

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

Изоптин СР 240, 240 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: верапамил.

Каждая таблетка содержит 240 мг верапамила (в виде гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Светло-зеленые продолговатой формы двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Таблетки с обеих сторон имеют поперечные риски. На одной стороне выгравировано два знака «» (стилизованный равносторонний треугольник со слегка выпуклыми сторонами) с обеих сторон от риски.

Таблетку можно разделить на равные дозы по нанесенной риске.

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

Препарат Изоптин СР 240 показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при:

- артериальной гипертензии;
- ишемической болезни сердца, включая хроническую стабильную стенокардию (классическая стенокардия напряжения); нестабильную стенокардию; стенокардию, обусловленную спазмом коронарных сосудов (стенокардия Принцметала);
- пароксизмальной наджелудочковой тахикардии;
- фибрилляции/трепетании предсердий, сопровождающиеся тахиаритмией (за исключением синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта и Лауна-Ганонга-Левина).

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Суточная доза для всех рекомендуемых показаний к применению составляет от 120 мг (1/2 таблетки) до 480 мг (2 таблетки) в один или в два приема.

Дозу препарата Изоптин СР 240 следует подбирать индивидуально в зависимости от тяжести заболевания. Длительный опыт клинического применения показывает, что средняя суточная доза для всех рекомендуемых показаний составляет от 240 мг до 360 мг.

При длительном лечении суточная доза не должна превышать 480 мг, однако при кратковременной терапии возможно применение более высокой суточной дозы. В максимальной суточной дозе препарат Изоптин СР 240 необходимо принимать только в стационаре. Нет ограничений в отношении длительности приема препарата Изоптин СР 240. Не следует резко отменять препарат Изоптин СР 240 после длительной терапии, рекомендуется постепенно снижать дозу (возможно применение лекарственных препаратов верапамила в форме таблеток немедленного высвобождения в дозировках 40 мг и 80 мг) до полной отмены препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Изоптин СР 240 у пациентов с нарушениями функции почек следует применять с осторожностью и под тщательным контролем (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением 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 Изоптин СР 240 у пациентов с нарушением функции печени следует подбирать с особой осторожностью и лечение начинать с более низких доз (возможно применение лекарственных препаратов верапамила в форме таблеток немедленного высвобождения в дозировках 40 мг и 80 мг).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Изоптин СР 240 у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

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

Таблетки можно делить по нанесенной риске.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к верапамилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- кардиогенный шок;
- атриовентрикулярная (AV) блокада II или III степени (за исключением пациентов с функционирующим электрокардиостимулятором);
- синдром слабости синусового узла (за исключением пациентов с функционирующим электрокардиостимулятором);
- сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса менее 35 % и/или давления 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 (в т.ч. у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, Лауна-Ганонга-Левина). Данные пациенты подвержены риску развития желудочковой тахикардии, в т.ч. фибрилляции желудочков в случае приема верапамила;
- одновременное применение с ивабрадином (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Выраженное снижение артериального давления (АД), острый инфаркт миокарда, дисфункция левого желудочка, АВ-блокада I степени, брадикардия, 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, аторвастатином; ритонавиром и другими противовирусными препаратами для лечения ВИЧ-инфекции; бета-адреноблокаторами для приема внутрь; средствами, связывающимися с белками плазмы крови; с колхицином, дабигатраном, другими пероральными антикоагулянтными средствами прямого действия (см. раздел 4.5).
- Пожилой возраст.

Острый инфаркт миокарда

Препарат Изоптин СР 240 следует применять с осторожностью пациентам с острым инфарктом миокарда, осложненным брадикардией, выраженным снижением АД или дисфункцией левого желудочка.

Блокада сердца/ АВ-блокада I степени/Брадикардия/Асистолия

Верапамил влияет на атриовентрикулярный (AV) и синоатриальный (SA) узлы, замедляет AV проводимость и может вызвать развитие AV-блокады II или III степени, брадикардии и, в редких случаях, асистолии. Эти явления наиболее вероятны у пациентов с синдромом слабости синусового узла, который чаще встречается в пожилом возрасте.

