

Состав

действующее вещество: verapamil;

1 таблетка содержит верапамила гидрохлорида 40 мг;

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

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Фармакотерапевтическая группа

Селективные антагонисты кальция с преимущественным действием на сердце. Производные фенилалкиламина. Код АТХ C08D A01.

Фармакодинамика

Верапамил блокирует трансмембранный поток ионов кальция в кардиомиоциты и клетки гладкой мускулатуры сосудов. Он непосредственно уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет влияния на энергетически затратные процессы метаболизма в клетках миокарда и косвенно влияет на уменьшение постнагрузки. Благодаря блокированию кальциевых каналов гладких мышц коронарных артерий приток крови к миокарду усиливается, даже в постстенотических участках, и спазм коронарных артерий снимается. Антигипертензивная эффективность верапамила обусловлена уменьшением сопротивления периферических сосудов без увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) как рефлекторного ответа. Нежелательных изменений физиологических величин давления крови не наблюдается. Верапамил оказывает 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. Нормальный уровень ЧСС не изменяется или незначительно снижается.

Фармакокинетика

Верапамил быстро и почти полностью всасывается в тонком кишечнике. Степень всасывания составляет более 90 %. Средняя абсолютная биодоступность у здоровых добровольцев после однократного приема препарата составляет 22 %, что объясняется экстенсивным печеночным метаболизмом первого прохождения. Биодоступность увеличивается в 2 раза после многократного приема.

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 – 2 часа после приема дозы. Период полувыведения составляет 3 – 7 часов при однократном приеме и 4,5 – 12 часов – при курсовом приеме. Связывание с белками плазмы крови составляет 90 %. Верапамил почти полностью метаболизируется, в результате чего образуются различные метаболиты. Среди этих метаболитов только норверапамил является фармакологически активным.

Верапамил и его метаболиты выводятся в основном почками, лишь 3 – 4 % выводятся в неизмененном виде. Около 50 % принятой дозы выводится в течение 24 часов, 70 % выводится 5 дней. До 16 % лекарственного средства выводится с фекалиями. Недавно полученные данные свидетельствуют, что нет разницы в фармакокинетике верапамила у людей со здоровыми почками и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Период полувыведения возрастает у пациентов с циррозом печени благодаря низкому клиренсу и большому объему распределения.

Верапамил и норверапамил не выводятся с помощью гемодиализа.

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 лекарственного средства.
- 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 терапии верапамилом).
- Фибрилляция/трепетание предсердий при наличии дополнительных проводящих путей (WPW – синдром и LGL – синдром). У таких пациентов при применении верапамила гидрохлорида есть 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

Исследования метаболизма верапамила гидрохлорида *in vitro* показали, что 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, которые сопровождались 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 ($< \sim 10 \%$); не влияет на клиренс верапамила в плазме крови (см. раздел «Особенности применения»).

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

Карбамазепин: повышение AUC карбамазепина ($\sim 46 \%$) у больных с рефрактерной парциальной эпилепсией; повышение уровня карбамазепина, что может вызвать побочные эффекты карбамазепина, такие как диплопия, головная боль, атаксия или головокружение.

Фенитоин: снижение концентрации верапамила в плазме крови.

Имипрамин: увеличение AUC ($\sim 15 \%$) имипрамина без влияния на активный метаболит дезипрамин.

Глибурид: повышение $C_{\max}$ глибурида 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 ($\sim 97 \%$), $C_{\max}$ ($\sim 94 \%$), биодоступности после перорального применения ($\sim 92 \%$).

Доксорубицин: при одновременном применении доксорубицина и верапамила (перорально) повышается AUC ($\sim 104 \%$) и $C_{\max}$ ($\sim 61 \%$) доксорубицина в плазме крови у больных с мелкоклеточным раком легких.

Фенобарбитал: повышает оральный клиренс верапамила в 5 раз.

Буспирон: увеличение AUC и $C_{\max}$ буспилона в 3,4 раза.

Мидазолам: увеличение AUC мидазолама в 3 раза и $C_{\max}$ – в 2 раза.

