

Состав

действующее вещество: verapamil;

1 мл раствора содержит верапамила гидрохлорида 2,5 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, кислота лимонная, моногидрат, натрия гидроксид, кислота хлористоводородная разведенная (1 М), вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Селективные антагонисты кальция с преимущественным действием на сердце.
Код АТХ С08D А01.

Фармакодинамика

Верапамил, действующее вещество лекарственного средства, 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 уменьшения постнагрузки.

Благодаря блокированию кальциевых каналов гладкой мускулатуры коронарных артерий приток крови к миокарду усиливается, даже в постстенотических участках, и спазм коронарных артерий снимается. Эти свойства определяют антиишемическую и антиангинальную эффективность лекарственного средства при всех формах ишемической болезни сердца.

Антигипертензивная эффективность лекарственного средства обусловлена уменьшением сопротивления периферических сосудов без увеличения частоты сердечных сокращений как рефлекторного ответа. Нежелательных изменений физиологических величин давления крови не наблюдается.

Лекарственное средство оказывает выраженное антиаритмическое действие, особенно при наджелудочковой аритмии. Оно задерживает проведение импульса в атриовентрикулярном узле, в результате чего, в зависимости от типа аритмии,

возобновляется синусовый ритм и/или частота сокращений желудочков нормализуется.

Фармакокинетика

Приблизительно 90 % верапамила связывается с белками плазмы. В результате экстенсивного метаболизма верапамила образуется большое количество метаболитов. Из метаболитов только норверапамил является фармакологически активным (приблизительно 20 % от гипотензивной активности верапамила). При внутривенном введении период полувыведения верапамила двухфазный: ранний – почти 4 минуты, конечный – 2-5 часов. Антиаритмическое действие при внутривенном введении развивается в течение 1-5 минут (как правило, менее 2 минут), гемодинамические эффекты – в течение 3-5 минут. При внутривенном введении антиаритмическое действие длится приблизительно 2 часа, гемодинамическое – 10-20 минут. У пациентов с нарушениями функции печени выведение верапамила замедляется. Приблизительно 70 % верапамила гидрохлорида выводится в виде метаболитов почками, лишь 3-4 % лекарственного средства выводится в неизмененном виде. Благодаря этому нарушения функции почек не влияют на фармакокинетику верапамила. Приблизительно 16 % верапамила выводится с испражнениями.

Показания

- Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия; трепетание/мерцание предсердий (за исключением синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW)).
- Нестабильная стенокардия у пациентов, которым противопоказаны нитраты и/или β-адреноблокаторы, включая вазоспастическую стенокардию, вариантную стенокардию, стенокардию Принцметалла.
- Артериальная гипертензия; гипертонический криз.
- В педиатрической практике – при пароксизмальной наджелудочковой тахикардии.

Противопоказания

- Кардиогенный шок.
- Острая фаза инфаркта миокарда с осложнениями (брадикардия, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность).
- Тяжелые нарушения проводимости: синоатриальная или атриовентрикулярная блокада II и III степени, за исключением пациентов, которым имплантирован искусственный водитель ритма.

- Брадикардия с частотой сердечных сокращений менее 50 уд/мин, артериальная гипотензия с уровнем артериального давления менее 90 мм рт. ст.
- Синдром слабости синусового узла, за исключением пациентов, которым имплантирован искусственный водитель ритма.
- Декомпенсированная сердечная недостаточность.
- Трепетание/мерцание предсердий с сопутствующим синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (риск возникновения желудочковой тахикардии).
- Гиперчувствительность к верапамилу или к любому другому компоненту лекарственного средства.
- Противопоказано применять внутривенно пациентам, которые принимают β -адреноблокаторы (кроме реанимационных мероприятий).
- В случае острой коронарной недостаточности внутривенное введение лекарственного средства должно быть тщательным образом обосновано (необходимо исключить возможность инфаркта миокарда), за состоянием пациента нужно тщательно наблюдать.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

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

Антиаритмические средства, β -адреноблокаторы: взаимное усиление кардиоваскулярного действия (AV-блокада высокой степени, значительное снижение частоты сердечных сокращений, появление сердечной недостаточности, значительное снижение артериального давления).

Хинидин: уменьшение орального клиренса хинидина (~35 %). Может развиваться артериальная гипотензия, а у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией – отек легких.

Флекаинидин: минимальное действие на клиренс флекаинидина в плазме крови (< ~10 %); не влияет на клиренс верапамила в плазме крови.

Метопролол: увеличение AUC метопролола (~32,5 %) и C_{\max} (~41 %) у пациентов со стенокардией.

Пропранолол: увеличение AUC пропранолола (~65 %) и C_{\max} (~94 %) у пациентов со стенокардией.

Гипотензивные средства, диуретики, вазодилататоры: усиление гипотензивного эффекта.

