

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВЕРАПАМИЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Верапамил

Международное непатентованное или группировочное наименование: верапамил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка 40 мг содержит:

действующее вещество: верапамила гидрохлорид 40 мг.

вспомогательные вещества: кальция фосфат двузамещенный, крахмал, бутилгидроксанизол, тальк очищенный, магния стеарат, желатин, метилпарабен;

оболочка: гидроксипропилметилцеллюлоза, титана диоксид, тальк очищенный, индигокармин.

1 таблетка 80 мг содержит:

действующее вещество: верапамила гидрохлорид 80 мг.

вспомогательные вещества: кальция фосфат двузамещенный, крахмал, бутилгидроксанизол, тальк очищенный, магния стеарат, желатин, метилпарабен;

оболочка: гидроксипропилметилцеллюлоза, титана диоксид, тальк очищенный.

Описание

Верапамил, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки синего цвета, покрытые пленочной оболочкой. Цвет таблетки на изломе – белый или почти белый.

Верапамил, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки белого или почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой. Цвет таблетки на изломе – белый или почти белый.

Фармакотерапевтическая группа: блокаторы кальциевых каналов; селективные блокаторы кальциевых каналов с прямым действием на сердце; производные фенилалкиламина.

Код АТХ: C08DA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Верапамил блокирует трансмембранное поступление ионов кальция (и, возможно, ионов натрия) через "медленные" каналы в клетки проводящей системы миокарда и гладкомышечные клетки миокарда и сосудов. Антиаритмическое действие верапамила, вероятно, связано с его воздействием на "медленные" каналы в клетках проводящей системы

сердца. Электрическая активность синоатриального (SA) и атриовентрикулярного (AV) узлов в значительной степени зависит от поступления в клетки кальция по "медленным" каналам. Ингибируя это поступление кальция, верапамил замедляет атриовентрикулярное (AV) проведение и увеличивает эффективный рефрактерный период в AV узле пропорционально частоте сердечных сокращений (ЧСС). Этот эффект приводит к снижению частоты сокращений желудочков у пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) и/или трепетанием предсердий. Прекращая повторный вход возбуждения в AV узле, верапамил может восстановить правильный синусовый ритм у пациентов с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией, включая синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW).

Верапамил не оказывает влияния на проведение по дополнительным проводящим путям, не влияет на нормальный потенциал действия предсердий или время внутрижелудочкового проведения, но снижает амплитуду, скорость деполяризации и проведения в измененных волокнах предсердий. Верапамил не вызывает спазма периферических артерий и не изменяет общее содержание кальция в сыворотке крови. Снижает постнагрузку и сократимость миокарда. У большинства пациентов, включая пациентов с органическими поражениями сердца, отрицательное инотропное действие верапамила нивелируется снижением постнагрузки, сердечный индекс обычно не уменьшается, но у пациентов с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью (давление заклинивания в легочной артерии более 20 мм рт. ст., фракция выброса левого желудочка менее 35 %) может наблюдаться острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

Фармакокинетика

Верапамила гидрохлорид представляет собой рацемическую смесь, состоящую из одинакового количества R-энантиомера и S-энантиомера.

Норверапамил является одним из 12 метаболитов, обнаруженных в моче. Фармакологическая активность норверапамила составляет 10–20 % от фармакологической активности верапамила, а доля норверапамила составляет 6 % от выводимого препарата. Равновесные концентрации норверапамила и верапамила в плазме крови сходные. Равновесная концентрация при длительном применении один раз в сутки достигается через 3–4 дня.

Абсорбция

Более 90 % верапамила быстро всасывается в тонком кишечнике после приема внутрь. Средняя системная биодоступность после однократного приема верапамила внутрь составляет 22 %, что обусловлено выраженным эффектом "первичного прохождения" через печень. Биодоступность верапамила при повторном применении увеличивается приблизительно в 2 раза. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) верапамила в плазме крови составляет 1–2 часа. Максимальная концентрация норверапамила в плазме крови достигается примерно через 1 час после приема верапамила. Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность верапамила.

