

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Верапамил-ЛекТ, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: верапамил.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 80 мг верапамила (в виде верапамила гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Препарат Верапамил-ЛекТ показан к применению у взрослых.

- 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).

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

Режим дозирования

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

Начальная доза – 40 – 80 мг 3 – 4 раза в день (возможен прием верапамила в лекарственной форме 40 мг).

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-ЛекТ после длительной терапии, рекомендуется постепенно снижать дозу до полной отмены препарата. Препарат Верапамил-ЛекТ 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

##### *Нарушение функции почек*

Препарат Верапамил-ЛекТ у пациентов с нарушениями функции почек следует применять с осторожностью и под тщательным контролем (см. раздел 4.4).

##### *Нарушение функции печени*

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.

### Способ применения

Внутрь.

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

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к верапамилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Кардиогенный шок.
- Атриовентрикулярная блокада II и III степени, за исключением пациентов с электрокардиостимулятором.
- Синдром слабости синусового узла, за исключением пациентов с электрокардиостимулятором.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- 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 верапамилем.
- 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 (см. раздел 4.5).
- Беременность, период грудного вскармливания (эффективность и безопасность не установлены).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

##### С осторожностью

Выраженное снижение АД, острый инфаркт миокарда, дисфункция левого желудочка, АВ-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 Дюшена).

Одновременный прием с сердечными гликозидами, хинидином, флекаинидом, симвастатином, ловастатином; ритонавиром и другими противовирусными препаратами для лечения ВИЧ-инфекции; бета-адреноблокаторами для приема внутрь; средствами, связывающимися с белками плазмы крови (см. раздел 4.5.). Пожилой возраст.

##### Особые указания

##### *Острый инфаркт миокарда*

Препарат Верапамил-ЛекТ 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 АВ и SA узлы и замедляет АВ проводимость. Препарат Верапамил-ЛекТ следует применять с осторожностью, так как развитие АВ – блокады II или III степени (см. раздел 4.3.) или однопучковой, двухпучковой или трехпучковой блокады ножек пучка Гиса требует прекращения приема верапамила и проведения соответствующей терапии при необходимости.

Верапамил влияет на АВ и SA узлы и в редких случаях может вызвать развитие АВ-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 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. (см. раздел 4.5.)

#### *Сердечная недостаточность*

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

#### *Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)*

(см. раздел 4.5.)

#### *Нарушения нервно-мышечной передачи*

Препарат Верапамил-ЛекТ 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-ЛекТ у пациентов с нарушениями функции почек следует применять с осторожностью и под тщательным контролем. Верапамил не выводится при гемодиализе.

#### *Нарушение функции печени*

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

#### Вспомогательные вещества

Препарат Верапамил-ЛекТ содержит в своем составе лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

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.

| <b>Возможные виды взаимодействия, связанные с изоферментной системой CYP – 450</b> |                                               |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------|
| <b>Препарат</b>                                                                    | <b>Возможное лекарственное взаимодействие</b> | <b>Комментарий</b> |
|                                                                                    |                                               |                    |

|                                                  |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Альфа-адреноблокаторы                            |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                     |
| Празозин                                         | Увеличение $C_{\max}$ празозина (~40%), не влияет на $T_{1/2}$ празозина.                                          | Дополнительное антигипертензивное действие.                                                                                                                         |
| Теразозин                                        | Увеличение AUC теразозина (~24%) и $C_{\max}$ (~25%).                                                              |                                                                                                                                                                     |
| Антиаритмические средства                        |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                     |
| 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.                                                 |
| Средства для лечения бронхиальной астмы          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                     |
| Теофиллин                                        | Уменьшение перорального и системного клиренса (~20%).                                                              | Уменьшение клиренса у курящих пациентов (~11%).                                                                                                                     |
| Противосудорожные/противоэпилептические средства |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                     |
| Карбамазепин                                     | Увеличение AUC карбамазепина (~46%) у пациентов с устойчивой парциальной эпилепсией.                               | Увеличение концентрации карбамазепина, что может привести к развитию таких побочных эффектов карбамазепина как диплопия, головная боль, атаксия или головокружение. |
| Фенитоин                                         | Уменьшение концентрации верапамила в плазме крови.                                                                 |                                                                                                                                                                     |
| Антидепрессанты                                  |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                     |
| Имипрамин                                        | Увеличение AUC имипрамина (~15%).                                                                                  | Не влияет на концентрацию активного метаболита, дезипрамина.                                                                                                        |
| Гипогликемические средства                       |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                     |