Препарат Изоптин СР 240 следует применять с осторожностью у пациентов с брадикардией и AV-блокадой I степени. Развитие AV-блокады II или III степени, или однопучковой, двухпучковой или трехпучковой блокады ножек пучка Гиса требует прекращения приема верапамила и проведения при необходимости соответствующей терапии.

Асистолия у пациентов, не имеющих слабости синусового узла, обычно кратковременна (несколько секунд) со спонтанным восстановлением AV или нормального синусового

ритма. Если синусовый ритм своевременно не восстанавливается, необходимо немедленно назначить соответствующее лечение.

Фибрилляция – трепетание предсердий

Описаны случаи увеличения частоты желудочковых сокращений и развития фибрилляции желудочков после внутривенного введения верапамила пациентам с фибрилляцией предсердий и дополнительными проводящими путями (в связи с тем, что верапамил облегчает антеградное проведение по дополнительным путям).

Артериальная гипотензия

В некоторых случаях применение верапамила приводит к снижению АД, что может сопровождаться головокружением и симптоматической артериальной гипотензией. У пациентов с артериальной гипотензией снижение АД ниже нормальных значений возникает редко.

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

В клиническом исследовании при применении верапамила у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией отмечались тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (отек легких, в т.ч. с летальным исходом, артериальная гипотензия, нарушения проводимости сердца).

Сердечная недостаточность

Верапамил снижает сократимость миокарда. У большинства пациентов, включая пациентов с органическими поражениями сердца, отрицательное инотропное действие верапамила нивелируется снижением постнагрузки. Не рекомендуется применение препарата Изоптин СР 240 у пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 35 %, клиническими признаками умеренной или тяжелой сердечной недостаточности, а также у пациентов с любой тяжестью дисфункции левого желудочка, уже получающих бета-адреноблокаторы. У пациентов с легкой и умеренной сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка свыше 35 % необходимо добиться стабильного состояния перед началом приема препарата Изоптин СР 240 и проводить соответствующую терапию в дальнейшем.

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 предсердиям наблюдалась у пациента, одновременно принимающего тимолол (бета-адреноблокатор) в форме глазных капель и верапамил внутрь.

Дигоксин

В случае одновременного приема препарата Изоптин СР 240 с дигоксином следует уменьшить дозу дигоксина (см. раздел 4.5).

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза) (статины)

Описаны случаи развития миопатии/рабдомиолиза при применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, являющихся субстратами CYP3A4, в комбинации с верапамилом. 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

Сообщалось, что верапамил снижает нервно-мышечную передачу и усиливает мышечную слабость у пациентов с мышечной дистрофией Дюшена, а также увеличивает время восстановления после введения нейромышечного блокатора векурония. Препарат Изоптин СР 240 следует с особой 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 верапамил у пациентов с нарушениями функции почек следует применять с осторожностью и под тщательным контролем. Верапамил не выводится при гемодиализе.

Нарушение функции печени

Поскольку верапамил в значительной степени метаболизируется в печени, следует с особой осторожностью применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

Описаны случаи повышения активности «печеночных» трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)) с сопутствующим повышением активности щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в крови или без них. Такие изменения в некоторых случаях были временными и могли исчезнуть даже при продолжении лечения верапамилом. В некоторых случаях связь гепатоцеллюлярного поражения с приемом верапамила была подтверждена повторным повышением активности «печеночных» ферментов при возобновлении приема верапамила. В половине случаев у пациентов наряду с повышением активности АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы

имели место клинические симптомы (недомогание, повышение температуры тела и/или боль в правом подреберье). Рекомендуется мониторинг лабораторных показателей функции печени у пациентов, получающих препарат Изоптин СР 240.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Метаболические исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что верапамил метаболизируется под действием изоферментов цитохрома Р450 (СYP) СYP3A4, СYP1A2, СYP2C8, СYP2C9 и СYP2C18.

Верапамил является ингибитором изофермента СYP3A4 и Р-гликопротеина. Клинически значимые взаимодействия были отмечены при одновременном применении с ингибиторами изофермента СYP3A4, при этом наблюдалось повышение концентрации верапамила в плазме крови, в то время как индукторы изофермента СYP3A4 снижали концентрацию верапамила в плазме крови, поэтому необходим мониторинг пациентов на предмет лекарственных взаимодействий.