Распределение

Верапамил хорошо распределяется в тканях организма, объем распределения (V_d) у здоровых добровольцев составляет 1,8–6,8 л/кг. Связь с белками плазмы крови – около 90 %.

Биотрансформация

Верапамил подвергается интенсивному метаболизму. Метаболические исследования *in vitro* показали, что верапамил метаболизируется изоферментами CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18 цитохрома P450. У здоровых добровольцев после приема внутрь верапамил подвергается интенсивному метаболизму в печени, при этом обнаружены 12 метаболитов, большинство из которых – в следовых количествах. Основные метаболиты были идентифицированы как формы N и O-деалкилированных производных верапамила. Среди метаболитов верапамила только норверапамил обладает фармакологическим действием

(около 20 % по сравнению с исходным соединением), что было выявлено в ходе исследования на собаках.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) после приема верапамила внутрь составляет 3–7 часов. В течение 24 часов около 50 % дозы верапамила выводится почками, в течение пяти дней – 70 %. До 16 % дозы верапамила выводится через кишечник. Примерно 3–4 % верапамила выводится почками в неизмененном виде. Общий клиренс верапамила примерно совпадает с печеночным кровотоком, т.е. около 1 л/ч/кг (в диапазоне: 0,7–1,3 л/ч/кг).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Возраст может оказать влияние на фармакокинетические параметры верапамила при его приеме пациентами с артериальной гипертензией. $T_{1/2}$ может быть увеличен у пожилых пациентов. Взаимосвязи между антигипертензивным действием верапамила и возрастом не было выявлено.

Пациенты с почечной недостаточностью

Нарушение функции почек не оказывает влияния на фармакокинетические параметры верапамила, что было выявлено в ходе сравнительных исследований с участием пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и пациентов с нормальной функцией почек. Верапамил и норверапамил практически не выводятся при гемодиализе.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ удлиняется из-за более низкого перорального клиренса верапамила и большего V_d .

Показания к применению

Препарат Верапамил показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Артериальная гипертензия.
- Ишемическая болезнь сердца, включая хроническую стабильную стенокардию (классическая стенокардия напряжения); нестабильную стенокардию; стенокардию, обусловленную спазмом коронарных сосудов (стенокардия Принцметала).
- Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия.
- Фибрилляция/трепетание предсердий, сопровождающиеся тахиаритмией (за исключением синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта и Лауна-Ганонга-Левина).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к верапамилу или к любому из вспомогательных веществ;
- кардиогенный шок;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени, за исключением пациентов с электрокардиостимулятором;
- синдром слабости синусового узла, за исключением пациентов с электрокардиостимулятором;
- сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка менее 35 % и/или давлением заклинивания легочной артерии более 20 мм рт.ст., за исключением

сердечной недостаточности, вызванной наджелудочковой тахикардией, подлежащей лечению верапамилом;

- фибрилляция/трепетание предсердий при наличии дополнительных проводящих путей (синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, Лауна-Ганонга- Левина). Данные пациенты подвержены риску развития желудочковой тахикардии, в том числе фибрилляции желудочков в случае приема верапамила;
- одновременное применение бета-адреноблокаторов (внутривенно);
- одновременное применение с ивабрадином;
- беременность, лактация;
- детский возраст от 0 до 18 лет.

С осторожностью

- Выраженное снижение артериального давления (АД);
- острый инфаркт миокарда;
- дисфункция левого желудочка;
- атриовентрикулярная блокада (AV-блокада) I степени;
- брадикардия;
- асистолия;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- сердечная недостаточность;
- нарушение функции почек и/или тяжелые нарушения функции печени;
- заболевания, затрагивающие нервно-мышечную передачу (миастения гравис, синдром Ламбера-Итона, мышечная дистрофия Дюшенна);
- одновременный прием с:
 - сердечными гликозидами, хинидином, флекаинидом, симвастатином, ловастатином;
 - ритонавиром и другими противовирусными препаратами для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции);
 - бета-адреноблокаторами для приема внутрь;
 - средствами, связывающимися с белками плазмы крови;
- пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Нет достаточных данных о применении верапамила у беременных женщин. Исследования на животных не выявляют прямого или косвенного токсического действия на репродуктивную систему. В связи с тем, что результаты исследований лекарственных средств на животных не всегда позволяют прогнозировать ответ на лечение у человека, верапамил можно применять при беременности только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода/ребенка.

