пацієнтів одночасне вживання з верапамілом алкоголю (етанолу) може сповільнювати виведення алкоголю з організму. Блокатори кальцієвих каналів можуть знижувати фертильність у чоловіків, про що слід пам'ятати, якщо у чоловіка, який приймає блокатори кальцієвих каналів, діагностується нез'ясована безплідність, яка повністю оборотна після відміни препарату. З особливою обережністю слід призначати Верапаміл-Дарниця новонародженим і дітям першого року життя у зв'язку з тим, що вони більш чутливі до індукованих верапамілом порушень ритму серця. Дозу Верапамілу-Дарниця зменшують для пацієнтів із захворюваннями печінки. При недостатності надниркових залоз хворі повинні перебувати під лікарським контролем, не зважаючи на те, що, в основному, змінювати дози немає потреби. Терапію верапамілом проводять і під час діалізу. Верапаміл-Дарниця повинен з обережністю призначатися пацієнтам з серцевою недостатністю середнього ступеня тяжкості. До початку терапії з використанням верапамілу слід проводити лікування серцевої недостатності із застосуванням серцевих глікозидів та/або діуретиків. Іноді виникає необхідність зменшувати дози Верапамілу-Дарниця пацієнтам зі зниженою нейром'язовою провідністю (наприклад, з м'язовою дистрофією Дюшена, при застосуванні міорелаксантів під час наркозу). При серцевій недостатності або порушеннях серцевої провідності під час лікування верапамілом дозу препарату або зменшують, або припиняють його застосування та/або починають відповідну терапію. У період лікування верапамілом через певні інтервали необхідно контролювати функцію печінки. Розчин для ін'єкцій Верапаміл-Дарниця на початку терапії повинен застосовуватися тільки в стаціонарі, де є можливість проведення реанімаційних заходів. Стан пацієнтів, яким вводять внутрішньовенно верапаміл, слід контролювати електрокардіографічним і гемодинамічним монітуванням.

Особам літнього віку дозу препарату необхідно вводити повільно, більше двох хвилин, для мінімізації ризику побічних ефектів. При печінковій недостатності разову дозу не зменшують, оскільки у цьому разі може збільшуватися тривалість дії верапамілу. Корекцію дози при нирковій недостатності найчастіше не проводять, проте необхідне ретельне спостереження за клінічною ситуацією для

уникнення передозування.

Здатність впливати на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Препарат може впливати на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом та при роботі зі складними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій. Підвищує концентрацію в крові дигоксину, теофіліну, празозину, циклоспорину, карбамазепіну, міорелаксантів, хінідину, вальпроевої кислоти внаслідок пригнічення метаболізму за участю цитохрому P450. Циметидин збільшує біодоступність верапамілу майже на 40– 50 % (за рахунок зниження печінкового метаболізму), внаслідок чого може виникнути необхідність зменшення дози останнього. Препарати кальцію знижують ефективність застосування верапамілу. Рифампіцин, барбітурати, нікотин, прискорюючи метаболізм у печінці, приводять до зниження концентрації верапамілу в крові, зменшують вираженість антиангінального, гіпотензивного та антиаритмічного ефектів. При одночасному застосуванні з інгаляційними анестетиками підвищується ризик розвитку брадикардії, АВ-блокади, серцевої недостатності. Прокаїнамід, хінідин та інші лікарські засоби, що спричиняють подовження інтервалу QT, підвищують ризик його значного подовження. Комбінація з бета-адреноблокаторами може призвести до посилення негативного інотропного ефекту, збільшення ризику розвитку порушень АВ-провідності, брадикардії (введення верапамілу та бета-адреноблокаторів необхідно проводити з інтервалом у кілька годин). Празозин та інші альфа-адреноблокатори підсилюють гіпотензивний ефект. Нестероїдні протизапальні засоби знижують гіпотензивний ефект внаслідок пригнічення синтезу простагландинів, затримки натрію та рідини в організмі. Підвищує концентрацію серцевих глікозидів (потребує ретельного спостереження та зниження дози глікозидів). Симпатоміметики знижують гіпотензивний ефект верапамілу. Дизопірамід і флекаїнід не слід призначати протягом 48 год до або 24 год після застосування верапамілу (сумація негативного інотропного ефекту, аж до смертельного наслідку). Естрогени знижують гіпотензивний ефект внаслідок затримки рідини в організмі. Можливе збільшення плазмових концентрацій лікарських засобів, що характеризуються високим ступенем зв'язування з білками (у тому числі похідних кумарину та інданідіону, нестероїдних протизапальних засобів, хініну, саліцилатів, сульфінпіразону). Лікарські засоби, що

знижують артеріальний тиск, підсилюють гіпотензивний ефект верапамілу. Збільшує ризик виникнення нейротоксичного ефекту препаратів літію. Підсилює активність периферичних міорелаксантів (може знадобитися зміна режиму дозування).

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Верапаміл є антагоністом кальцію (блокатором повільних кальцієвих каналів) і належить до антиаритмічних засобів IV класу. Верапаміл є похідним фенілалкіламіну.

Основним фізіологічним ефектом верапамілу є пригнічення надходження іонів кальцію через клітинні мембрани клітин міокарда та гладеньком'язових клітин стінок кровоносних судин, без зниження концентрації кальцію в сироватці крові. При вазоспастичній стенокардії усунення коронароспазму поліпшує перфузію міокарда та доставку кисня до серця. Внаслідок розширення периферичних артерій знижується загальний периферичний опір судин (ЗПОС), системний АТ та опір викиду лівого шлуночка (постнавантаження), що загалом знижує напруження стінок серця й потребу міокарда в кисні. Шляхом зниження внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію в клітинах міокарда верапаміл знижує скоротність міокарда (негативний інотропний ефект), а також розширює коронарні та периферичні артерії. Верапаміл подовжує рефрактерний період, що сповільнює АВ-провідність. Верапаміл може подовжувати інтервал PQ на ЕКГ, що, в основному, корелює з концентрацією верапамілу в плазмі крові (особливо на початку лікування). Верапаміл практично не чинить впливу на

Фармакокінетика. При внутрішньовенному введенні максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) – 80–400 нг/мл досягається через 2–5 хв. Через 10 хв після введення кількість циркулюючого препарату в крові становить 5 % від введеної дози. Зв'язок з білками плазми – 90 %. Проникає через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), плацентарний бар'єр (20–92 % концентрації в плазмі крові матері) і в грудне молоко (у низьких концентраціях). Швидко метаболізується в печінці шляхом N-дезалкілування та O-деметилування, з утворенням декількох метаболітів (у людини ідентифіковано 12). Нагромадження препарату і його метаболітів в організмі пояснює посилення дії при курсовому лікуванні. Основний фармакологічно активний метаболіт – норверапаміл (20 % від гіпотензивної активності верапамілу). У метаболізмі препарату беруть участь ізоферменти CYP3A4, CYP3A5 і CYP3A7. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) при внутрішньовенному введенні – двофазний: приблизно 4 хв – ранній і 2–5 год – кінцевий. При печінковій недостатності підвищується біодоступність і збільшується $T_{1/2}$. Виводиться 70 % нирками (3–5 % у незміненому вигляді), 16–25 % – з жовчю. Не виводиться при гемодіалізі.

Фармацевтичні характеристики.

основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Несумісність. Препарат несумісний з альбуміном, амфотерицином В, гідралазину гідрохлоридом, сульфаметоксазолом і триметопримом для ін'єкцій. У будь-якому розчині із рН вище 6,0 препарат може випадати в осад.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. По 2 мл в ампулах, по 10 ампул у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження.

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