

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.

Верапамил, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Верапамил, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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

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 верапамилом;

- фибрилляция/трепетание предсердий при наличии дополнительных проводящих путей (синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, Лауна-Ганонга- Левина). Данные пациенты подвержены риску развития желудочковой тахикардии, в том числе фибрилляции желудочков в случае приема верапамила;
- одновременное применение бета-адреноблокаторов (внутривенно);
- одновременное применение с ивабрадином (см. раздел 4.5);
- беременность, лактация;
- детский возраст от 0 до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности по применению

С осторожностью

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

блокады II или III степени (см. раздел 4.3) или однопучковой, двухпучковой или трехпучковой блокады ножек пучка Гиса требует прекращения приема верапамила и проведения соответствующей терапии при необходимости.

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

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

Бета-адреноблокаторы и антиаритмические средства

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

Дигоксин

В случае одновременного приема верапамила с дигоксином следует уменьшить дозу дигоксина (см. раздел 4.5).

Сердечная недостаточность

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

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

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

Нарушения нервно-мышечной передачи

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

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

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

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

<u>Противосудорожные/противоэпилептические средства</u>		
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.	—
<u>Антидепрессанты</u>		
Имипрамин	Увеличение AUC имипрамина (~ 15 %).	Не влияет на концентрацию активного метаболита дезипрамина
<u>Гипогликемические средства</u>		
Глибенкламид	Увеличение $C_{\max}$ глибенкламида (~ 28 %), AUC (~ 26 %)	—
Метформин	—	Совместное применение верапамила с метформином может снизить эффективность метформина
<u>Противоподагрические средства</u>		
Колхицин	Увеличение AUC колхицина (~ в 2 раза) и $C_{\max}$ (~ в 1,3 раза).	Снизить дозу колхицина (см. инструкцию по применению колхицина).
<u>Противомикробные средства</u>		
Кларитромицин	Возможно повышение концентрации верапамила.	—
Эритромицин	Возможно повышение концентрации верапамила.	—
Рифампицин	Уменьшение AUC (~ 97 %), $C_{\max}$ (~ 94 %), биодоступности (~ 92 %) верапамила.	Антигипертензивное действие может уменьшаться.
Телитромицин	Возможно повышение концентрации верапамила	—
<u>Противоопухолевые средства</u>		
Доксорубицин	Увеличение AUC (104 %) и $C_{\max}$ (61 %) доксорубицина	У пациентов с мелкоклеточным раком легких
<u>Барбитураты</u>		

Фенобарбитал	Увеличение перорального клиренса верапамила ~ в 5 раз	—
<u>Бензодиазепины и другие транквилизаторы</u>		
Буспирон	Увеличение AUC и C _{max} буспилона ~ в 3,4 раза	—
Мидазолам	Увеличение AUC (~ в 3 раза) и C _{max} (~ в 2 раза) мидазолама	—
<u>Бета-адреноблокаторы</u>		
Метопролол	Увеличение AUC (~ 32,5 %) и C _{max} (~ 41 %) метопролола у пациентов со стенокардией.	См. раздел 4.4.
Пропранолол	Увеличение AUC (~ 65 %) и C _{max} (~ 94 %) пропранолола у пациентов со стенокардией.	—
<u>Сердечные гликозиды</u>		
Дигитоксин	Уменьшение общего клиренса (~ 27 %) и экстраренального клиренса (~ 29 %) дигитоксина	—
Дигоксин	Увеличение C _{max} (на ~ 44 %), C _{12h} (на ~ 53 %), C _{ss} (на ~ 44 %) и AUC (на ~ 50 %) дигоксина у здоровых добровольцев	Снизить дозу дигоксина. См. раздел 4.4.
<u>Другие лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний</u>		
Ивабрадин	Одновременное применение с ивабрадином противопоказано из-за дополнительного понижающего эффекта на частоту сердечных сокращений верапамила к ивабрадину.	См. раздел 4.3.
<u>Антагонисты H₂ рецепторов</u>		
Циметидин	Увеличение AUC R-(~ 25 %) и S-(~ 40 %) верапамила с соответствующим уменьшением клиренса R- и S-верапамила.	—
<u>Иммунологические/иммуносупрессивные средства</u>		
Циклоспорин	Увеличение AUC, C _{ss} , C _{max} (на ~ 45 %) циклоспорина	—

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 00021

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 потребоваться определение концентрации и титрование дозы эверолимуса.
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	Увеличение AUC (до 150 %) и C _{max} (до 180 %) дабигатрана.	Может увеличить риск кровотечения. При одновременном применении перорального верапамила, следует снизить дозу дабигатрана.
Другие		
Грейпфрутовый сок	Увеличение AUC R-(~ 49 %) и S-(~ 37 %) верапамила и	T _{1/2} и почечный клиренс не изменялись. Грейпфрутовый

	$C_{\max}$ R-(~ 75 %) и S-(~ 51 %) верапамила.	сок не следует принимать вместе с верапамилем.
Зверобой продырявленный	Уменьшение AUC R-(~ 78 %) и S-(~ 80 %) верапамила с соответствующим снижением $C_{\max}$.	—

Другие лекарственные взаимодействия

Антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции

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

Литий

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

Средства, блокирующие нервно-мышечную проводимость

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

Ацетилсалициловая кислота (в качестве антиагрегантного средства)

Повышение риска кровоточивости.