Верапамил проникает через плацентарный барьер и обнаруживается в крови пупочной вены при родах.

Период грудного вскармливания

Верапамил и его метаболиты выделяются в грудное молоко. Имеющиеся ограниченные данные в отношении приема верапамила показывают, что доза верапамила, которую получают грудные дети с молоком матери, достаточно мала (0,1–1 % от дозы верапамила, которую приняла мать), и применение верапамила может быть совместимо с кормлением грудью. Однако нельзя исключать наличие риска для новорожденных и грудных детей. Учитывая возможность возникновения серьезных нежелательных реакций у грудных детей, верапамил в период грудного вскармливания следует применять только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой, принимать желательно во время приема пищи или сразу после еды, их нельзя рассасывать или разжевывать.

Дозу препарата Верапамил следует подбирать индивидуально в зависимости от клинической картины и тяжести заболевания.

Начальная доза – 40–80 мг 3–4 раза в день.

Средняя суточная доза для всех рекомендуемых показаний к применению варьирует от 240 до 360 мг. При длительном применении не следует превышать суточную дозу 480 мг, однако при кратковременной терапии возможно использование более высокой суточной дозы. В максимальной суточной дозе препарат необходимо принимать только в стационаре. Нет ограничений в отношении длительности приема препарата. Не следует резко отменять препарат Верапамил после длительной терапии, рекомендуется постепенно снижать дозу до полной отмены препарата. Препарат Верапамил в дозе 40 мг следует применять пациентам, у которых ожидается удовлетворительный ответ на низкие дозы (пациенты с нарушением функции печени или пожилые пациенты).

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Препарат Верапамил у пациентов с нарушениями функции почек следует применять с осторожностью и под тщательным контролем.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени метаболизм верапамила замедлен в большей или меньшей степени в зависимости от тяжести нарушения функции печени, что приводит к усилению и увеличению длительности действия верапамила. Поэтому дозу препарата у пациентов с нарушением функции печени следует подбирать с особой осторожностью и лечение начинать с более низких доз.

Дети

Безопасность и эффективность применения верапамила у детей до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Побочное действие

Нежелательные реакции верапамила спонтанно сообщались в течение длительного времени применения оральной формы верапамила. Ниже приведена частота их возникновения:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Наиболее часто наблюдались следующие нежелательные реакции: головная боль, головокружение, тошнота, запор, боль в животе, брадикардия, тахикардия, ощущение сердцебиения, выраженное снижение АД, «приливы» крови к коже лица, периферические отеки и повышенная утомляемость.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна

- гиперчувствительность.

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто

- нарушение переносимости глюкозы.

Частота неизвестна

- гиперкалиемия.

Психические нарушения

Часто

- нервозность.

Редко

- сонливость.

Частота неизвестна

- депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто

- головокружение;
- головная боль.

Редко

- парестезия;
- тремор.

Частота неизвестна

- периферическая невропатия;
- экстрапирамидные нарушения;
- паралич (тетрапарез)¹;
- судорожные припадки;
- обморок;
- тревожность;

- заторможенность;
- астения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Редко

- шум в ушах.

Частота неизвестна

- вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Часто

- выраженная брадикардия.

Нечасто

- ощущение сердцебиения;
- тахикардия.

Редко

- стенокардия вплоть до развития инфаркта миокарда (особенно у больных с тяжелым обструктивным поражением коронарных артерий);
- аритмии (в том числе мерцание и трепетание желудочков).

Частота неизвестна

- атриовентрикулярная блокада I, II, III степени;
- развитие или усугубление сердечной недостаточности;
- синусовая брадикардия;
- остановка деятельности синусового узла («синус-арест»);
- асистолия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто

- «приливы» крови к коже лица;
- выраженное снижение артериального давления и/или ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна

- бронхоспазм;
- одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто

- запор;
- тошнота.

