

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

Верапамил, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Верапамил, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: верапамил.

Верапамил, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40 мг верапамила (в виде гидрохлорида).

Верапамил, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, на поперечном разрезе – ядро белого цвета и оболочка.

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

Препарат Верапамил показан к применению у взрослых старше 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).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

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

Начальная доза для всех рекомендуемых показаний к применению составляет 40–80 мг 3 раза в сутки.

Средняя суточная доза для всех рекомендуемых показаний к применению варьирует от 240 до 360 мг (разделенная на 2 или 3 приема).

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 (см. раздел 4.4).

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. Рекомендуемая начальная доза верапамила у таких пациентов составляет 40 мг 3 раза в сутки.

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.
- 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 (синдромы 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, период лактации (эффективность и безопасность не установлены).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью при выраженном снижении АД, остром инфаркте миокарда, дисфункции левого желудочка, АВ-блокаде I степени, брадикардии, асистолии, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, сердечной недостаточности. 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

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, замедляет AV проводимость и может вызвать развитие атриовентрикулярной 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 у пациентов пожилого возраста.

Верапамил следует с осторожностью применять у пациентов с брадикардией и атриовентрикулярной блокадой I степени. Развитие атриовентрикулярной 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 атриовентрикулярного 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 проводящим путям).

Артериальная гипотензия

В некоторых случаях применение верапамила приводит к снижению АД, что может сопровождаться головокружением или симптоматической артериальной гипотензией. У пациентов с артериальной гипертензией 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 верапамила 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 верапамила и проводить соответствующую терапию в дальнейшем.

Бета-адреноблокаторы и антиаритмические средства

Взаимное усиление влияния на сердечно-сосудистую систему (атриовентрикулярная 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.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

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

Сообщалось, что верапамил снижает нервно-мышечную передачу и усиливает мышечную слабость у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, а также увеличивает время восстановления после введения нейромышечного блокатора векурония. Верапамил следует с особой осторожностью применять у пациентов с заболеваниями, затрагивающими нервно-мышечную передачу (миастения гравис, синдром Ламберта-Итона, мышечная дистрофия Дюшенна).

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 (АСТ, 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 нескольких 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 верапамил.

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, поэтому необходим мониторинг пациентов на предмет лекарственных взаимодействий. Совместное применение верапамила и лекарственного препарата, который метаболизируется изоферментом CYP3A4 или является субстратом Р-гр, может сопровождаться увеличением концентрации препарата. Это может повлечь за собой усиление или увеличение длительности как терапевтического, так и нежелательных реакций лекарственного препарата, применяемого совместно с верапамилом.

В таблице ниже 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»).

Возможные виды взаимодействия		
Препарат	Возможное лекарственное взаимодействие	Комментарии
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 нежелательных реакций 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 $C_{\max}$ глибенкламид (~28%), AUC (~26%).	
Противоподагрические средства		
Колхицин	Увеличение AUC колхицина (~в 2 раза) и $C_{\max}$ (~в 1,3 раза).	Снизить дозу колхицина (см. инструкцию по 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 пострегистрационном периоде применения получено одно сообщение о параличе (тетрапарезе), связанном с

		одновременным применением верапамила и колхицина (см. раздел 4.8.).
Противомикробные средства		
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.	
Противоопухолевые средства		
Доксорубицин	Увеличение AUC (~104%) и C _{max} (~61%) доксорубицина.	У пациентов с мелкоклочечным раком лёгких.
Барбитураты		
Фенобарбитал	Увеличение перорального клиренса верапамила ~ в 5 раз.	
Бензодиазепины и другие транквилизаторы		
Буспирон	Увеличение AUC и C _{max} буспирона ~ в 3,4 раза.	
Мидазолам	Увеличение AUC (~ в 3 раза) и C _{max} (~ в 2 раза) мидазолама.	
Бета-адреноблокаторы		
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.	
Сердечные гликозиды		
Дигитоксин	Уменьшение общего клиренса (~27 %) и экстракренального 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.
Другие лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний		
Ивабрадин	Одновременное применение с ивабрадином противопоказано в виду развития дополнительного отрицательного хронотропного эффекта верапамила к ивабрадину.	См. раздел 4.3.
Антагонисты H₂ рецепторов		
Циметидин	Увеличение AUC R- (~ 25 %) и S- (~ 40%) верапамила с соответствующим уменьшением клиренса R – и S – верапамила.	

