

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ІЗОПТИН® (ISOPTIN®)

Склад:

діюча речовина: 2 мл розчину містять 5 мг верапамілу гідрохлориду (2,5 мг/мл);

допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію з переважачою дією на серце, похідне фенілалкіламіну. Код АТС C08D A01.

Клінічні характеристики.

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.

Тяжка гіпотензія або кардіогенний шок.

Гостра фаза інфаркту міокарда з ускладненнями (брадикардія, артеріальна гіпотензія, серцева недостатність).

Атріовентрикулярна блокада II і III ступеня (крім пацієнтів, яким імплантований штучний шлуночковий водій ритму).

Синдром слабкості синусового вузла (крім пацієнтів, яким імплантований штучний шлуночковий водій ритму).

Тяжка застійна серцева недостатність (окрім випадків, коли вторинна надшлуночкова тахікардія піддається терапії верапамілу гідрохлоридом).

Тріпотіння/мерехтіння передсердь із супутнім синдромом Вольфа – Паркінсона – Уайта або LGL-синдромом (ризик виникнення шлуночкової тахіаритмії, включаючи фібриляцію шлуночків).

Шлуночкова тахікардія. Внутрішньовенне введення верапамілу гідрохлориду пацієнтам з ускладненою шлуночковою тахікардією ($QRS \geq 0,12$ сек) може призвести до значного погіршення кровообігу та фібриляції шлуночків. Належна діагностика перед лікуванням та виключення ускладненої шлуночкової тахікардії повинні проводитись в умовах реанімації.

Гіперчутливість до верапамілу або до будь-якого іншого компонента препарату.

Протипоказано застосовувати внутрішньовенно у пацієнтів, які приймають β -адреноблокатори (крім реанімаційних заходів).

У разі гострої коронарної недостатності внутрішньовенне введення препарату повинно бути ретельно обґрунтованим (необхідно виключити можливість інфаркту міокарда), за станом пацієнта треба пильно наглядати.

Спосіб застосування та дози.

Внутрішньовенне введення повинно здійснюватись повільно (не менше 2 хв) під наглядом медичного персоналу, контролем ЕКГ та артеріального тиску. Пацієнти, які одержували верапаміл

внутрішньовенно як стартове лікування нестабільної стенокардії, мають бути якнайшвидше переведені на прийом верапамілу перорально.

Рекомендовані дози для дорослих та підлітків з вагою понад 50 кг:

Початкова доза становить 5 мг верапамілу гідрохлориду (що відповідає 2 мл Ізоптину[®], розчину для ін'єкцій); за необхідності через 5–10 хвилин вводять ще 5 мг.

Якщо необхідно, можливе подальше крапельне введення 5–10 мг Ізоптину[®], розведеного у фізіологічному розчині, тривалістю 1 год; 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 визначають з обережністю.

Рекомендовані дози для дітей

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

Вік	Доза
0 – 1 рік	Лікування призначають тільки за життєвими показаннями, якщо немає альтернативного лікування. Рідко після внутрішньовенного застосування у новонароджених та грудних дітей спостерігались тяжкі гемодинамічні порушення, деякі з них були фатальними.
Новонароджені	0,75 – 1 мг верапамілу гідрохлориду, що відповідає 0,3–0,4 мл Ізоптину [®] , розчину для ін'єкцій.
Грудні діти	0,75 – 2 мг верапамілу гідрохлориду, що відповідає 0,3–0,8 мл Ізоптину [®] , розчину для ін'єкцій.
1 – 5 років	2 – 3 мг верапамілу гідрохлориду, що відповідає 0,8–1,2 мл Ізоптину [®] , розчину для ін'єкцій.
6 – 14 років	2 – 5 мг верапамілу гідрохлориду, що відповідає 1–2 мл Ізоптину [®] , розчину для ін'єкцій.

Введення препарату припиняють одразу після настання ефекту.

Побічні реакції.

Наступні реакції відмічались при внутрішньовенному застосуванні верапамілу гідрохлориду у контрольованих клінічних дослідженнях за участю 324 пацієнтів. В межах кожної системи органів реакції класифіковані по частоті їх виникнення: часто: $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

Розлади з боку нервової системи: часто - запаморочення, головний біль.

Розлади з боку серцево-судинної системи: часто - брадикардія, зниження артеріального тиску; нечасто - тахікардія (такі ж самі побічні реакції спостерігались у відкритих клінічних дослідженнях за участю більш ніж 7900 пацієнтів).

Шлунково-кишкові розлади: нечасто - нудота та дискомфорт у животі.

Повідомлялось про випадки судом під час застосування верапамілу гідрохлориду в ін'єкційній формі, а також про рідкі випадки гіперчутливості, бронхоспазму, що супроводжувались свербежем та кропив'янкою.