Нечасто

- боль в животе.

Редко

- рвота;
- диарея;
- повышение аппетита.

Частота неизвестна

- дискомфорт в животе;
- вздутие живота;
- гиперплазия десен;
- кишечная непроходимость.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто

- аллергический гепатит с обратимым увеличением специфических ферментов печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто

- эритромелалгия.

Редко

- гипергидроз.

Очень редко

- фотосенситивная реакция.

Частота неизвестна

- ангионевротический отек;
- синдром Стивенса-Джонсона;
- мультиморфная экссудативная эритема;
- макулопапулезная сыпь;
- алопеция;
- кожный зуд;
- пурпура;
- пруритус;
- крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Очень редко

- ухудшение состояния при миастении гравис;
- синдром Ламберта-Итона;
- прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшена.

Частота неизвестна

- артралгия;

- мышечная слабость;
- миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна

- почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Частота неизвестна

- эректильная дисфункция;
- галакторея;
- гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто

- периферические отеки.

Нечасто

- повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна

- повышение концентрации пролактина;
- транзитное повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы.

¹ – в период пострегистрационного применения сообщалось о единичном случае развития паралича (тетрапареза), связанного с совместным применением верапамила и колхицина. Это могло быть связано с проникновением колхицина через гематоэнцефалический барьер вследствие подавления активности изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина под действием верапамила.

Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД, синусовая брадикардия, переходящая в АВ-блокаду и остановку деятельности синусового узла («синус-арест»); гипергликемия, ступор и метаболический ацидоз. Имеются сообщения о летальных случаях в результате передозировки.

Лечение

Следует проводить поддерживающую симптоматическую терапию. При передозировке эффективными мероприятиями являются бета-адренергическая стимуляция и/или парентеральное введение препаратов кальция (кальция хлорид). При клинических значениях гипотензивных реакций или АВ-блокаде следует назначить вазопрессорные препараты или кардиостимуляцию соответственно. При асистолии необходимо применить бета-адренергическую стимуляцию (изопреналин), другие вазопрессорные препараты или реанимационные мероприятия. Гемодиализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Метаболические исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что верапамил метаболизируется под действием изоферментов CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18 цитохрома P450.

Верапамил является ингибитором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Клинически значимое взаимодействие было отмечено при одновременном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4, при этом наблюдалось повышение концентрации верапамила в плазме крови, в то время как индукторы изофермента CYP3A4 снижали концентрацию верапамила в плазме крови. При одновременном применении подобных препаратов следует учитывать возможность данного взаимодействия.

В таблице ниже представлены данные по возможному лекарственному взаимодействию, обусловленному фармакокинетическими параметрами.

Возможные виды взаимодействия, связанные с изоферментной системой CYP–450		
Препарат	Возможное лекарственное взаимодействие	Комментарий
<u>Альфа-адреноблокаторы</u>		
Празозин	Увеличение максимальной концентрации (C _{max}) празозина (~ 40 %), не влияет на T _{1/2} празозина	Дополнительное антигипертензивное действие.
Теразозин	Увеличение площади под фармакокинетической кривой (AUC) теразозина (~ 24 %) и C _{max} (~ 25 %)	
<u>Антиаритмические средства</u>		
Флекаинид	Минимальное действие на клиренс флекаинида в плазме крови (< ~ 10 %); не влияет на клиренс верапамила в плазме крови.	–
Хинидин	Снижение перорального клиренса хинидина (~ 35 %).	Выраженное снижение АД. Может наблюдаться отек легких у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.
<u>Средства для лечения бронхиальной астмы</u>		
Теofilлин	Уменьшение перорального и системного клиренса (~ 20 %).	Уменьшение клиренса у курящих пациентов (~ 11 %).
<u>Противосудорожные/противоэпилептические средства</u>		
Карбамазепин	Увеличение AUC карбамазепина (~ 46 %) у	Увеличение концентрации карбамазепина, что может привести к развитию таких

