

Склад

діюча речовина: verapamil;

1 мл розчину містить верапамілу гідрохлориду 2,5 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота лимонна, моногідрат, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева розведена (1 М), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма

Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група

Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце. Код АТХ C08D A01.

Фармакодинаміка

Верапаміл, діюча речовина лікарського засобу, блокує трансмембранний потік іонів кальцію у клітини серця та гладких м'язів судин. Він безпосередньо зменшує потребу міокарда в кисні за рахунок впливу на енергетично затратні процеси метаболізму у клітинах міокарда та зменшення постнавантаження.

Завдяки блокуванню кальцієвих каналів гладенької мускулатури коронарних артерій приплив крові до міокарда посилюється, навіть у постстенотичних ділянках, і спазм коронарних артерій знімається. Ці властивості визначають антиішемічну та антиангінальну ефективність лікарського засобу при всіх формах ішемічної хвороби серця.

Антигіпертензивна ефективність лікарського засобу обумовлена зменшенням опору периферичних судин без збільшення частоти серцевих скорочень як рефлекторної відповіді. Небажаних змін фізіологічних величин тиску крові не спостерігається.

Лікарський засіб чинить виражену антиаритмічну дію, особливо при надшлуночковій аритмії. Він затримує проведення імпульсу в атріовентрикулярному вузлі, внаслідок чого, залежно від типу аритмії, відновлюється синусовий ритм та/або частота скорочень шлуночків нормалізується.

Фармакокінетика

Приблизно 90 % верапамілу зв'язується з білками плазми. Внаслідок екстенсивного метаболізму верапамілу утворюється велика кількість метаболітів. З метаболітів тільки норверапаміл є фармакологічно активним (приблизно 20 % від гіпотензивної активності верапамілу). При внутрішньовенному введенні період напіввиведення верапамілу двофазний: ранній – майже 4 хвилини, кінцевий – 2-5 годин. Антиаритмічна дія при внутрішньовенному введенні розвивається протягом 1-5 хвилин (як правило, менше 2 хвилин), гемодинамічні ефекти – протягом 3-5 хвилин. При внутрішньовенному введенні антиаритмічна дія триває приблизно 2 години, гемодинамічна – 10-20 хвилин. У пацієнтів із порушеннями функції печінки виведення верапамілу уповільнюється. Приблизно 70 % верапамілу гідрохлориду виводиться у вигляді метаболітів нирками, лише 3-4 % лікарського засобу виводиться у незміненому вигляді. Завдяки цьому порушення функції нирок не впливають на фармакокінетику верапамілу. Приблизно 16 % верапамілу виводиться з випорожненнями.

Показання

- Пароксизмальна надшлуночкова тахікардія; тріпотіння/мерехтіння передсердь (за винятком синдрому Вольфа-Паркінсона-Уайта (WPW)).
- Нестабільна стенокардія у пацієнтів, яким протипоказані нітрати та/або β-адреноблокатори, включаючи вазоспастичну стенокардію, варіантну стенокардію, стенокардію Принцметала.
- Артеріальна гіпертензія; гіпертонічний криз.
- У педіатричній практиці – при пароксизмальній надшлуночкової тахікардії.

Протипоказання

- Кардіогенний шок.
- Гостра фаза інфаркту міокарда з ускладненнями (брадикардія, артеріальна гіпотензія, серцева недостатність).
- Тяжкі порушення провідності: синоатріальна або атріовентрикулярна блокада II і III ступеня, за винятком пацієнтів, яким імплантований штучний водій ритму.
- Брадикардія з частотою серцевих скорочень менше 50 уд/хв, артеріальна гіпотензія з рівнем артеріального тиску менше 90 мм рт. ст.
- Синдром слабкості синусового вузла, за винятком пацієнтів, яким імплантований штучний водій ритму.
- Декомпенсована серцева недостатність.