|                                                |                                                                                       |                                                                                         |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Глибенкламид                                   | Увеличение $C_{\max}$ глибенкламида (~28%), AUC (~26%).                               |                                                                                         |
| Метформин                                      |                                                                                       | Совместное применение верапамила с метформинном может снизить эффективность метформина. |
| <b>Противоподагрические средства</b>           |                                                                                       |                                                                                         |
| Колхицин                                       | Увеличение AUC колхицина (~в 2 раза) и $C_{\max}$ (~в 1,3 раза).                      | Снизить дозу колхицина (см. инструкцию по применению колхицина).                        |
| <b>Противомикробные средства</b>               |                                                                                       |                                                                                         |
| Кларитромицин                                  | Возможно повышение концентрации верапамила.                                           |                                                                                         |
| Эритромицин                                    | Возможно повышение концентрации верапамила.                                           |                                                                                         |
| Рифампицин                                     | Уменьшение AUC (~97%), $C_{\max}$ (~94%), биодоступность (~92%) верапамила.           | Антигипертензивное действие может уменьшаться.                                          |
| Телитромицин                                   | Возможно повышение концентрации верапамила.                                           |                                                                                         |
| <b>Противоопухолевые средства</b>              |                                                                                       |                                                                                         |
| Доксорубицин                                   | Увеличение AUC (~104%) и $C_{\max}$ (~61%) доксорубицина.                             | У пациентов с мелкоклеточным раком лёгких.                                              |
| <b>Барбитураты</b>                             |                                                                                       |                                                                                         |
| Фенобарбитал                                   | Увеличение перорального клиренса верапамила ~ в 5 раз.                                |                                                                                         |
| <b>Бензодиазепины и другие транквилизаторы</b> |                                                                                       |                                                                                         |
| Буспирон                                       | Увеличение AUC и $C_{\max}$ буспилона ~ в 3,4 раза.                                   |                                                                                         |
| Мидазолам                                      | Увеличение AUC (~ в 3 раза) и $C_{\max}$ (~ в 2 раза) мидазолама.                     |                                                                                         |
| <b>Бета-адреноблокаторы</b>                    |                                                                                       |                                                                                         |
| Метопролол                                     | Увеличение AUC (~32,5%) и $C_{\max}$ (~41 %) метопролола у пациентов со стенокардией. | См. раздел 4.4.                                                                         |



|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Пропранолол                                                                      | Увеличение AUC (~65 %) и $C_{max}$ (~94%) пропранолола у пациентов со стенокардией.                                                                                                                                 |                                                                            |
| <b>Сердечные гликозиды</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                            |
| 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.<br>См.раздел 4.4.                                  |
| <b>Другие лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний</b> |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                            |
| Ивабрадин                                                                        | Одновременное применение с ивабрадином противопоказано из-за дополнительного понижающего эффекта на частоту сердечных сокращений верапамила к ивабрадину.                                                           | См. раздел 4.3.                                                            |
| <b>Антагонисты <math>H_2</math> рецепторов</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                            |
| Циметидин                                                                        | Увеличение AUC R- (~ 25 %) и S- (~ 40%) верапамила с соответствующим уменьшением клиренса R – и S – верапамила.                                                                                                     |                                                                            |
| <b>Иммунологические/иммуносупрессивные средства</b>                              |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                            |
| 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)<br>Верапамил: увеличение $C_{trough}$ (концентрация препарата в плазме крови непосредственно перед приемом его очередной дозы) (~ в 2,3 раза). | Может понадобиться определение концентрации и титрование дозы эверолимуса. |
| Сиролимус                                                                        | Увеличение AUC сиролимуса (~ в 2,2 раза); увеличение AUC S-верапамила (~ в 1,5 раза).                                                                                                                               | Может понадобиться определение концентрации и титрование дозы сиролимуса.  |
| Такролимус                                                                       | Возможно повышение концентрации такролимуса.                                                                                                                                                                        |                                                                            |
| <b>Гиполипидемические средства (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы)</b>                |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                            |