	пациентов с устойчивой парциальной эпилепсией.	нежелательных реакций карбамазепина как диплопия, головная боль, атаксия или головокружение
Фенитоин	Уменьшение концентрации верапамила в плазме крови.	—
<u>Антидепрессанты</u>		
Имипрамин	Увеличение AUC имипрамина (~ 15 %).	Не влияет на концентрацию активного метаболита дезипрамина
<u>Гипогликемические средства</u>		
Глибенкламид	Увеличение $C_{\max}$ глибенкламида (~ 28 %), AUC (~ 26 %)	—
Метформин	—	Совместное применение верапамила с метформином может снизить эффективность метформина
<u>Противоподагрические средства</u>		
Колхицин	Увеличение AUC колхицина (~ в 2 раза) и $C_{\max}$ (~ в 1,3 раза).	Снизить дозу колхицина (см. инструкцию по применению колхицина).
<u>Противомикробные средства</u>		
Кларитромицин	Возможно повышение концентрации верапамила.	—
Эритромицин	Возможно повышение концентрации верапамила.	—
Рифампицин	Уменьшение AUC (~ 97 %), $C_{\max}$ (~ 94 %), биодоступности (~ 92 %) верапамила.	Антигипертензивное действие может уменьшаться.
Телитромицин	Возможно повышение концентрации верапамила	—
<u>Противоопухолевые средства</u>		
Доксорубицин	Увеличение AUC (104 %) и $C_{\max}$ (61 %) доксорубицина	У пациентов с мелкоклеточным раком легких
<u>Барбитураты</u>		
Фенобарбитал	Увеличение перорального клиренса верапамила ~ в 5 раз	—
<u>Бензодиазепины и другие транквилизаторы</u>		

Буспирон	Увеличение AUC и C_{max} буспирона ~ в 3,4 раза	—
Мидазолам	Увеличение AUC (~ в 3 раза) и C_{max} (~ в 2 раза) мидазолама	—
<u>Бета-адреноблокаторы</u>		
Метопролол	Увеличение AUC (~ 32,5 %) и C_{max} (~ 41 %) метопролола у пациентов со стенокардией.	—
Пропранолол	Увеличение AUC (~ 65 %) и C_{max} (~ 94 %) пропранолола у пациентов со стенокардией.	—
<u>Сердечные гликозиды</u>		
Дигитоксин	Уменьшение общего клиренса (~ 27 %) и экстраренального клиренса (~ 29 %) дигитоксина	—
Дигоксин	Увеличение C_{max} (на ~ 44 %), C_{12h} (на ~ 53 %), C_{ss} (на ~ 44 %) и AUC (на ~ 50 %) дигоксина у здоровых добровольцев	Снизить дозу дигоксина.
<u>Другие лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний</u>		
Ивабрадин	Одновременное применение с ивабрадином противопоказано из-за дополнительного понижающего эффекта на частоту сердечных сокращений верапамила к ивабрадину.	—
<u>Антагонисты H_2 рецепторов</u>		
Циметидин	Увеличение AUC R- (~ 25 %) и S- (~ 40 %) верапамила с соответствующим уменьшением клиренса R- и S-верапамила.	—
<u>Иммунологические/иммуносупрессивные средства</u>		
Циклоспорин	Увеличение AUC, C_{ss} , C_{max} (на ~ 45 %) циклоспорина	—
Эверолимус	Эверолимус: увеличение AUC (~ в 3,5 раза) и C_{max} (~ в 2,3 раза). Верапамил: увеличение C_{trough}	Может потребоваться определение концентрации и титрование дозы эверолимуса.