- Тріпотіння/мерехтіння передсердь із супутнім синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта (ризик виникнення шлуночкової тахікардії).
- Гіперчутливість до верапамілу або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.
- Протипоказано застосовувати внутрішньовенно пацієнтам, які приймають β -адреноблокатори (крім реанімаційних заходів).
- У разі гострої коронарної недостатності внутрішньовенне введення лікарського засобу має бути ретельно обґрунтованим (необхідно виключити можливість інфаркту міокарда), за станом пацієнта треба пильно наглядати.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Верапамілу гідрохлорид метаболізується цитохромом P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 та CYP2C18. Верапаміл є інгібітором ферментів CYP3A4 та P-глікопротеїнів (P-gp). Повідомлялося про клінічно важливі взаємодії з інгібіторами CYP3A4, що супроводжувалися підвищенням рівня верапамілу у плазмі крові, у той час як індуктори CYP3A4 спричиняли зниження плазматичних рівнів верапамілу гідрохлориду, тому необхідний моніторинг на предмет взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Антиаритмічні засоби, β -адреноблокатори: взаємне посилення кардіоваскулярної дії (AV-блокада високого ступеня, значне зниження частоти серцевих скорочень, поява серцевої недостатності, значне зниження артеріального тиску).

Хінідин: зменшення орального кліренсу хінідину (~35 %). Може розвинутися артеріальна гіпотензія, а у пацієнтів з гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією – набряк легенів.

Флекаїнідин: мінімальна дія на кліренс флекаїнідину у плазмі крові (< ~10 %); не впливає на кліренс верапамілу у плазмі крові.

Метопролол: збільшення AUC метопрололу (~32,5 %) та $C_{\max}$ (~41 %) у пацієнтів зі стенокардією.

Пропранолол: збільшення AUC пропранололу (~65 %) та $C_{\max}$ (~94 %) у пацієнтів зі стенокардією.

Гіпотензивні засоби, діуретики, вазодилататори: посилення гіпотензивного ефекту.

Празозин, теразозин: додатковий гіпотензивний ефект (*празозин:* підвищення $C_{\max}$ празозину (~40 %) без впливу на період напіввиведення; *теразозин:* підвищення AUC теразозину (~24 %) та $C_{\max}$ (~25 %)).

Противірусні (ВІЛ) засоби: плазмові концентрації верапамілу можуть зростати. Призначати з обережністю або може бути необхідним зниження дози верапамілу.

Карбамазепін: підвищення рівня карбамазепіну, підвищення нейротоксичних побічних ефектів карбамазепіну – диплопія, головний біль, атаксія, запаморочення. Підвищення AUC карбамазепіну (~46 %) у хворих з рефрактерною парціальною епілепсією.

Літій: підвищення нейротоксичності літію.

Протимікробні засоби: кларитроміцин, еритроміцин, телитроміцин: можливе підвищення рівня верапамілу.

Рифампіцин: можливе зниження гіпотензивного ефекту. Зниження AUC верапамілу (~97 %), $C_{\max}$ (~94 %), біодоступності після перорального застосування (~92 %).

Колхіцин: комбіноване призначення з верапамілом не рекомендоване через збільшену експозицію колхіцину.

Інгаляційні анестетики: необхідно призначати з обережністю, щоб запобігти надмірному пригніченню кардіоваскулярної діяльності.

Сульфінпіразон: підвищення орального кліренсу верапамілу у 3 рази, біодоступності – на 60 %. Може спостерігатися зниження гіпотензивного ефекту.

Нейром'язові блокатори: можливе посилення дії через верапамілу гідрохлорид.

Ацетилсаліцилова кислота: підвищена можливість кровоточивості.

Етанол: підвищення рівня етанолу у плазмі крові.

Інгібітори ГМГ-КоА редуктази: лікування інгібіторами ГМГ-КоА редуктази (симвастатин, аторвастатин, ловастатин) пацієнтів, які приймають верапаміл, необхідно розпочинати з найнижчих можливих доз, поступово збільшуючи їх. Якщо пацієнту, який уже приймає верапаміл, необхідне призначення інгібітора ГМГ-КоА редуктази, слід врахувати необхідність зниження дози статинів та підібрати дозування відповідно до концентрації холестерину у плазмі крові.

Аторвастатин: можливе підвищення рівня аторвастатину. Аторвастатин збільшує AUC верапамілу приблизно на 42,8 %.

Ловастатин: можливе підвищення рівня ловастатину.

Симвастатин: збільшення AUC симвастатину приблизно у 2,6 раза, $C_{\max}$ симвастатину – у 4,6 раза.

Флувастатин, правастатин та розувастатин не метаболізуються цитохромом CYP3A4 та не взаємодіють з верапамілом.