Празозин, теразозин: дополнительный гипотензивный эффект (*празозин*: повышение C_{\max} празозина (~40 %) без влияния на период полувыведения; *теразозин*: повышение AUC теразозина (~24 %) и C_{\max} (~25 %)).

Противовирусные (ВИЧ) средства: плазменные концентрации верапамила могут расти. Назначать с осторожностью или может потребоваться снижение дозы верапамила.

Карбамазепин: повышение уровня карбамазепина, повышение нейротоксических побочных эффектов карбамазепина – диплопия, головная боль, атаксия, головокружение. Повышение AUC карбамазепина (~46 %) у больных с рефрактерной парциальной эпилепсией.

Литий: повышение нейротоксичности лития.

Противомикробные средства: кларитромицин, эритромицин, телитромицин: возможно повышение уровня верапамила.

Рифампицин: возможно снижение гипотензивного эффекта. Снижение AUC верапамила (~97 %), C_{\max} (~94 %), биодоступности после перорального применения (~92 %).

Колхицин: комбинированное назначение с верапамилем не рекомендуется из-за увеличенной экспозиции колхицина.

Ингаляционные анестетики: необходимо назначать с осторожностью, чтобы предотвратить чрезмерное угнетение сердечно-сосудистой деятельности.

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

Нейромышечные блокаторы: возможно усиление действия из-за верапамила гидрохлорида.

Ацетилсалициловая кислота: повышение возможности кровотечения.

Этанол: повышение уровня этанола в плазме крови.

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы: лечение ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (симвастатин, аторвастатин, ловастатин) у пациентов, принимающих верапамил, необходимо начинать с возможных самых низких доз, постепенно увеличивая. Если пациенту, уже принимающему верапамил, необходимо назначение ингибитора ГМГ-КоА редуктазы, следует учесть необходимость снижения дозы статинов и подобрать дозирование в соответствии с концентрацией холестерина в плазме крови.

Аторвастатин: возможно повышение уровня аторвастатина. Аторвастатин увеличивает AUC верапамила примерно на 42,8 %.

Ловастатин: возможно повышение уровня ловастатина.

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 не взаимодействуют с верапамилем.

Дигоксин: у здоровых людей повышается C_{\max} дигоксина на 45-53 %, C_{ss} – на 42 %, AUC – на 52 %.

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

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

Антидиабетические препараты (глибурид): повышение C_{\max} глибурида примерно на 28 %, AUC – на 26 %.

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

Имипрамин: увеличение AUC (~15 %) без влияния на активный метаболит дезипрамин.

Доксорубицин: при одновременном применении доксорубицина и верапамила (перорально) повышается AUC (~89 %) и C_{\max} доксорубицина в плазме крови (~61 %) у больных с мелкоклеточным раком легких. У больных в стадии прогрессирующей опухоли значительных изменений фармакокинетики доксорубицина при одновременном внутривенном применении верапамила не наблюдается.

Фенобарбитал: повышает оральный клиренс верапамила в 5 раз.

Буспирон: увеличение AUC и C_{\max} в 3-4 раза.

Мидазолам: увеличение AUC в 3 раза и C_{\max} - в 2 раза.

Алмотриптан: увеличение AUC на 20 %, C_{\max} - на 24 %.

Циклоспорин: увеличение AUC, C_{\max} , C_{ss} - приблизительно на 45 %.

Эверолимус, сиролимус, такролимус: возможно увеличение уровней этих лекарственных средств.

Грейпфрутовый сок: увеличение AUC R- (~49 %) и S- верапамила (~37 %), увеличивается C_{\max} R- (~75 %) и S-верапамила (~51 %) без изменения периода полувыведения и почечного клиренса.

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

Особенности применения

При назначении верапамила и определении его дозы особое внимание нужно уделять пациентам со следующими состояниями:

Артериальная гипотензия.

Внутривенное введение верапамила гидрохлорида часто приводит к снижению артериального давления ниже исходных показателей, эти явления обычно преходящие и бессимптомные, но могут проявляться головокружением.

Брадикардия тяжелой степени, асистолия.

Верапамила гидрохлорид действует на атриовентрикулярный и синоатриальный узлы, что в редких случаях может приводить к атриовентрикулярной блокаде II-III степени, брадикардии, в крайних случаях к асистолии. Это может произойти у пациентов с синдромом слабости синусового узла, который чаще бывает у пожилых пациентов.

Асистолия у пациентов, не имеющих синдрома слабости синусового узла, обычно кратковременная (несколько секунд или меньше), со спонтанным возвращением к атриовентрикулярному ритму или нормальному синусовому ритму. Если это не происходит сразу, срочно нужно начать соответствующее лечение.

Блокада сердца.