|                                       |                                                                                                               |                                                                                                                            |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 <sub>max</sub> (~32%) в плазме крови. |                                                                                                                            |
| Симвастатин                           | Увеличение AUC (~2,6 раза) и C <sub>max</sub> (~4,6 раза) симвастатина.                                       |                                                                                                                            |
| <b>Агонисты рецепторов серотонина</b> |                                                                                                               |                                                                                                                            |
| Алмотриптан                           | Увеличение AUC (~20 %) и C <sub>max</sub> (~24 %) алмотриптана.                                               |                                                                                                                            |
| <b>Урикозурические средства</b>       |                                                                                                               |                                                                                                                            |
| Сульфинпиразон                        | Увеличение перорального клиренса верапамила (~в 3 раза), снижение его биодоступности (~60%).                  | Антигипертензивное действие может уменьшаться.                                                                             |
| <b>Антикоагулянты</b>                 |                                                                                                               |                                                                                                                            |
| Дабигатран                            | Увеличение AUC (до 150 %) и C <sub>max</sub> (до 180 %) дабигатрана.                                          | Может увеличить риск кровотечения. При одновременном применении перорального верапамила, следует снизить дозу дабигатрана. |
| <b>Другие</b>                         |                                                                                                               |                                                                                                                            |
| Грейпфрутовый сок                     | Увеличение AUC R-(~49%) и S - (~37%) верапамила и C <sub>max</sub> R - (~75%) и S-(~51%) верапамила.          | T <sub>1/2</sub> 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 <sub>max</sub> .                |                                                                                                                            |

### **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 нейромышечную проводимость, при их одновременном применении.

#### *Ацетилсалициловая кислота (в качестве антиагрегантного средства)*

Повышение риска кровоточивости.

#### *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 верапамилом менее вероятно.

*Гипотензивные средства, диуретики, вазодилататоры*

Усиление антигипертензивного действия.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### 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.

##### Лактация

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 побочных эффектов у грудных детей, верапамил в период грудного вскармливания следует применять только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Резюме нежелательных реакций

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

очень часто ( $> 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ); частота неизвестна (невозможно оценить на основании доступных данных).

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.

Нарушения со стороны центральной нервной системы

*часто:* головокружение, головная боль;

*редко:* парестезия, тремор;

*частота неизвестна:* периферическая невропатия, экстрапирамидные

нарушения, паралич (тетрапарез)<sup>1</sup>, судорожные припадки, обморок,  
тревожность, заторможенность, астения, депрессия

Нарушения со стороны органов 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:* АВ-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.

Желудочно-кишечные нарушения

*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, алоpecia, кожный зуд, пурпура, пруритус, крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной 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, транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы.

---

<sup>1</sup>в период постмаркетингового применения верапамила 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 (см. раздел 4.5).

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.



Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская пл., 4, стр.1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7(800) 550-99-03

Эл. почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

#### **4.9. 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 реакциях 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.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

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

Код АТХ: C08DA01

### Механизм действия

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).

### Фармакодинамические эффекты

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.

## **5.2. 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 (ТС<sub>max</sub>) 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<sub>d</sub>) 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).

### ***Фармакокинетика у различных групп пациентов***

#### *Пожилые пациенты*

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.

#### *Нарушение функции почек*

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.

#### *Нарушение функции печени*

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

## Ядро

Крахмал картофельный;

Лактозы моногидрат;

Тальк;

Кальция стеарат;

Пленочная оболочка:

Метилцеллюлоза МЦ-15, полисорбат-80, титана диоксид, парафин жидкий, воск пчелиный, краситель тропеолин-О или хинолиновый желтый Е-104.

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 50 или 100 таблеток в банки полимерные типа БПВ.

По 5 или 6 контурных ячейковых упаковок, или каждую банку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона коробочного.

### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Особые требования отсутствуют.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Тюменский химико-фармацевтический завод» (ОАО «ТХФЗ»)

625005, Тюменская обл., г. Тюмень, ул. Береговая, д. 24

Телефон/факс: (3452) 22-52-86

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза.**

*Претензии потребителей следует направлять по адресу:*

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Тюменский химико-фармацевтический завод» (ОАО «ТХФЗ»)

625005, Тюменская обл., г. Тюмень, ул. Береговая, д. 24

Телефон/факс: (3452) 22-52-86

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Верапамил-ЛекТ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>