Дигоксин: у здорових людей підвищується $C_{\max}$ дигоксину на 45-53 %, C_{ss} – на 42 %, AUC – на 52 %.

Дигітоксин: зменшення кліренсу дигітоксину (~27 %) та екстраренального кліренсу (~29 %).

Циметидин: збільшення AUC R- (~25 %) та S-верапамілу (~40 %) з відповідним зниженням кліренсу R- та S-верапамілу.

Антидіабетичні препарати (глібурид): підвищення $C_{\max}$ глібуриду приблизно на 28 %, AUC – на 26 %.

Теофілін: зниження орального та системного кліренсу приблизно на 20 %, у курців – на 11 %.

Іміпрамін: збільшення AUC (~15 %) без впливу на активний метаболіт дезипрамін.

Доксорубіцин: при одночасному застосуванні доксорубіцину та верапамілу (перорально) підвищується AUC (~89 %) та $C_{\max}$ доксорубіцину у плазмі крові (~61 %) у хворих з дрібноклітинним раком легенів. У хворих у стадії прогресуючої пухлини значних змін фармакокінетики доксорубіцину при одночасному внутрішньовенному застосуванні верапамілу не спостерігається.

Фенобарбітал: підвищує оральний кліренс верапамілу у 5 разів.

Буспірон: збільшення AUC та $C_{\max}$ у 3-4 рази.

Мідазолам: збільшення AUC у 3 рази та $C_{\max}$ – у 2 рази.

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

Циклоспорин: збільшення AUC, $C_{\max}$, C_{ss} – приблизно на 45 %.

Еверолімус, сіролімус, такролімус: можливе збільшення рівня цих лікарських засобів.

Грейпфрутовий сік: збільшення AUC R- (~49 %) та S-верапамілу (~37 %), збільшення $C_{\max}$ R- (~75 %) та S-верапамілу (~51 %) без зміни періоду напіввиведення та ниркового кліренсу.

Звіробій продірявлений: зменшення AUC R- (~78 %) та S-верапамілу (~80 %) з відповідним зниженням $C_{\max}$.

Особливості застосування

При призначенні верапамілу та визначенні його дози особливу увагу слід приділяти пацієнтам, у яких наявні наступні стани:

Артеріальна гіпотензія.

Внутрішньовенне введення верапамілу гідрохлориду часто призводить до зниження артеріального тиску нижче початкових показників, що є зазвичай мимовільним та безсимптомним, але може проявлятися запамороченням.

Брадикардія тяжкого ступеня, асистолія.

Верапамілу гідрохлорид діє на атріовентрикулярний та синоатріальний вузли, що рідко може призводити до атріовентрикулярної блокади II-III ступеня, брадикардії, у крайніх випадках – до асистолії. Це може статися у пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла, що частіше буває у пацієнтів літнього віку.

Асистолія у пацієнтів, які не мають синдрому слабкості синусового вузла, зазвичай короткотривала (кілька секунд або менше), зі спонтанним поверненням до атріовентрикулярного ритму або нормального синусового ритму. Якщо це не відбувається одразу, терміново потрібно розпочати відповідне лікування.

Блокада серця.

Верапамілу гідрохлорид подовжує період проведення через атріовентрикулярний вузол. Розвиток атріовентрикулярної блокади II-III ступеня або 1-, 2- або 3-пучкової блокади вимагає зниження подальшої дози або припинення терапії верапамілом та проведення відповідного лікування, якщо необхідно.

Серцева недостатність.

У випадку нетяжкої серцевої недостатності перед застосуванням верапамілу гідрохлориду необхідний контроль серцевої недостатності за допомогою серцевих глікозидів та діуретиків. У пацієнтів із середньотяжким та тяжким ступенем серцевої недостатності можливе гостре погіршення серцевої недостатності.

Серцеві глікозиди.

Оскільки серцеві глікозиди та верапамілу гідрохлорид подовжують AV-проведення, необхідно спостерігати за пацієнтами на предмет AV-блокади та

брадикардії.

Дизопірамід.

Не рекомендується призначати за 48 годин до і 24 години після введення верапамілу гідрохлориду.

Під час застосування лікарського засобу слід уникати вживання страв та напоїв з грейпфрутом. Грейпфрут може підвищити рівень верапамілу гідрохлориду у плазмі крові.