Совместное применение верапамила и лекарственного препарата, который метаболизируется изоферментом СYP3A4 или является субстратом Р-гликопротеина, может сопровождаться увеличением концентрации препарата. Это может повлечь за собой усиление или увеличение длительности как терапевтического эффекта, так и нежелательных реакций лекарственного препарата, применяемого совместно с верапамилем.

В Таблице 1 представлены данные по возможному лекарственному взаимодействию, обусловленному фармакокинетическими параметрами (где $C_{\max}$ – максимальная концентрация в плазме крови, C_{ss} – средняя равновесная концентрация в плазме крови, AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время», $t_{1/2}$ – период полувыведения).

Таблица 1 Возможные лекарственные взаимодействия верапамила

Возможные виды взаимодействия		
Препарат	Возможное лекарственное взаимодействие	Комментарий
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.
<i>Средства для лечения бронхиальной астмы</i>		
Теофиллин	Уменьшение перорального и системного клиренса (~ 20 %).	Уменьшение клиренса у курящих пациентов (~ 11 %).
<i>Противосудорожные/противоэпилептические средства</i>		
Карбамазепин	Увеличение AUC карбамазепина (~ 46 %) у пациентов с устойчивой парциальной эпилепсией.	Увеличение концентрации карбамазепина, что может привести к развитию таких нежелательных реакций карбамазепина как диплопия, головная боль, атаксия или головокружение.
Фенитоин	Уменьшение концентрации верапамила в плазме крови.	–
<i>Антидепрессанты</i>		
Имипрамин	Увеличение AUC имипрамина (~ 15 %).	Не влияет на концентрацию активного метаболита дезипрамина.
<i>Гипогликемические средства</i>		
Глибурид	Увеличение C_{max} глибурида (~ 28 %), AUC (~ 26 %).	–
Метформин	–	Совместное применение верапамила с метформином может снизить эффективность метформина.
<i>Противоподагрические средства</i>		
Колхицин	Увеличение AUC колхицина (~ в 2,0 раза) и C_{max} (~ в 1,3 раза).	Снизить дозу колхицина (см. инструкцию по медицинскому применению колхицина). Колхицин является субстратом и для CYP3A4 и для Р-гликопротеина. Верапамил ингибирует CYP3A4 и Р-гликопротеин. При одновременном применении верапамила и колхицина ингибирование Р-гликопротеина и/или CYP3A4 верапамилем может вызвать увеличение экспозиции колхицина и значительное повышение концентрации колхицина в крови. В постмаркетинговом периоде применения получено одно сообщение о параличе (тетрапарезе), связанном с одновременным применением верапамила и колхицина (см. раздел 4.8).

<i>Противомикробные средства</i>		
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.	–
<i>Противоопухолевые средства</i>		
Доксорубицин	Увеличение AUC (104 %) и $C_{\max}$ (61 %) доксорубицина.	У пациентов с мелкоклочечным раком легких.
<i>Барбитураты</i>		
Фенобарбитал	Увеличение перорального клиренса верапамила ~ в 5 раз.	–
<i>Бензодиазепины и другие транквилизаторы</i>		
Буспирон	Увеличение AUC и $C_{\max}$ буспилона ~ в 3,4 раза.	–
Мидазолам	Увеличение AUC (~ в 3 раза) и $C_{\max}$ (~ в 2 раза) мидазолама.	–
<i>Бета-адреноблокаторы</i>		
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.	–
<i>Сердечные гликозиды</i>		
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. См. раздел 4.4.
<i>Антагонисты H_2 рецепторов</i>		
Циметидин	Увеличение AUC R- (~ 25 %) и S- (~ 40 %) верапамила с соответствующим уменьшением клиренса R- и S-верапамила.	–
<i>Иммунологические/иммуносупрессивные средства</i>		
Циклоспорин	Увеличение AUC, C_{ss} , $C_{\max}$ (на ~ 45 %) циклоспоринона.	–
Эверолимус	Эверолимус: увеличение AUC (~ в 3,5 раза) и $C_{\max}$ (~ в 2,3 раза). Верапамил: увеличение C_{trough} (концентрация препарата в плазме крови непосредственно перед приемом его очередной дозы)	Может потребоваться определение концентрации и титрование дозы эверолимуса.