Этанол (алкоголь)

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

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Пациентам, получающим верапамил, лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (т.е. симвастатином, аторвастатином или ловастатином) следует начинать с наименьшей возможной дозы, которую затем повышают. Если же необходимо назначить верапамил пациентам, уже получающим ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, необходимо пересмотреть и снизить их дозы соответственно концентрации холестерина в сыворотке крови.

Флувастатин, правастатин и розувастатин не метаболизируются под действием изоферментов CYP3A4, поэтому их взаимодействие с верапамилем менее вероятно.

Гипотензивные средства, диуретики, вазодилататоры

Усиление антигипертензивного действия.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

Лактация

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

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

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

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Наиболее часто наблюдались следующие нежелательные реакции: головная боль, головокружение, тошнота, запор, боль в животе, брадикардия, тахикардия, ощущение

сердцебиения, выраженное снижение АД, «приливы» крови к коже лица, периферические отеки и повышенная утомляемость.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна

- гиперчувствительность.

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто

- нарушение переносимости глюкозы.

Частота неизвестна

- гиперкалиемия.

Психические нарушения

Часто

- нервозность.

Редко

- сонливость.

Частота неизвестна

- депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто

- головокружение;
- головная боль.

Редко

- парестезия;
- тремор.

Частота неизвестна

- периферическая невропатия;
- экстрапирамидные нарушения;
- паралич (тетрапарез)';
- судорожные припадки;
- обморок;
- тревожность;
- заторможенность;
- астения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Редко

- шум в ушах.

Частота неизвестна

- вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Часто

- выраженная брадикардия.

Нечасто

- ощущение сердцебиения;
- тахикардия.

Редко

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

Частота неизвестна

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

Нарушения со стороны сосудов

Часто

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна

- бронхоспазм;
- одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто

- запор;
- тошнота.

Нечасто

- боль в животе.

Редко

- рвота;
- диарея;
- повышение аппетита.

Частота неизвестна

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто

- аллергический гепатит с обратимым увеличением специфических ферментов печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто

- эритромелалгия.

Редко

- гипергидроз.

Очень редко

- фотосенситивная реакция.

Частота неизвестна

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

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Очень редко

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

Частота неизвестна

- артралгия;
- мышечная слабость;
- миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна

- почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Частота неизвестна

- эректильная дисфункция;
- галакторея;
- гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Часто

- периферические отеки.

Нечасто

- повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна

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

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

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C08DA01.

Механизм действия

Верапамил блокирует трансмембранное поступление ионов кальция (и, возможно, ионов натрия) через "медленные" каналы в клетки проводящей системы миокарда и гладкомышечные клетки миокарда и сосудов. Антиаритмическое действие верапамила, вероятно, связано с его воздействием на "медленные" каналы в клетках проводящей системы сердца. Электрическая активность синоатриального (SA) и атриовентрикулярного (AV) узлов в значительной степени зависит от поступления в клетки кальция по "медленным" каналам. Ингибируя это поступление кальция, верапамил замедляет атриовентрикулярное (AV) проведение и увеличивает эффективный рефрактерный период в AV узле пропорционально частоте сердечных сокращений (ЧСС). Этот эффект приводит к снижению частоты сокращений желудочков у пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) и/или трепетанием предсердий. Прекращая повторный вход возбуждения в AV узле, верапамил может восстановить правильный синусовый ритм у пациентов с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией, включая синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW).

Фармакодинамические эффекты

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

5.2. 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 22 %, что обусловлено выраженным эффектом "первичного прохождения" через печень. Биодоступность верапамила при повторном применении увеличивается приблизительно в 2 раза. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) верапамила в плазме крови составляет 1–2 часа. Максимальная концентрация норверапамила в плазме крови достигается примерно через 1 час после приема верапамила. Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность верапамила.

Распределение

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

Биотрансформация

Верапамил подвергается интенсивному метаболизму. Метаболические исследования *in vitro* показали, что верапамил метаболизируется изоферментами CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18 цитохрома P450. У здоровых добровольцев после приема внутрь верапамил подвергается интенсивному метаболизму в печени, при этом обнаружены 12 метаболитов, большинство из которых – в следовых количествах. Основные метаболиты были идентифицированы как формы N и O-деалкилированных производных верапамила. Среди метаболитов верапамила только норверапамил обладает фармакологическим действием (около 20 % по сравнению с исходным соединением), что было выявлено в ходе исследования на собаках.

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Верапамил, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Кальция фосфат двузамещенный;

Крахмал;

Бутилгидроксианизол;

Тальк очищенный;

Магния стеарат;

Желатин;

Метилпарабен;

Оболочка

Гидроксипропилметилцеллюлоза;

Титана диоксид;

Тальк очищенный;

Индигокармин.

Верапамил, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Кальция фосфат двузамещенный;

Крахмал;

Бутилгидроксианизол;

Тальк очищенный;

Магния стеарат;

Желатин;

Метилпарабен;

Оболочка

Гидроксипропилметилцеллюлоза;

Титана диоксид;

Тальк очищенный.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в блистер из ПВХ-алюминиевой фольги.

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

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

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

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

Индия

Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд.

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

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

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

Тел. +7 (495) 970-15-80

Адрес электронной почты: medinfo.russia@gmail.com

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.