Інші клінічно важливі побічні реакції, зумовлені цією або іншими лікарськими формами препарату, перелічені нижче за системами органів:

Розлади з боку нервової системи: сонливість, екстрапірамідні розлади.

Порушення з боку органу слуху та вестибулярного апарату: запаморочення.

Зміни з боку шкіри і підшкірних тканин: синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, гіпергідроз.

Одноразово з постмаркетингових спостережень повідомлялось про параліч (тетрапарез), асоційований з комбінованим застосуванням верапамілу та колхіцину. Це може бути обумовлене проникненням колхіцину через гемато-енцефалічний бар'єр внаслідок пригнічення верапамілом CYP3A4 та P-gp. Комбіноване застосування колхіцину та верапамілу не рекомендоване.

Передозування.

Симптоми, які спостерігаються при передозуванні верапамілу: зниження артеріального тиску, брадикардія з АВ блокадою та зупинкою синусового вузла, асистолія, кардіальний шок, кома, набряк легенів, гіперглікемія, ступор, метаболічний ацидоз.

Терапевтичні заходи при передозуванні: пріоритетом є виведення токсинів та досягнення серцево-судинної стабільності. Верапамілу гідрохлорид не піддається діалізу, тому гемодіаліз не показаний. Однак рекомендується провести гемофільтрацію та, за необхідності, фerez плазми (високий ступінь зв'язування антагоністів кальцію з білками плазми).

Звичайні реанімаційні заходи включають непрямий масаж серця, штучне дихання, дефібриляцію та кардіостимуляцію.

Особливі заходи: усунення кардіодепресивних впливів, артеріальної гіпотензії і брадикардії.

Брадикардію лікують симптоматично із застосуванням атропіну та/або бета-симпатоміметиків. У випадках тяжкої брадикардії необхідно застосовувати кардіостимуляцію.

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 повільну крапельну інфузію (напр., 5 ммоль/год).

При артеріальній гіпотензії, яка виникла в результаті кардіального шоку або артеріальної вазодилатації, необхідно застосовувати допамін (до 25 мг/хв/кг) або добутамін (до 15 мг/хв/кг). Дози залежать від бажаного ефекту. Концентрації кальцію у сироватці повинні відповідати верхній межі норми або бути трохи вищими за норму. У зв'язку з вазодилатацією на ранніх етапах проводиться введення замісної рідини (розчин Рингера або фізіологічний розчин).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Верапамілу гідрохлорид здатен потрапляти в плаценту та виявляється у пуповинній крові.

Репродуктивні дослідження проводились на кролях та пацюках у пероральних дозах, перевищуючих в 1,5 раза (15 мг/кг/день) та у 6 разів (60 мг/кг/день) пероральну добову дозу для людини, відповідно, та продемонстрували відсутність тератогенності. Однак у пацюків така багатократно підвищена доза (в порівнянні з дозою для людини) була ембріоцидною та затримувала ембріональний ріст і розвиток ймовірно через материнські побічні ефекти, що проявлялись зменшенням ваги самок. Ця пероральна доза у пацюків також спричиняла гіпотензію. Однак адекватних та добре контрольованих досліджень внутрішньовенного застосування верапамілу гідрохлориду під час вагітності немає. Оскільки результати репродуктивних досліджень на тваринах є не завжди прогнозованими по відношенню до людини, внутрішньовенне введення препарату вагітним можливе тільки у разі крайньої необхідності.

Біологічно активна речовина проникає в грудне молоко. В окремих випадках верапамілу гідрохлорид може спричинити гіперпролактинемію та галакторею. Обмежені дані перорального прийому за участю людини свідчать, що доза верапамілу, яка попадає в організм новонародженого, є низькою (0,1 – 1% від пероральної дози, прийнятої матір'ю), тому застосування верапамілу може бути сумісним з годуванням груддю. Однак на даний момент немає даних щодо застосування ін'єкцій чи інфузій верапамілу під час годування груддю. Зважаючи на ризик появи серйозних побічних реакцій у новонароджених, яких годують груддю, верапаміл під час лактації повинен застосовуватись тільки у разі крайньої потреби для матері.

Діти.

Контрольоване вивчення верапамілу гідрохлориду не проводилось на педіатричних пацієнтах. Необхідно з обережністю призначати верапамілу гідрохлорид, розчин для ін'єкцій дітям.

Особливості застосування.

Верапамілу гідрохлорид (захищений від світла у найбільш поширених парентеральних розчинах) фізично сумісний та хімічно стабільний протягом 24 годин при температурі 25 °С.