	(концентрация препарата в плазме крови непосредственно перед приемом его очередной дозы) (~ в 2,3 раза).	
Сиролимус	Увеличение AUC сиролимуса (~ в 2,2 раза); увеличение AUC S-верапамила (~ в 1,5 раза).	Может потребоваться определение концентрации и титрование дозы сиролимуса
Такролимус	Возможно повышение концентрации такролимуса	–
<u>Гиполипидемические средства (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы))</u>		
Аторвастатин	Возможно повышение концентрации аторвастатина в плазме крови, увеличение AUC верапамила ~ 43 %	Дополнительная информация представлена ниже
Ловастатин	Возможно повышение концентрации ловастатина и AUC верапамила (~ 63 %) и C _{max} (~ 32 %) в плазме крови	
Симвастатин	Увеличение AUC (~ в 2,6 раза) и C _{max} (~ в 4,6 раза) симвастатина	
<u>Агонисты рецепторов серотонина</u>		
Алмотриптан	Увеличение AUC (~ 20 %) и C _{max} (~ 24 %) алмотриптана	–
<u>Урикозурические средства</u>		
Сульфинпиразон	Увеличение перорального клиренса верапамила (~ в 3 раза), снижение биодоступности (~ 60 %)	Антигипертензивное действие может уменьшаться.
<u>Антикоагулянты</u>		
Дабигатран	Увеличение AUC (до 150 %) и C _{max} (до 180 %) дабигатрана.	Может увеличить риск кровотечения. При одновременном применении перорального верапамила, следует снизить дозу дабигатрана.
<u>Другие</u>		
Грейпфрутовый сок	Увеличение AUC R-(~ 49 %) и S-(~ 37 %) верапамила и C _{max} R-(~ 75 %) и S-(~ 51 %) верапамила.	T _{1/2} и почечный клиренс не изменялись. Грейпфрутовый сок не следует принимать вместе с верапамилем.

Зверобой продырявленный	Уменьшение AUC _R (~ 78 %) и S- (~ 80 %) верапамила с соответствующим снижением C _{max} .	
-------------------------	--	--

Другие лекарственные взаимодействия

Антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции

Ритонавир и другие антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции могут ингибировать метаболизм верапамила, что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови. Поэтому при одновременном применении таких препаратов и верапамила следует соблюдать осторожность или снизить дозу верапамила.

Литий

Повышение нейротоксичности лития наблюдалось во время одновременного приема верапамила и лития при отсутствии изменений или увеличении концентрации лития в сыворотке крови. Однако дополнительный прием верапамила также приводил к уменьшению концентрации лития в сыворотке крови у пациентов, длительно принимающих литий внутрь. При одновременном применении этих препаратов необходимо тщательное наблюдение за пациентами.

Средства, блокирующие нервно-мышечную проводимость

Клинические данные и доклинические исследования позволяют предположить, что верапамил может потенцировать эффект препаратов, блокирующих нервно-мышечную проводимость (таких как курареподобные и деполяризующие миорелаксанты). Поэтому может возникнуть необходимость в снижении дозы верапамила и/или дозы препаратов, блокирующих нейромускульную проводимость, при их одновременном применении.

Ацетилсалициловая кислота (в качестве антиагрегантного средства)

Повышение риска кровотечения.

Этанол (алкоголь)

Повышение концентрации этанола в плазме крови и замедление его выведения. Поэтому воздействие этанола может быть усилено.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Пациентам, получающим верапамил, лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (т.е. симвастатином, аторвастатином или ловастатином) следует начинать с наименьшей возможной дозы, которую затем повышают. Если же необходимо назначить верапамил пациентам, уже получающим ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, необходимо пересмотреть и снизить их дозы соответственно концентрации холестерина в сыворотке крови. Флувастатин, правастатин и розувастатин не метаболизируются под действием изоферментов CYP3A4, поэтому их взаимодействие с верапамилем менее вероятно.

Гипотензивные средства, диуретики, вазодилататоры

Усиление антигипертензивного действия.

Особые указания

Острый инфаркт миокарда

Верапамил следует применять с осторожностью пациентам с острым инфарктом миокарда, осложненным брадикардией, выраженным снижением АД или дисфункцией левого желудочка.

Блокада сердца/Атриовентрикулярная блокада I степени/Брадикардия/ Асистолия

Верапамил влияет на атриовентрикулярный (AV) и синоатриальный (SA) узлы и замедляет AV проводимость. Верапамил следует применять с осторожностью, так как развитие AV-блокады II или III степени или однопучковой, двухпучковой или трехпучковой блокады ножек пучка Гиса требует прекращения приема верапамила и проведения соответствующей терапии при необходимости.