Розчин для ін'єкцій Верапаміл-Дарниця на початку терапії слід застосовувати тільки у стаціонарі, де є можливість проведення реанімаційних заходів. Стан пацієнтів, яким вводять внутрішньовенно верапаміл, слід контролювати електрокардіографічним і гемодинамічним моніторингом.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Через можливість виникнення індивідуальної реакції на лікарський засіб, здатність реагування може змінитися настільки, що це може зашкодити керуванню транспортними засобами та виконанню іншої роботи, яка потребує підвищеної уваги, швидкості психічних та рухових реакцій.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Лікарський засіб не слід приймати в першому та другому триместрах вагітності. Прийом у третьому триместрі вагітності – тільки в разі крайньої потреби, коли результат перевищує ризик для матері та дитини. Верапаміл проникає через плаценту та виявляється у пуповинній крові.

Біологічно активна речовина проникає в грудне молоко. Обмежені дані перорального прийому за участю людини свідчать, що доза верапамілу, яка попадає в організм новонародженого, є низькою (0,1–1 % від дози, прийнятої матір'ю), тому застосування верапамілу може бути сумісним із годуванням груддю. Зважаючи на ризик появи серйозних побічних реакцій у новонароджених, яких годують груддю, верапаміл під час годування груддю необхідно застосовувати тільки у разі крайньої потреби для матері.

Спосіб застосування та дози

Внутрішньовенне введення слід здійснювати повільно (не менше 2 хвилин) під наглядом медичного персоналу, контролем ЕКГ та артеріального тиску.

Пацієнтів, які одержували верапаміл внутрішньовенно як початкове лікування нестабільної стенокардії, необхідно якнайшвидше перевести на прийом верапамілу перорально.

Рекомендовані дози для дорослих та підлітків з масою тіла понад 50 кг:

початкова доза становить 5 мг верапамілу гідрохлориду (що відповідає 2 мл лікарського засобу Верапаміл-Дарниця, розчину для ін'єкцій); у разі необхідності через 5-10 хвилин ввести ще 5 мг. Якщо необхідно, можливе подальше краплинне введення 5-10 мг Верапамілу-Дарниця, розведеного у 0,9 % розчині натрію хлориду, тривалістю 1 годину; іншим розчином для розведення може бути 5 % розчин глюкози з рН < 6,5. Середня добова доза при внутрішньовенному введенні не повинна перевищувати 100 мг верапамілу гідрохлориду.

У пацієнтів з порушеною функцією печінки біодоступність верапамілу значно збільшується. У таких випадках дозу слід визначати з обережністю.

Рекомендовані дози для дітей.

При тахікардії, пов'язаній із серцевою недостатністю, перед внутрішньовенним введенням необхідно провести дигіталізацію.

Вік	Доза
0-1 рік	Лікування призначати тільки за життєвими показаннями, якщо немає альтернативного лікування. Рідко після внутрішньовенного застосування у новонароджених та грудних дітей спостерігалися тяжкі гемодинамічні порушення, деякі з них були летальними.
Новонароджені	0,75-1 мг верапамілу гідрохлориду, що відповідає 0,3-0,4 мл Верапамілу-Дарниця, розчину для ін'єкцій.
Діти грудного віку	0,75-2 мг верапамілу гідрохлориду, що відповідає 0,3-0,8 мл Верапамілу-Дарниця, розчину для ін'єкцій.

1-5 років	2-3 мг верапамілу гідрохлориду, що відповідає 0,8-1,2 мл Верапамілу-Дарниця, розчину для ін'єкцій.
6-14 років	2-5 мг верапамілу гідрохлориду, що відповідає 1-2 мл Верапамілу-Дарниця, розчину для ін'єкцій.

Введення лікарського засобу слід припинити одразу після настання ефекту.

Діти

Контрольованих досліджень верапамілу гідрохлориду у дітей не проводилось.

Необхідно з обережністю призначати верапамілу гідрохлорид, розчин для ін'єкцій, дітям.

Передозування

Симптоми отруєння при передозуванні верапамілом залежать від кількості прийнятого лікарського засобу, часу, коли були вжиті детоксикаційні заходи, та віку пацієнта.