	(~ в 2,3 раза).	(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)
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.	–
Гиполипидемические средства (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы)		
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.	
Агонисты рецепторов серотонина		
Алмотриптан	Увеличение AUC (~ 20 %) и C _{max} (~ 24 %) алмотриптана.	–
Урикозурические средства		
Сульфинпиразон	Увеличение перорального клиренса верапамила (~ в 3 раза), снижение биодоступности (~ 60 %).	Антигипертензивное действие может уменьшаться.
Антикоагулянты		
Дабигатран	<u>Верапамил в лекарственной форме с немедленным высвобождением</u> Увеличение C _{max} (до 180 %) и AUC (до 150 %) дабигатрана. <u>Верапамил в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением</u> Увеличение C _{max} (до 90 %) и AUC (до 70 %) дабигатрана.	Может возникнуть риск кровотечения. Возможно, потребуется снизить дозу дабигатрана при приеме внутрь с верапамилем (см. инструкцию по медицинскому применению дабигатрана).
Другие антикоагулянтные средства прямого действия (ППАК)	На фоне увеличения всасывания ППАК вследствие того, что они являются субстратами Р-гликопротеина, и, при определенных условиях, уменьшения элиминации ППАК, метаболизируемых изоферментом CYP3A4, возможно повышение системной биодоступности ППАК.	По некоторым данным, возможно повышение риска кровотечения, особенно при наличии других факторов риска. Может возникнуть необходимость в уменьшении дозы ППАК при одновременном применении с верапамилем (схемы применения см. в инструкции по применению ППАК).
Другие сердечно-сосудистые средства		
Ивабрадин	Одновременное применение с ивабрадином противопоказано ввиду развития дополнительного отрицательного хронотропного эффекта верапамила к ивабрадину.	См. раздел 4.3.

<i>Другие</i>		
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 возможные виды взаимодействия

Дабигатран

При одновременном применении дабигатрана этексилата с верапамилем, назначавшимся перорально, значения C_{max} и AUC дабигатрана увеличивались в зависимости от времени применения и лекарственной формы верапамила. Наибольшее повышение указанных значений дабигатрана наблюдалось в случае, когда первая доза верапамила в лекарственной форме с немедленным высвобождением, принималась за 1 ч до приема дабигатрана этексилата (C_{max} повысилась на 180 %, а AUC – на 150 %). При применении лекарственной формы верапамила с замедленным высвобождением этот эффект прогрессивно снижался (C_{max} повысилась на 90 %, а AUC – на 70 %), так же как при применении многократных доз верапамила (C_{max} повысилась на 60 %, а AUC – на 50 %), что может объясняться индукцией Р-гликопротеина в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) при длительном применении верапамила. При применении верапамила через 2 ч после приема дабигатрана этексилата клинически значимого взаимодействия не наблюдалось (C_{max} повышалась на 10 %, а AUC – на 20 %), поскольку через 2 ч дабигатран полностью всасывается. В исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий концентрация дабигатрана увеличивалась не более чем на 21 %, при этом увеличения риска кровотечений не было зарегистрировано. Данные о взаимодействии дабигатрана этексилата с верапамилем, введенным парентерально, отсутствуют, клинически значимого взаимодействия не ожидается.

Что касается пролонгации свертывания крови, то применение верапамила, как правило, не влияло на отношение плазменная концентрация-эффект дабигатрана. При совместном применении дабигатрана этексилата и верапамила не было получено каких-либо неожиданных данных, касающихся безопасности.

Средства, связывающиеся с белками плазмы крови

Верапамил как средство, в высокой степени связывающееся с белками плазмы крови, должен применяться с осторожностью при одновременном приеме с другими препаратами, обладающими подобной способностью. Возможно увеличение концентраций в плазме крови лекарственных средств, характеризующихся высокой степенью связывания с белками (в том числе производных кумарина и индандиола, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), хинина, салицилатов, сульфипиразона).