Иммунологические/иммуносупрессивные средства		
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} (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.	
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 (~2,6 раза) и C _{max} (~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 его биодоступности (~60%).	Антигипертензивное действие может уменьшаться.
Антикоагулянты		
Дабигатран	Верапамил в лекарственной форме с немедленным высвобождением. Увеличение AUC (до 150 %) и C _{max} (до 180 %) дабигатрана.	Может возникнуть риск кровотечения. При одновременном применении перорального верапамила, следует снизить дозу 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		
Грейпфрутовый	Увеличение AUC R- (~49%) и S -	T _{1/2} и почечный клиренс не

сок	(~37%) верапамила и $C_{\max}$ R- (~75%) и S- (~51%) верапамила.	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 %), также 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, 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, атриовентрикулярной 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 атриовентрикулярной проводимости и реполяризации миокарда.

Дизопирамид

До получения данных о возможном взаимодействии между верапамилом и дизопирамидом не следует назначать дизопирамид за 48 часов до или 24 часа 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, 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)

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

Повышенная нейротоксичность лития наблюдалась 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 кровотечения.

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 изофермента CYP3A4, поэтому их взаимодействие с верапамилем наименее вероятно.

Гипотензивные средства, диуретики, вазодилататоры

Усиление антигипертензивного действия.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Верапамил противопоказан при беременности. 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). Однако нельзя исключать наличие риска для новорожденных и грудных детей. Учитывая возможность возникновения серьезных нежелательных реакций у грудных детей, применение верапамила в период грудного вскармливания противопоказано.

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 профиля безопасности

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.

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 $\geq 1/100$, но $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: гиперчувствительность.

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: нарушение переносимости глюкозы;

Частота неизвестна: гиперкалиемию.

Психические нарушения

Часто: нервозность;

Редко: сонливость.

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, 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 пациентов 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.

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, мультиформная экссудативная эритема, макулопапулезная сыпь, алоpecia, кожный зуд, пурпура, пруригус, крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Очень редко: ухудшение состояния при миастении гравис, синдром Ламберта-Итона, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна;

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.

¹ в период пострегистрационного 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД, шок, потеря сознания, брадикардия, переходящая в атриовентрикулярную блокаду и остановку деятельности синусового узла («синус-арест»), сердечная недостаточность, синоатриальная блокада, гипергликемия, ступор и метаболический ацидоз. Имеются сообщения о случаях смерти в результате передозировки.

Лечение

При передозировке эффективными мероприятиями являются применение бета-адреномиметиков и/или парентеральное введение препаратов кальция (внутривенное введение 10–20 мл 10 % раствора кальция хлорида или кальция глюконата). При брадикардии и атриовентрикулярной блокаде показано применение атропина, бета-адреномиметиков или временная электрокардиостимуляция. При клинически значимой артериальной гипотензии показано назначение вазопрессорных препаратов (допамин, добутамин, норэпинефрин). При асистолии необходимо применять бета-адреномиметики, другие вазопрессорные препараты или проводить реанимационные мероприятия (непрямой массаж сердца, искусственная вентиляция легких, дефибриляция и/или установка электрокардиостимулятора). 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 – блокатор «медленных» кальциевых каналов, 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 атриовентрикулярную проводимость, угнетает автоматизм синусового узла. Не влияет или незначительно урежает ЧСС при нормальном синусовом ритме, однако у пациентов с синдромом слабости синусового узла может привести к синоатриальной 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 эквимолярном соотношении).

Верапамил оказывает антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие.

Антигипертензивная активность верапамила обусловлена снижением общего сопротивления периферических сосудов без компенсаторного увеличения ЧСС. Верапамил 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, урежением 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 атриовентрикулярного 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 атриовентрикулярном узле, верапамил может восстановить правильный синусовый ритм у пациентов с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией, включая синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW).

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

Верапамил 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 %. Верапамил проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, выделяется с грудным молоком.

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. При повторном приеме внутрь менее чем 10 доз с интервалом в 6 часов $T_{1/2}$ верапамила увеличивался до 4,5–12 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 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).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

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.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ удлинняется до 14–16 ч из-за более низкого перорального клиренса верапамила и большего V_d .

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101)

Крахмал картофельный

Повидон-К25

Кальция стеарат

Состав оболочки

Гипромеллоза

Титана диоксид

Полисорбат-80

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке).

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10, 25, 30, 50 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 10, 25, 30, 50 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия
ООО «Озон»
445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, зд. 11.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия
ООО «Озон»
445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.
Тел.: +79874599991, +79874599992
E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

Либо

Россия
ООО «Озон Фарм»
445043, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.
Тел.: +79874599993, +79874599994
E-mail: ozonpharm@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Верапамил доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.