Метопролол: увеличение AUC метопролола ($\sim 32,5 \%$) и $C_{\max}$ ($\sim 41 \%$) у пациентов со стенокардией (см. раздел «Особенности применения»).

Пропранолол: увеличение AUC пропранолола ($\sim 65 \%$) и $C_{\max}$ ($\sim 94 \%$) у пациентов со стенокардией (см. раздел «Особенности применения»).

Дигоксин: у здоровых добровольцев увеличение $C_{\max}$ дигоксина ($\sim 44 \%$), C_{12h} ($\sim 53 \%$), C_{ss} ($\sim 44 \%$), AUC ($\sim 50 \%$). Рекомендовано 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, которые принимают верапамил, следует начинать с наиболее 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 верапамилем.

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

Сульфинпиразон: повышение орального клиренса верапамила в 3 раза, уменьшение 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 верапамилем.

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

Другие взаимодействия

Противовирусные (ВИЧ) средства: из – за способности некоторых противовирусных средств, таких как ритонавир, подавлять метаболизм, плазменные концентрации верапамила могут расти. Назначать с осторожностью. Может возникнуть необходимость в снижении дозы верапамила.

Литий: сообщалось о повышенной нейротоксичности лития при одновременном применении верапамила гидрохлорида и лития без или с повышением уровня лития в плазме крови. Однако у пациентов, которые постоянно получали одинаковую дозу лития перорально, добавление верапамила гидрохлорида приводило к снижению уровней лития в плазме крови. Пациенты, получающие оба лекарственных средства, должны находиться под тщательным наблюдением.

Нейромышечные блокаторы: клинические данные и исследования на животных свидетельствуют, что верапамила гидрохлорид может усиливать активность нейромышечных блокаторов (курареподобных и деполяризующих). Может возникнуть необходимость в снижении дозы верапамила гидрохлорида и/или дозы нейромышечного блокатора при одновременном их применении.

Ацетилсалициловая кислота: повышенная вероятность кровотечения.

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

Антигипертензивные средства, диуретики, вазодилататоры: усиление гипотензивного эффекта.

Особенности применения

Острый инфаркт миокарда

Лекарственное средство следует применять с осторожностью пациентам с острым инфарктом миокарда осложненным брадикардией, выраженной артериальной гипотензией или дисфункцией левого желудочка.

Сердечная блокада/ атриовентрикулярная 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, брадикардию и чрезвычайно редко – асистолию. Более вероятно, что такие симптомы будут наблюдаться у пациентов с синдромом слабости синусового узла (синоатриальная узловая болезнь), который чаще встречается у пациентов пожилого возраста.

Асистолия у пациентов, не имеющих синдрома слабости синусового узла, обычно кратковременная (несколько секунд или меньше), со спонтанным возвратом к атриовентрикулярному узлу или нормальному синусовому ритму. Если это явление не мимолетное, следует немедленно начать соответствующую терапию (см. раздел «Побочные реакции»).

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/мин) с блуждающим водителем ритма предсердий наблюдалась у пациентов, получавших сопутствующую терапию глазными каплями с тимололом (β – адреноблокатор) на фоне лечения верапамила 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 (миастения (Myasthenia gravis), синдрома Ламберта – Итона, прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенена).

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»).

Верапамил – Дарница содержит 31,4 мг лактозы моногидрата, поэтому, если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать это лекарственное средство.

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

Из – за антигипертензивного эффекта 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 лекарственного средства с алкоголем. Верапамил может повышать уровень алкоголя в плазме крови и замедлять его выведение, поэтому действие алкоголя может усиливаться.