Средства для ингаляционной общей анестезии

При одновременном применении средств для ингаляционной анестезии и блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК), к которым относится верапамил, повышается риск развития брадикардии, АВ-блокады, сердечной недостаточности, поэтому следует тщательно титровать дозу каждого средства для достижения необходимого эффекта, чтобы избежать избыточного угнетения сердечно-сосудистой системы.

Флекаинид

Исследование с участием здоровых добровольцев показало, что при совместном применении верапамила и флекаинида возможно аддитивное действие со снижением сократимости миокарда, замедлением АВ проводимости и реполяризации миокарда.

Дизопирамид

До получения данных о возможном взаимодействии между верапамилем и дизопирамидом не следует назначать дизопирамид за 48 ч до или 24 ч после применения.

Ивабрадин

В связи с умеренным ингибирующим эффектом в отношении CYP3A4, верапамил (в дозе 120 мг 2 раза в сутки) при одновременном применении приводил к увеличению AUC ивабрадина в 2–3 раза.

Как верапамил, так и ивабрадин являются веществами, урежающими сердечный ритм, и, следовательно, их совместное применение может привести к ухудшению сердечного ритма пациента. Одновременное применение верапамила с ивабрадином противопоказано ввиду развития дополнительного отрицательного хронотропного эффекта.

Прокаинамид, хинидин и другие лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT

Увеличение риска развития удлинения интервала QT.

Вальпроевая кислота

Верапамил повышает концентрацию в крови вальпроевой кислоты вследствие подавления метаболизма с участием цитохрома P450.

Никотин

Никотин ускоряет метаболизм в печени, приводит к снижению концентрации верапамила в крови, уменьшает выраженность антиангинального, антигипертензивного и антиаритмического действия.

Ранитидин

Повышается уровень концентрации верапамила в плазме крови.

Препараты кальция

Снижение эффективности верапамила.

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП снижают антигипертензивный эффект верапамила вследствие подавления синтеза простагландинов, задержки натрия и жидкости в организме.

Симпатомиметики

Симпатомиметики снижают антигипертензивный эффект верапамила.

Эстрогены

Эстрогены снижают антигипертензивный эффект верапамила вследствие задержки жидкости в организме.

Средства для лечения ВИЧ-инфекции

Некоторые препараты для лечения ВИЧ-инфекции, такие как ритонавир, могут ингибировать метаболизм верапамила, что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови. 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, регулярно принимающих литий внутрь. Следует тщательно следить за состоянием пациентов, принимающих оба препарата.

Миорелаксанты

Клинические данные и доклинические исследования позволяют предположить, что верапамил может усилить активность миорелаксантов (таких как кураре и деполяризующих). 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.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Пациентам, получающим верапамил, лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (т.е. симвастатином, аторвастатином или ловастатином) следует начинать с возможно более низких доз с постепенным их повышением в процессе терапии. Если же необходимо назначить верапамил пациентам, уже получающим ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (т.е. симвастатин, аторвастатин или ловастатин), то 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 наименее вероятно.

Гипотензивные средства, диуретики, вазодилататоры

Усиление антигипертензивного действия.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет достаточных данных о применении препарата Изоптин СР 240 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 нежелательных реакций у грудных детей, препарат Изоптин СР 240 в период грудного вскармливания следует применять только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Изоптин СР 240 на фертильность у человека отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Вследствие антигипертензивного действия и в зависимости от индивидуального ответа на лечение, препарат Изоптин СР 240 может оказывать влияние на быстроту психомоторных реакций, на способность управлять транспортными средствами, механизмами или в условиях повышенной опасности. Это особенно важно в начале лечения, при повышении дозы, при переходе с другого препарата и в сочетании с алкоголем. Верапамил может способствовать повышению содержания алкоголя в крови и замедлять его выведение. В связи с этим эффекты алкоголя могут быть усилены.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже в Таблице 2 приведены нежелательные реакции, которые были зарегистрированы во время клинических исследований и при пострегистрационном применении верапамила.