Переважають такі симптоми: значне зниження артеріального тиску, порушення серцевого ритму (брадикардія, граничні ритми з AV-дисоціацією та AV-блокадою високого ступеня), що можуть спричинити шок та зупинку серця, запаморочення аж до коматозного стану, ступор, гіперглікемія, гіпокаліємія, метаболічний ацидоз, гіпоксія, кардіогенний шок з набряком легенів, порушення функції нирок та судоми.

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 лікарського засобу і моторика травного тракту не визначається (відсутність кишкових шумів). Загальні реанімаційні заходи включають непрямий масаж серця, штучне дихання, дефібриляцію, кардіостимуляцію. Гемодіаліз не показаний. Гемофільтрації і, можливо, плазмаферез можуть бути корисними (антагоністи кальцію добре зв'язуються з білками плазми крові).

Особливі заходи: усунення кардіодепресивних впливів, артеріальної гіпотензії і брадикардії. Специфічним антидотом є кальцій: внутрішньовенно ввести 10-20 мл 10 % розчину глюконату кальцію (2,25-4,5 ммоль). При необхідності можна

повторити введення або провести додаткову краплинну інфузію (наприклад 5 ммоль/год).

Додаткові заходи: при AV-блокаді II і III ступеня, синусовій брадикардії, зупинці серця застосовувати атропін, ізопреналін, орципреналін або кардіостимуляцію. У випадку артеріальної гіпотензії внаслідок кардіогенного шоку та артеріальної вазодилатації застосовувати допамін (до 25 мкг/кг за хвилину), добутамін (до 15 мкг/кг за хвилину) або норадреналін. Концентрація кальцію у сироватці крові повинна відповідати верхній межі норми або бути трохи вищою за норму. У зв'язку з вазодилатацією на ранніх етапах здійснюється введення замісної рідини (розчин Рінгера або 0,9 % розчин натрію хлориду).

Верапаміл не виводиться за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: вертиго, дзвін у вухах.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: бронхоспазм.

З боку шлунково-кишкового тракту: виникнення нудоти, блювання, почуття наповненості (шлунка), запор, біль, дискомфорт у животі, кишкова непрохідність, гіперплазія ясен (гінгівіт та кровотеча).

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: можливий алергічно зумовлений гепатит з реверсивним підвищенням печінкових ферментів.

З боку обміну речовин, метаболізму: зменшення толерантності до глюкози.

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, тремор кистей і пальців рук, утруднене ковтання), судоми, синдром Паркінсона, хореоатетоз, дистональний синдром, парестезія, тремор.

З боку серцево-судинної системи: AV-блокада I, II або III ступеня, брадикардія (менше 50 уд/хв), асистолія, колапс, виражене зниження артеріального тиску, розвиток або збільшення серцевої недостатності, тахікардія; стенокардія, аж до розвитку інфаркту міокарда (особливо у хворих зі стенозом коронарних артерій), аритмія (у тому числі мерехтіння та тріпотіння шлуночків), відчуття припливів, периферичні набряки.

З боку імунної системи: гіперчутливість.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, макулопапульозні висипання, алопеція, еритро мелалгія, кропив'янка, свербіж, спостерігалися крововиливи у шкіру або слизові оболонки (пурпура), фотодерматит, гіпергідроз.

З боку опорно-рухової системи і сполучної тканини: міалгія, артралгія, м'язова слабкість, загострення міастенії (Myasthenia gravis), синдрому Ламберта-Ітона, прогресуючої м'язової дистрофії Дюшена.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: еректильна дисфункція, гінекомастія, підвищення рівня пролактину, галакторея.

З боку організму в цілому: підвищена втомлюваність.

Лабораторні дослідження: підвищення рівня печінкових ферментів і лужної фосфатази, пролактину в сироватці крові.

Інші: збільшення маси тіла, агранулоцитоз, транзиторна втрата зору на тлі максимальної концентрації лікарського засобу у плазмі крові, набряк легенів, безсимптомна тромбоцитопенія.

Повідомлялося 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-gp. Комбіноване застосування колхіцину та верапамілу не рекомендоване.

У хворих з кардіостимулятором не виключено підвищення Pacing-Sensing (кроко-сенсорного) порога через застосування верапамілу гідрохлориду.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Не заморожувати.

Упаковка

По 2 мл в ампулі, по 10 ампул в контурній чарунковій упаковці в пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

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

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).