Внутрішньовенне введення необхідно проводити повільно (не менше 2 хв.), при цьому треба

спостерігати за станом пацієнта та, при можливості, моніторувати параметри ЕКГ та вимірювати артеріальний тиск.

У незначній кількості пацієнтів, які отримували лікування верапамілу гідрохлоридом, спостерігались стани, що були життєзагрожуючими (шлуночкова тахікардія на фоні тріпотіння/фібриляції передсердь за наявності додаткових провідних шляхів, значна артеріальна гіпотензія або критична брадикардія/асистолія).

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 кров'яного тиску нижче вихідних показників, що є зазвичай мимолетним та безсимптомним, але може проявлятися у запамороченні.

Брадикардія тяжкого ступеня/асистолія

Верапамілу гідрохлорид діє на атріо-вентрикулярний та сино-атріальний вузли, що рідко може приводити до атріо-вентрикулярної блокади II - III ступенів, брадикардії, у крайніх випадках до асистолії. Це може статися у пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла, що частіше буває у літніх пацієнтів.

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

Блокада серця

Верапамілу гідрохлорид подовжує час проведення через атріо-вентрикулярний вузол. Розвиток атріо-вентрикулярної блокади II - III ступенів або 1-, 2- або 3-пучковий блок вимагає зниження подальшої дози або припинення терапії верапамілом та впровадження відповідного лікування, якщо необхідно.

Серцева недостатність

У випадку нетяжкої або ритмозалежної серцевої недостатності перед застосуванням верапамілу гідрохлориду необхідний контроль серцевої недостатності за допомогою серцевих глікозидів та діуретиків. У пацієнтів з середньо-тяжким та тяжким ступенем серцевої недостатності (легеневий заклинюючий тиск вище 20 мм рт.ст., фракція викиду менше 30%) може відбутися гостре погіршення серцевої недостатності.

Супутня антиаритмічна терапія

Серцеві глікозиди: оскільки серцеві глікозиди та верапамілу гідрохлорид подовжують AV проведення, необхідно спостерігати за пацієнтами на предмет AV блокади та брадикардії.

Хінідин: повідомлялося про рідкісні випадки гіпотензії у пацієнтів, у яких одночасно застосовувалися хінідин перорально та верапамілу гідрохлорид внутрішньовенно. Цю комбінацію необхідно застосовувати з обережністю.

-адреноблокатори: внутрішньовенне введення верапамілу гідрохлориду застосовувалося у пацієнтів, які отримували -блокатори перорально, без розвитку серйозних побічних реакцій. Однак оскільки дана комбінація може послаблювати скоротливість міокарда або AV провідність, повинна враховуватись можливість небажаної взаємодії. Одночасне внутрішньовенне застосування -блокаторів та верапамілу гідрохлориду призводило до серйозних побічних реакцій (див. розділ «Протипоказання»), особливо у пацієнтів з тяжкою кардіоміопатією, застійною серцевою недостатністю або недавнім інфарктом міокарда. Асимптоматична брадикардія (36 ударів/хв) з блукаючим передсердним водієм ритму спостерігались у пацієнта, що одночасно отримував очні краплі тимолол (-адреноблокатор) та перорально верапамілу гідрохлорид.

Дізопірамід: не рекомендовано призначати за 48 годин до і 24 години після введення верапамілу гідрохлориду.

Флекаїнід: дослідження на здорових добровольцях показали, що супутнє застосування флекаїніду та верапамілу гідрохлориду може мати додаткові ефекти, які послаблюють скоротливість міокарду, подовжують AV провідність та реполяризацію.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

У рідких випадках, включаючи пацієнтів з важкою кардіоміопатією, застійною серцевою недостатністю або недавнім інфарктом міокарду, яким призначали внутрішньовенно ін екції - адреноблокаторів або дизопірамід разом з внутрішньовенним введенням верапамілу гідрохлориду, були відмічені серйозні побічні реакції. Вживання верапамілу гідрохлориду з препаратами, що знижують адренергічну функцію, може призвести до посилення гіпотензивного ефекту. Верапаміл є інгібітором ферментів CYP3A4 та P-глікопротеїнів (P-gp).

Альфа-адреноблокатори

Празозин: збільшення C_{\max} празозину в сироватці крові приблизно на 40% без впливу на період напіввиведення;

Теразозин: збільшення площі під кривою концентрація-час теразозину приблизно на 24% та C_{\max} теразозину приблизно на 25% в сироватці крові. Празозин, теразозин: додатковий гіпотензивний ефект.

Антиаритмічні препарати

Флекаїнід: мінімальна дія на кліренс флекаїніду в плазмі крові (<~10%); не впливає на кліренс верапамілу в плазмі крові.

Хінідин: зменшення орального кліренсу хінідину (~35%).

