

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

Верапамил, 2,5 мг/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: верапамил.

Каждый мл раствора содержит 2,5 мг верапамила (в виде гидрохлорида).

Каждая ампула объемом 2 мл содержит 5 мг верапамила (в виде гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачная бесцветная жидкость.

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

Препарат Верапамил показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения наджелудочковых тахикардий, в том числе:

- восстановления синусового ритма при пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, включая состояния, связанные с наличием дополнительных проводящих путей при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта и Лауна-Ганонга-Левина (LGL).
При наличии клинических показаний целесообразно перед применением препарата Верапамил попытаться провести воздействие на блуждающий нерв (например, маневр Вальсальвы).
- временного контроля частоты желудочков при трепетании и фибрилляции предсердий (тахикардитический вариант), за исключением случаев, когда трепетание или фибрилляция предсердий связаны с наличием дополнительных проводящих путей (синдромы WPW и LGL).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Начальная доза составляет 5–10 мг (0,075–0,15 мг/кг массы тела).

Повторная доза составляет 10 мг (0,15 мг/кг массы тела), вводится через 30 минут после первого введения при неадекватном ответе на первое введение.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

При печеночной и почечной недостаточности действие одной дозы внутривенно введенного лекарственного средства не должно усиливаться, но может продлеваться продолжительность его действия.

Дети

Применение препарата Верапамил противопоказано у детей до 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Вводить только внутривенно, медленно, на протяжении, по крайней мере, 2 минут, при непрерывном контроле электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений и артериального давления (АД).

У пациентов пожилого возраста введение осуществляется на протяжении, по крайней мере, 3-х минут, для уменьшения риска нежелательных реакций.

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к верапамилу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- кардиогенный шок;
- атриовентрикулярная блокада II–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, синдром Лауна Ганонга-Левина). Данные пациенты подвержены риску развития желудочковой тахикардии, в том числе фибрилляции желудочков в случае применения верапамила;
- беременность;
- период грудного вскармливания (эффективность и безопасность не установлены);
- одновременное применение с бета-адреноблокаторами, внутривенно. Верапамил и бета-адреноблокаторы не следует вводить одновременно (в течение нескольких часов), так оба препарата могут снижать сократимость миокарда и АВ проводимость (см. раздел 4.5);
- одновременное применение с ивабрадином (см. раздел 4.5);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью при следующих состояниях:

Выраженное снижение АД, острый инфаркт миокарда, дисфункция левого желудочка, атриовентрикулярная блокада I степени, брадикардия, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, сердечная недостаточность. Нарушение функции почек и/или тяжелые нарушения функции печени. Заболевания, затрагивающие нервно-мышечную передачу (миастения gravis, синдром Ламберта-Итона, мышечная дистрофия Дюшенна). Одновременный прием с сердечными гликозидами, хинидином, флекаинидом, симвастатином, ловастатином,

аторвастатином; ритонавиром и другими противовирусными препаратами для лечения вируса иммунодефицита человека (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.

Особые указания

Острый инфаркт миокарда

Препарат 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 и синоатриальный узлы, замедляет атриовентрикулярную 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 в пожилом возрасте.

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

Дигоксин

В случае одновременного приема препарата Верапамил 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 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 Дюшенна, а также увеличивает время восстановления после введения нейромышечного блокатора векурония. Препарат 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 (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 Верапамил.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в ампуле (2 мл), то есть по сути, «не содержит натрия».

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 системы 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 побочных эффектов 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»).

Таблица 1.

Возможные виды взаимодействия		
Препарат	Возможное лекарственное взаимодействие	Комментарий
<i>Альфа-адреноблокаторы</i>		
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 %)	
<i>Антиаритмические средства</i>		
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>Средство 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>		
Глибенкламид	Увеличение C _{max} глибенкламида (~28 %), AUC (~26 %)	
<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 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

		(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001) 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).
Противомикробное средство		
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	
Противоопухолевые средства		
Доксорубицин	Увеличение AUC (104 %), C _{max} (61 %) доксорубицина	У пациентов с мелкоклеточным раком легких
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 экстраренального клиренса (~29 %) дигитоксина	
Дигоксин	Увеличение AUC (на ~ 50 %), C _{max} (на ~44 %), C _{12h} (на ~ 53 %), C _{ss} (на ~ 44 %) дигоксина у здоровых добровольцев	Снизить дозу дигоксина. См. раздел 4.4

Антагонисты H ₂ рецепторов		(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)
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 (~ в 2,6 раз) и C _{max} (~ в 4,6 раз) 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		
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).
<i>Другие сердечно-сосудистые средства</i>		
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	Период полувыведения 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

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 верапамилем 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 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 изофермента CYP3A4, поэтому их взаимодействие с верапамилем наименее вероятно.

Гипотензивные средства, диуретики, вазодилататоры

Усиление антигипертензивного действия.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных о применении препарата Верапамил у беременных нет.

Исследования на животных не выявили 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, препарат Верапамил можно применять при беременности только в том случае, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода/ребенка.

Лактация

Верапамил проникает через плацентарный барьер и обнаруживается в крови пупочной вены при родах. Верапамил и его метаболиты выделяются в грудное молоко. Имеющиеся ограниченные данные в отношении приема препарата Верапамил внутрь 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 исключить риск для новорожденного и грудных детей. Учитывая возможность возникновения серьезных нежелательных реакций у грудных детей, препарат Верапамил в период грудного вскармливания следует применять только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

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

Препарат может оказывать влияние на быстроту психомоторной реакции в следствии 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 психомоторной реакции. 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, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: 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.