Верапамил влияет на AV и SA узлы и в редких случаях может вызвать развитие AV-блокады II или III степени, брадикардию и, в крайних случаях, асистию. Эти явления наиболее вероятны у пациентов с синдромом слабости синусового узла, который чаще встречается у пациентов в пожилом возрасте.

Асистолия у пациентов, не имеющих слабости синусового узла, обычно кратковременна (несколько секунд) со спонтанным восстановлением атриовентрикулярного или нормального синусового ритма. Если синусовый ритм своевременно не восстанавливается, необходимо немедленно назначить соответствующее лечение.

Бета-адреноблокаторы и антиаритмические средства

Взаимное усиление влияния на сердечно-сосудистую систему (AV-блокада высокой степени, значительное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), обострение сердечной недостаточности и выраженное снижение АД). Бессимптомная брадикардия (36 уд./мин) с миграцией ритма по предсердию наблюдалась у пациента, одновременно принимающего тимолол (бета-адреноблокатор) в форме глазных капель и верапамил внутрь.

Дигоксин

В случае одновременного приема верапамила с дигоксином следует уменьшить дозу дигоксина.

Сердечная недостаточность

Пациентам с сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка свыше 35 % необходимо добиться стабильного состояния перед началом приема препарата Верапамил и проводить соответствующую терапию в дальнейшем.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Описаны случаи развития миопатии/рабдомиолиза при применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, являющихся субстратами CYP3A4, в комбинации с верапамилем. Следует соблюдать осторожность при применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (такими, как симвастатин, аторвастатин или ловастатин) у пациентов, принимающих верапамил. У таких пациентов следует начинать лечение с наименьшей возможной дозы верапамила и с осторожностью увеличивать дозу. Если верапамил необходимо назначить пациенту, который уже принимает ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (например, симвастатин, аторвастатин или ловастатин), то может потребоваться изменение режима дозирования гиполипидемического препарата.

Нарушения нервно-мышечной передачи

Верапамил следует с осторожностью применять у пациентов с заболеваниями, затрагивающими нервно-мышечную передачу (миастения гравис, синдром Ламберта-Итона, мышечная дистрофия Дюшена).

Нарушение функции почек

Проведенные сравнительные исследования демонстрируют, что фармакокинетика верапамила остается неизменной у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Однако некоторые имеющиеся сообщения дают основания предполагать, что препарат Верапамил у пациентов с нарушениями функции почек следует применять с осторожностью и под тщательным контролем. Верапамил не выводится при гемодиализе.

Нарушение функции печени

Верапамил следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат может оказать влияние на быстроту психомоторных реакций вследствие антигипертензивного действия и в результате индивидуальной чувствительности. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Особенно это важно в начале лечения, при повышении дозы или при переходе с терапии другим препаратом.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 40 и 80 мг.

Верапамил, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки синего цвета, покрытые пленочной оболочкой. Цвет таблетки на изломе – белый или почти белый.

Верапамил, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки белого или почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой. Цвет таблетки на изломе – белый или почти белый.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ-алюминиевой фольги.

По 1, 2, 3, 4, 5 блистеров в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

По 30, 50, 100 таблеток в пластиковый контейнер с защелкивающейся пластиковой крышкой с контролем первого вскрытия.

По 1 контейнеру в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Индия

Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд.

В-9/2, Эм.Ай.Ди.Си., Уолуж, Чхатрапати Самбхаджинагар, Чхатрапати Самбхаджинагар -
431 136, Талука: Гангапур, округ: Чхатрапати Самбхаджинагар Зона 2.

Владелец регистрационного удостоверения

Индия

Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд.

Шрея Хауз, 301/А, Перейра Хилл Роуд, Андхери (Ист.), Мумбаи – 400 099

Организация, принимающая претензии потребителей

Российская Федерация

Представительство компании «Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд.» в РФ:

111033, Москва, ул. Золоторожский вал, д.11, стр. 21

Тел. +7 (495) 970-15-80

Адрес электронной почты: medinfo.russia@gmail.com