-адреноблокатори

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.

Серцеві глікозиди

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

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

Антиастматичні препарати

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

Протисудомні препарати

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

Антидепресанти

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

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

Протимікробні засоби:

Кларитроміцин, еритроміцин, телітроміцин: можливе підвищення рівнів верапамілу.

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

Антинеопластичні засоби:

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

Фенобарбітал: підвищує оральний кліренс верапамілу в 5 разів.

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

Мідазолам: збільшення AUC в 3 рази та C_{\max} в 2 рази.

Імунологічні препарати:

Циклоспорин: збільшення AUC, C_{\max} , C_{SS} на приблизно 45%.

Еверолімус, сіролімус, такролімус: можливе збільшення рівнів цих препаратів.

Інгібітори ГМГ-КоА редуктази: лікування інгібіторами ГМГ-КоА редуктази (симвастатин, аторвастатин, ловастатин) у пацієнтів, які приймають верапаміл, повинно починатись з найнижчих можливих доз та поступово збільшуватися. Якщо пацієнту, який вже приймає верапаміл, необхідне призначення інгібітору ГМГ-КоА редуктази, слід врахувати необхідне зниження дози статинів і підібрати дозування відповідно концентрації холестерину в плазмі крові.

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

Ловастатин: можливе підвищення рівню ловастатину.

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

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

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

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

Циметидин: зниження кліренсу верапамілу після його внутрішньовенного введення.

Ацетилсаліцилова кислота: підвищена можливість кровоточивості.

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

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

Літій: підвищення нейротоксичності, без зміни або з підвищенням рівню літію. Однак, у пацієнтів, що постійно приймають стабільну дозу літію перорально, додання верапамілу гідрохлориду викликало також зниження рівню літію в плазмі крові. За пацієнтами, які застосовують обидва препарати, потрібен моніторинг.

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

Лікарські засоби, що зв'язуються з білками плазми крові: оскільки верапамілу гідрохлорид добре зв'язується з білками плазми крові, його потрібно з обережністю призначати пацієнтам, які отримують інші препарати, що добре зв'язуються з білками плазми.

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

М'язові релаксанти: верапамілу гідрохлорид може потенціювати активність нервово-м'язових релаксантів (курареподібної дії та деполяризуючих). Одночасне призначення цих препаратів може потребувати зниження дози одного з них.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Верапаміл, діюча речовина препарату, 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 в клітинах міокарда та зменшення постнавантаження. Завдяки блокуванню кальцієвих каналів гладкої мускулатури коронарних артерій приток крові до міокарда посилюється, навіть у постстенотичних ділянках, і спазм коронарних артерій знімається. Ці властивості визначають антиішемічну та антиангінальну ефективність препарату при всіх формах ішемічної хвороби серця. Антигіпертензивна ефективність препарату обумовлена зменшенням опору периферичних судин без збільшення частоти серцевих скорочень як рефлекторної відповіді. Небажаних змін фізіологічних величин тиску крові не спостерігається. Препарат має виражену антиаритмічну дію, особливо при надшлуночкової 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 хв, кінцевий – 2–5 год. Антиаритмічна дія при внутрішньовенному введенні розвивається протягом 1–5 хв. (як правило, менше 2 хв), гемодинамічні ефекти – протягом 3–5 хв. При в/в введенні антиаритмічна дія триває приблизно 2 години, гемодинамічна – 10–20 хвилин. У пацієнтів з порушеннями функції печінки виведення верапамілу уповільнюється. Приблизно 70 % верапамілу гідрохлориду виводиться у вигляді метаболітів нирками, лише 3–4 % препарату виводиться у незміненому вигляді. Завдяки цьому порушення функції нирок не впливає на фармакокінетику верапамілу. До 16 % верапамілу виводиться з випорожненнями.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин, що не містить сторонніх домішок.

Несумісність. Слід уникати змішування внутрішньовенного верапамілу гідрохлориду з альбуміном, амфотеріцином В, гідралазину гідрохлоридом, триметопримом та сульфаметоксазолом. З метою збереження стабільності цей препарат не рекомендують розводити розчинами, що містять натрію лактат. Верапамілу гідрохлорид буде утворювати осад у будь-якому розчині з рН вище 6,0.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 2 мл в ампулі, по 5 ампул в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Ебботт ГмбХ і Ко.КГ, Німеччина, вироблено Ебеве Фарма ГмбХ Нфг.КГ, Австрія/Abbott GmbH & Co.KG, Germany manufactured by Ebewe Pharma GmbH. Nfg. KG, Austria.

Місцезнаходження. 67061, Людвігсхафен, Німеччина/67061, Ludwigshafen, Germany.