Верапамила гидрохлорид продлевает время проведения через атриовентрикулярный узел. Развитие атриовентрикулярной блокады II-III

степени или 1-, 2- или 3-пучковой блокады требует снижения последующей дозы или прекращения терапии верапамилом и проведения соответствующего лечения, если необходимо.

Сердечная недостаточность.

В случае нетяжёлой сердечной недостаточности перед применением верапамила гидрохлорида необходим контроль сердечной недостаточности с помощью сердечных гликозидов и диуретиков. У пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой степенью сердечной недостаточности может произойти острое ухудшение сердечной недостаточности.

Сердечные гликозиды.

Поскольку сердечные гликозиды и верапамила гидрохлорид продлевают AV-проведение, необходимо наблюдать за пациентами на предмет AV-блокады и брадикардии.

Дизопирамид.

Не рекомендуется назначать за 48 часов до и 24 часа после введения верапамила гидрохлорида.

Во время применения лекарственного средства следует избегать употребления блюд и напитков с грейпфрутом. Грейпфрут может повысить уровень верапамила гидрохлорида в плазме крови.

Раствор для инъекций Верапамил-Дарница в начале терапии следует использовать только в стационаре, где есть возможность проведения реанимационных мероприятий. Состояние пациентов, которым вводят внутривенно верапамил, должно контролироваться электрокардиографическим и гемодинамическим мониторингом.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Из-за возможности возникновения индивидуальной реакции на лекарственное средство, способность реагирования может измениться настолько, что это может повредить управлению транспортными средствами и выполнению другой работы, требующей повышенного внимания, быстрых психических и двигательных реакций.

Применение в период беременности или кормления грудью

Лекарственное средство не следует принимать в первом и втором триместрах беременности. Прием в третьем триместре беременности – только в случае крайней необходимости, когда результат превышает риск для матери и ребенка. Верапамил проникает через плаценту и обнаруживается в пуповинной крови.

Биологически активное вещество проникает в грудное молоко. Ограниченные данные перорального приема с участием человека свидетельствуют, что доза верапамила, которая попадает в организм новорожденного, является низкой (0,1–1 % от дозы, принятой матерью), поэтому применение верапамила может быть совместимым с кормлением грудью. Учитывая риск появления серьезных побочных реакций у новорожденных, которых кормят грудью, верапамил во время кормления грудью следует применять только в случае крайней необходимости для матери.

Способ применения и дозы

Внутривенное введение следует осуществлять медленно (не менее 2 минут) под присмотром медицинского персонала, контролем ЭКГ и артериального давления. Пациентов, получающих верапамил внутривенно как начальное лечение нестабильной стенокардии, необходимо как можно скорее перевести на прием верапамила перорально.

Рекомендуемые дозы для взрослых и подростков с массой тела более 50 кг:

начальная доза составляет 5 мг верапамила гидрохлорида (что соответствует 2 мл лекарственного средства Верапамил-Дарница, раствора для инъекций); при необходимости через 5-10 минут ввести еще 5 мг. Если необходимо, возможно последующее капельное введение 5-10 мг Верапамила-Дарница, разведенного в 0,9 % растворе натрия хлорида, длительностью 1 час; другим раствором для разведения может быть 5 % раствор глюкозы с рН < 6,5. Средняя суточная доза при внутривенном введении не должна превышать 100 мг верапамила гидрохлорида.

У пациентов с нарушенной функцией печени биодоступность верапамила значительно увеличивается. В таких случаях дозу следует определять с осторожностью.

Рекомендуемые дозы для детей.

При тахикардии, связанной с сердечной недостаточностью, перед внутривенным введением необходимо провести дигитализацию.

Возраст	Доза
0-1 год	Лечение назначать только по жизненным показаниям, если нет альтернативного лечения. Редко после внутривенного применения новорожденных и грудных детей наблюдались тяжелые гемодинамические нарушения, некоторые из них были летальными.
Новорожденные	0,75-1 мг верапамила гидрохлорида, что соответствует 0,3-0,4 мл Верапамила-Дарница, раствора для инъекций.
Дети грудного возраста	0,75-2 мг верапамила гидрохлорида, что соответствует 0,3-0,8 мл Верапамила-Дарница раствора для инъекций.
1-5 лет	2-3 мг верапамила гидрохлорида, что соответствует 0,8-1,2 мл Верапамила-Дарница, раствора для инъекций.
6-14 лет	2-5 мг верапамила гидрохлорида, что соответствует 1-2 мл Верапамила-Дарница, раствора для инъекций.

Введение лекарственного средства следует прекратить сразу же после наступления эффекта.

Дети

Контролируемых исследований верапамила гидрохлорида у детей не проводилось.

Необходимо с осторожностью назначать верапамила гидрохлорид, раствор для инъекций, детям.