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): 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).

Таблица 2 Нежелательные реакции, которые были зарегистрированы во время клинических исследований и при пострегистрационном применении верапамила

Система органов	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	—	—	—	гиперчувствительность
Нарушения метаболизма и питания	—	—	—	гиперкалиемия
Психические нарушения	—	—	сонливость	—
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, головная боль	—	парестезия, тремор	экстрапирамидные нарушения, паралич (тетрапарез) ¹ , судорожные припадки
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	—	—	шум в ушах	вертиго
Нарушения со стороны сердца	брадикардия	ощущение сердцебиения, тахикардия	—	АВ-блокада I, II, III степени, сердечная недостаточность, остановка деятельности синусового узла, синусовая брадикардия, асистолия
Нарушения со стороны сосудов	«приливы» крови к коже лица, выраженное снижение АД	—	—	—
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов	—	—	—	бронхоспазм, одышка

<i>грудной клетки и средостения</i>				
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	запор, тошнота	боль в животе	рвота	дискомфорт в животе, гиперплазия десен, кишечная непроходимость
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	—	—	гипергидроз	ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, алоpecia, зуд, кожный зуд, пурпура, макулопапулезная сыпь, крапивница
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	—	—	—	артралгия, мышечная слабость, миалгия
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	—	—	—	почечная недостаточность
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	—	—	—	эректильная дисфункция, галакторея, гинекомастия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	периферические отеки	повышенная утомляемость	—	—
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	—	—	—	повышение концентрации пролактина, повышение активности ферментов печени

*Примечание:*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 (см. раздел 4.5).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД; брадикардия, переходящая в АВ-блокаду и остановку деятельности синусового узла; гипергликемия; ступор; метаболический ацидоз и острый респираторный дистресс синдром. Имеются сообщения о случаях смерти в результате передозировки.

Лечение

Лечение передозировки должно носить преимущественно поддерживающий характер и быть индивидуализировано.

В случае передозировки показано промывание желудка и кишечника. Дальнейшее всасывание верапамила, находящегося в ЖКТ, необходимо предотвратить с помощью промывания желудка, назначения сорбента (активированный уголь) и слабительного средства.

При передозировке эффективными мероприятиями являются бета-адренергическая стимуляция и/или парентеральное введение препаратов кальция (кальция хлорид). При клинически значимых гипотензивных реакциях или АВ-блокаде высокой степени следует назначить вазопрессорные препараты или электрокардиостимуляцию, соответственно. При асистолии необходимо применять обычные меры, включая бета-адренергическую стимуляцию, другие вазопрессорные препараты или реанимационные мероприятия, также можно проводить инотропную поддержку с помощью допамина или добутамина.

Учитывая замедленное всасывание препарата пролонгированного действия, пациентам могут потребоваться наблюдение и госпитализации на срок до 48 ч.

Верапамил не удаляется при гемодиализе.

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 и фармакодинамические эффекты

Верапамил – БМКК, производное фенилалкиламина. Блокирует трансмембранное поступление ионов кальция (и возможно ионов натрия) через «медленные» каналы в клетки проводящей системы миокарда и гладкомышечные клетки миокарда и сосудов.

Снижает потребность миокарда в кислороде, что связано как с прямым действием на миокард на уровне клеточных метаболических процессов, так и с опосредованным

действием на сердечную мышцу за счет снижения постнагрузки. Вызывает расширение коронарных сосудов и увеличивает коронарный кровоток. Снижает тонус гладкой мускулатуры периферических артерий и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) без компенсаторного увеличения ЧСС.

Верапамил существенно замедляет АВ проводимость, угнетает автоматизм синусового узла. Не влияет или незначительно уменьшает ЧСС при нормальном синусовом ритме, однако у пациентов с синдромом слабости синусового узла может привести к SA-блокаде и остановке синусового узла.

Верапамил снижает 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 %) при применении верапамила может наблюдаться острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

Верапамил не изменяет общее содержание кальция в сыворотке крови; не влияет на концентрацию в крови других электролитов, глюкозы, креатинина; у нормолипидемических пациентов не влияет на фракции липопротеинов плазмы крови.