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации: *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* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна – гиперчувствительность.

Нарушения метаболизма и питания

Частота неизвестна – гиперкалиемия.

Психические нарушения

Редко – сонливость.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто – головокружение, головная боль; редко – парестезия, тремор; частота неизвестна – экстрапирамидные расстройства, паралич (тетрапарез)¹, судорожные припадки.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Редко – шум в ушах, частота неизвестна – вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Часто – брадикардия; нечасто – тахикардия, ощущение сердцебиения; частота неизвестна – атриовентрикулярная блокада I, II, III степени; сердечная недостаточность, остановка деятельности синусового узла, синусовая брадикардия, асистолия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто – «приливы» крови к коже лица, выраженное снижение АД.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна – бронхоспазм, одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто – тошнота, запор; нечасто – боль в животе; редко – рвота; частота неизвестна – дискомфорт в животе, гиперплазия десен, кишечная непроходимость.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко – гипергидроз; частота неизвестна – кожный зуд, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, алоpecia, пурпура, макулопапулезная сыпь,

крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

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, повышение активности ферментов печени.

¹ – в период пострегистрационного применения сообщалось о единичном случае развития паралича (тетрапареза), связанного с совместным применением верапамила и колхицина, что 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

Симптомы передозировки включают гипотензию, шок, потерю сознания, атриовентрикулярную блокаду I и II степени (часто в виде феномена Венкебаха с замещающим ритмом или без него), полную атриовентрикулярную блокаду с полной атриовентрикулярной диссоциацией, замещающим ритмом, асистолию, брадикардию вплоть до высокой степени атриовентрикулярной блокады, остановку синусового узла, гипергликемию, ступор, метаболический ацидоз и острый респираторный дистресс-синдром. В результате передозировки наблюдались летальные исходы.

Лечение

Лечение передозировки зависит от типа и тяжести симптомов. Специфическим антидотом является кальций, например, 10–20 мл 10 % раствора глюконата кальция внутривенно (2,25 – 4,5 ммоль), при необходимости путем повторной инъекции или непрерывной инфузии

(например, 5 ммоль/час). Следует применять обычные меры неотложной помощи при острой сердечно-сосудистой недостаточности с последующей интенсивной терапией. Верапамил не выводится гемодиализом. Аналогично, при атриовентрикулярной блокаде II или III степени следует рассмотреть возможность применения атропина, орципреналина, изопреналина и, при необходимости, электрокардиостимулятора. При наличии признаков миокардиальной недостаточности можно ввести дофамин, добутамин, сердечные гликозиды или глюконат кальция (10–20 мл 10 % раствора).

При гипотензии, после правильного позиционирования пациента, можно ввести дофамин, добутамин или норадреналин.

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 синоатриальной (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 (ХСН).

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 местоанестезирующим 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 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

Абсорбция

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.

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 %. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер и в грудное молоко (в незначительных количествах).

Биотрансформация

Верапамил подвергается интенсивному метаболизму. Метаболические исследования *in vitro* показали, что верапамил метаболизируется изоферментами CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18 системы 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 только норверапамил обладает фармакологическим действием (около 20 % по сравнению с исходным соединением), что было выявлено в ходе исследования на собаках.

Элиминация

При внутривенном введении кривая изменения концентрации верапамила в крови носит биэкспоненциальный характер с быстрой ранней фазой распределения (период полувыведения ($T_{1/2}$) – около 4 минут) и более медленной терминальной фазой выведения ($T_{1/2}$ – 2–5 часов). В течение 24 часов около 50 % дозы верапамила выводится почками, в течение 5

дней – 70 %. До 16 % дозы верапамила выводится через кишечник. Примерно 3–4 % верапамила выводится почками в неизмененном виде. Общий клиренс верапамила примерно совпадает с печеночным кровотоком, т.е. около 1 л/ч/кг (в диапазоне: 0,7–1,3 л/ч/кг).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

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.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения удлиняется из-за более низкого перорального клиренса верапамила и большего объема распределения.

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

Лимонной кислоты моногидрат

Натрия хлорид

Натрия гидроксида 1 М раствор (для коррекции pH)

Хлористоводородной кислоты 0,1 М раствор (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Во избежание нарушения стабильности не рекомендуется разводить верапамил растворами натрия лактата для инъекций в пакетах из поливинилхлорида. Следует избегать смешивания с растворами альбумина, амфотерицина В, гидралазина гидрохлорида или триметоприма и сульфаметоксазола. Верапамил преципитирует в любых растворах с pH более 6,0.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Не замораживать.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 2 мл препарата в ампулы бесцветного нейтрального стекла тип I с цветной точкой и насечкой или с цветным кольцом излома. На ампулы дополнительно может наноситься одно цветное кольцо.

На ампулы наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1 или 2 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

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата перед применением

Раствор верапамила готовят путем разведения 2 мл раствора препарата 2,5 мг/мл в 100–150 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Препарат Верапамил совместим с наиболее широко распространенными растворами для парентерального введения большого объема.

Перед применением лекарственную форму для парентерального введения следует оценить визуально на наличие осадка и изменение цвета. Не применять, если раствор мутный.

Оставшийся неиспользованный раствор должен быть утилизирован немедленно после забора порции содержимого любого объема.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

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

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2025 № 26766
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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.