Передозировка

Симптомы отравления при передозировке верапамила зависят от количества принятого лекарственного средства, времени, когда были приняты детоксикационные мероприятия, и возраста пациента.

Преобладают такие симптомы: значительное снижение артериального давления, нарушение сердечного ритма (брадикардия, пограничные ритмы с AV-диссоциацией и AV-блокадой высокой степени), которые могут привести к шоку и

остановке сердца, нарушение сознания вплоть до коматозного состояния, ступор, гипергликемия, гипокалиемия, метаболический ацидоз, гипоксия, кардиогенный шок с отеком легких, нарушения функции почек и судороги.

Терапевтические меры направлены на удаление вещества из организма и восстановление стабильности сердечно-сосудистой системы.

Общие меры: промывание желудка рекомендуется даже в случае, если прошло более 12 часов с момента приема лекарственного средства и моторика пищеварительного тракта не определяется (отсутствие кишечных шумов). Общие реанимационные мероприятия включают непрямой массаж сердца, искусственное дыхание, дефибрилляцию, кардиостимуляцию. Гемодиализ не показан. Гемофильтрация и, возможно, плазмаферез могут быть полезными (антагонисты кальция хорошо связываются с белками плазмы крови).

Особые меры: устранение кардиодепрессивных воздействий, артериальной гипотензии и брадикардии. Специфическим антидотом является кальций: внутривенно ввести 10-20 мл 10 % раствора глюконата кальция (2,25-4,5 ммоль). При необходимости можно повторить введение или провести дополнительную капельную инфузию (например, 5 ммоль/ч).

Дополнительные меры: при AV-блокаде II и III степени, синусовой брадикардии, остановке сердца применять атропин, изопреналин, орципреналин или кардиостимуляцию. В случае артериальной гипотензии вследствие кардиогенного шока и артериальной вазодилатации применять допамин (до 25 мкг/кг за минуту), добутамин (до 15 мкг/кг за минуту) или норадреналин. Концентрация кальция в сыворотке крови должна соответствовать верхней границе нормы или быть немного выше нормы. В связи с вазодилатацией на ранних этапах осуществляется введение заместительной жидкости (раствор Рингера или 0,9 % раствор натрия хлорида).

Верапамил не выводится с помощью гемодиализа.

Побочные реакции

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

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: бронхоспазм.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: возникновение тошноты, рвота, чувство наполненности (желудка), запор, боль, дискомфорт в животе, кишечная непроходимость, гиперплазия десен (гингивит и кровотечение).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: возможен аллергически обусловленный гепатит с реверсивным повышением печеночных ферментов.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: уменьшение толерантности к глюкозе.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, обморок, тревожность, заторможенность, повышенная утомляемость, астения, сонливость, депрессия, экстрапирамидные нарушения (атаксия, маскообразное лицо, шаркающая походка, тугоподвижность рук или ног, тремор кистей и пальцев рук, затруднение глотания), судороги, синдром Паркинсона, хореоатетоз, дистональный синдром, парестезия, тремор.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: AV-блокада I, II или III степени, брадикардия (менее 50 уд/мин), асистолия, коллапс, выраженное снижение артериального давления, развитие или увеличение сердечной недостаточности, тахикардия; стенокардия, вплоть до развития инфаркта миокарда (особенно у больных со стенозом коронарных артерий), аритмии (в том числе мерцание и трепетание желудочков), ощущение приливов, периферические отеки.

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, макулопапулезная сыпь, алоpecia, эритромелалгия, крапивница, зуд, наблюдались кровоизлияния в кожу или слизистые оболочки (пурпура), фотодерматит, гипергидроз.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: миалгия, артралгия, мышечная слабость, обострение миастении (*Myasthenia gravis*), синдрома Ламберта-Итона, прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшена.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: эректильная дисфункция, гинекомастия, повышение уровня пролактина, галакторея.

Со стороны организма в целом: повышенная утомляемость.

Лабораторные исследования: повышение уровня печеночных ферментов и щелочной фосфатазы, пролактина в сыворотке крови.

Прочие: увеличение массы тела, агранулоцитоз, транзиторная потеря зрения на фоне максимальной концентрации лекарственного средства в плазме крови, отек легких, бессимптомная тромбоцитопения.

Сообщалось о параличе (тетрапарезе), ассоциированном с комбинированным применением верапамила и колхицина. Это может быть обусловлено

проникновением колхицина через гематоэнцефалический барьер вследствие угнетения верапамилом CYP3A4 и P-гр. Комбинированное применение колхицина и верапамила не рекомендуется.

У больных с кардиостимулятором не исключено повышение Pacing-Sensing (шаго-сенсорного) порога из-за применения верапамила гидрохлорида.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

Упаковка

По 2 мл в ампуле, по 10 ампул в контурной ячейковой упаковке 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.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).