Обладает местноанестезирующим действием (в 1,6 раза меньшим, чем у прокаина в эквимольном соотношении).

Верапамил оказывает антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие.

Антигипертензивная активность верапамила обусловлена снижением общего сопротивления периферических сосудов без компенсаторного увеличения ЧСС.

Верапамил обычно не приводит к развитию ортостатической гипотензии.

Антиангинальное действие верапамила обусловлено расширением крупных коронарных артерий и артериол как в интактных, так и в ишемизированных областях миокарда, что приводит к улучшению перфузии миокарда. Верапамил устраняет спазм коронарных артерий (как спонтанный, так и индуцированный эргоновином), что обуславливает его эффективность в лечении вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала или вариантной стенокардии). У пациентов с «классической» стенокардией антиангинальный эффект верапамила, вероятно, обусловлен снижением потребности миокарда в кислороде, уменьшением ЧСС и уменьшением ОПСС (снижением постнагрузки).

Антиаритмическое действие верапамила, вероятно, связано с его воздействием на «медленные» кальциевые каналы в клетках проводящей системы сердца. Электрическая активность синоатриального и АВ-узлов в значительной степени зависит от поступления в клетки кальция по «медленным» каналам. Блокируя поступление кальция, верапамил замедляет атриовентрикулярное проведение и увеличивает эффективный рефрактерный период (ЭРП) атриовентрикулярного узла пропорционально ЧСС.

Верапамил не оказывает влияния на нормальный потенциал действия предсердий или время внутрижелудочкового проведения, но снижает амплитуду, скорость деполяризации и проведения в измененных волокнах предсердий. Это приводит к снижению частоты сокращений желудочков у пациентов с фибрилляцией и/или трепетанием предсердий. За счет прекращения повторного входа возбуждения в АВ-узле верапамил может восстановить правильный синусовый ритм у пациентов с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией, включая синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Верапамил укорачивает ЭРП и облегчает антеградное проведение по дополнительным проводящим путям. Описаны случаи увеличения частоты желудочковых сокращений и развития фибрилляции желудочков после внутривенного введения верапамила пациентам с фибрилляцией предсердий и дополнительными проводящими путями.

5.2 Фармакокинетические свойства

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 33 %, что обусловлено выраженным эффектом «первичного прохождения» через печень. Биодоступность верапамила при повторном применении увеличивается приблизительно в 2 раза. Время достижения максимальной концентрации ($t_{\max}$) верапамила в плазме крови составляет 4–5 ч. Максимальная концентрация норверапамила в плазме крови достигается примерно через 5 ч 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. 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 фармакологической активностью (около 20 % по сравнению с исходным соединением), что было выявлено в доклинических исследованиях на собаках.

Элиминация

Период полувыведения ($t_{1/2}$) после приема внутрь составляет 3–7 ч. В течение 24 ч около 50 % дозы верапамила выводится почками, в течение 5 дней – 70 %. До 6 % дозы верапамила выводится через кишечник. Примерно 3–4 % верапамила выводится почками в неизменном 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).

Пациенты 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.

Нарушение функции почек

Нарушение функции почек не оказывает влияние 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 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 таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия алгинат

Повидон К-30

Магния стеарат

Вода очищенная

Пленочная оболочка

Гипромеллоза-2910

Макрогол-400

Макрогол-6000

Тальк

Титана диоксид (Е 171)

Краситель хинолиновый желтый и индигокармин

Лак алюминиевый (Е 104 + Е 132)

Воск горный гликолиевый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 15 до 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в ПВХ/ПВДХ/Ал блистере. По 1, 2, 4, 5 или 10 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

По 15 таблеток в ПВХ/ПВДХ/Ал блистере. По 1, 2, 3, 5 или 10 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

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

Германия

Эбботт Лэбораториз ГмбХ

Фройндаallee 9А, 30173 Ганновер

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, дом 16А, стр. 1

Тел.: +7 (495) 258 42 80

Факс: +7 (495) 258 42 81

Электронная почта: abbott-russia@abbott.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Изоптин СР 240 доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.