Применение в период беременности или кормления грудью

Четкие и хорошо изученные данные по применению лекарственного средства беременным женщинам отсутствуют. Исследования на животных не выявили

прямого или косвенного вредного воздействия в отношении репродуктивной токсичности. Поскольку данные, полученные в результате репродуктивных исследований на животных, не всегда можно экстраполировать на человека, лекарственное средство следует применять во время 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 по пероральному приему с участием человека свидетельствуют, что доза верапамила, которая попадает в организм новорожденного, низкая (0,1 – 1 % дозы, принятой матерью), поэтому применение верапамила может быть совместимым с кормлением грудью, но риск для новорожденных нельзя исключить. Учитывая риск появления серьезных побочных реакций у новорожденных, которых кормят грудью, верапамил в период кормления грудью можно применять только в случае крайней необходимости для матери.

Способ применения и дозы

Дозы подбираются индивидуально для каждого пациента. Лекарственное средство 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 день, разделенных на 2 – 3 разовых дозы.

Дети 6 – 14 лет, только при нарушениях сердечного ритма: рекомендуемая дозировка в пределах 80 – 360 мг в день, разделенных на 2 – 4 разовых дозы.

Нарушения функции почек: доступные данные описаны в разделе «Особенности применения». Пациентам с почечной недостаточностью верапамила гидрохлорид следует применять с осторожностью и под пристальным

присмотром.

Нарушения функции печени: у больных с нарушенной функцией 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 особой осторожностью и начинать с малых доз (например, для больных с нарушенной функцией печени сначала 2 – 3 раза в сутки 40 мг, соответственно 80 – 120 мг в сутки).

Не принимать лекарственное средство лёжа.

Верапамила гидрохлорид нельзя назначать больным с инфарктом миокарда в течение 7 дней после события.

После длительной терапии лекарственное средство следует отменять, постепенно снижая дозу.

Длительность лечения определяется врачом индивидуально и зависит от состояния пациента и течения заболевания.

Дети

Верапамил – Дарница в данной лекарственной форме применяют детям только при нарушениях сердечного ритма.

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. b - адренергическая стимуляция и/или внутривенное введение препаратов кальция (кальция хлорид) эффективно применяются 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 мер следует применить b - адренергическую стимуляцию (например, изопроterenолом).

гидрохлорид), другие средства, направленные на повышение артериального давления, или провести восстановление сердечной деятельности и дыхания.

Верапамила гидрохлорид не выводится с помощью гемодиализа.

Побочные реакции

О нижеприведенных побочных реакциях сообщалось 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: часто ($\geq 1 / 10$), часто ($\geq 1 / 100 < 1/10$), нечасто ($\geq 1 / 1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ к $< 1/1000$), 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, боль в животе; также брадикардия, тахикардия, ощущение сердцебиения, снижение артериального давления, гиперемия, периферический отек и утомляемость.

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

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

Со стороны желудочно – кишечного тракта: часто – тошнота, запоры; нечасто – боль в животе; редко – рвота, неизвестно – дискомфорт в животе, кишечная непроходимость, гиперплазия десен (гингивит и кровотечение).

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

Со стороны обмена веществ, метаболизма: неизвестно – гиперкалиемия.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; редко – парестезии, тремор; неизвестно – экстрапирамидальные расстройства, паралич (тетрапарез)*, эпилептические припадки.

Со стороны психики: редко – сонливость.

Со стороны сердечно – сосудистой системы: часто – брадикардия, гиперемия, снижение артериального давления; нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия; неизвестно – блокада I, II или III степени, сердечная

недостаточность, остановка синусового узла, синусовая брадикардия, асистолия.

Со стороны иммунной системы: неизвестно – реакции гиперчувствительности включающие крапивницу, ощущение зуда, зуд, пурпуру.

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

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

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

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – периферические отеки, редко – утомляемость.

Лабораторные показатели: неизвестно – повышение уровней печеночных ферментов и уровня пролактина в сыворотке крови.

*В ходе постмаркетинговых наблюдений один раз сообщалось о параличе (тетрапарезе), ассоциированном с комбинированным применением верапамила и колхицина. Это может быть обусловлено проникновением колхицина через гематоэнцефалический барьер вследствие угнетения верапамилем CYP3A4 и P - гр см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Срок годности

3 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 ячейечной упаковке, по 2 контурные ячейечные упаковки 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](#).