

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Верапамил, 40 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Верапамил, 80 мг, таблетки, покрытые оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: верапамил.

Верапамил, 40 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Каждая таблетка содержит 40 мг верапамила гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, сахароза (см. раздел 4.4).

Верапамил, 80 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Каждая таблетка содержит 80 мг верапамила гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, сахароза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

Верапамил, 40 мг, таблетки, покрытые оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые глянцевой оболочкой желтого цвета.

Верапамил, 80 мг, таблетки, покрытые оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые глянцевой оболочкой желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат предназначен к применению у взрослых с 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 тахикардией (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 рекомендованных показаний к применению варьирует от 240 до 360 мг. При длительном лечении не следует превышать суточную дозу 480 мг, однако при кратковременной терапии возможно использование более высокой суточной дозы. В максимальной суточной дозе препарат Верапамил необходимо принимать только в стационаре. Нет ограничений в отношении длительности приема препарата Верапамил.

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 нарушениями функции печени и пожилые пациенты).

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени метаболизм верапамила замедлен в большей или меньшей степени в зависимости от тяжести нарушения функции печени, что приводит к усилению и увеличению длительности действия верапамила. Поэтому дозу препарата у пациентов с нарушением функции печени следует подбирать с особой осторожностью и лечение начинать с более низких доз.

Дети

Безопасность и эффективность применения верапамила у детей до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

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

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к верапамилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- кардиогенный шок;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени, за исключением пациентов с искусственным водителем ритма;

- синдром слабости синусового узла, за исключением пациентов с искусственным водителем ритма;
- 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 (синдромы Вольфа-Паркинсона-Уайта, Лауна-Ганонга-Левина). Данные пациенты подвержены риску развития желудочковой тахикардии, в т.ч. фибрилляции желудочков в случае приема верапамила;
- одновременное применение бета-адреноблокаторов (внутривенно);
- одновременное применение с ивабрадином (см. раздел 4.5);
- беременность, период грудного вскармливания (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Выраженное снижение АД, острый инфаркт миокарда, дисфункция левого желудочка, АВ-блокада I степени, брадикардия, асистолия, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, сердечная недостаточность.

Нарушение функции почек и/или тяжелые нарушения функции печени.

Заболевания, затрагивающие нервно-мышечную передачу (миастения гравис, синдром Ламберта-Итона, мышечная дистрофия Дюшенна).

Одновременный прием с сердечными гликозидами, хинидином, флекаинидом, симвастатином, ловастатином, аторвастатином; ритонавиром и другими противовирусными препаратами для лечения ВИЧ-инфекции; бета-адреноблокаторами для приема внутрь; средствами, связывающимися с белками плазмы крови (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 AV и SA узлы и замедляет AV проводимость. Препарат 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, асистию. Эти явления наиболее вероятны у пациентов с синдромом слабости синусового узла, который чаще встречается у пациентов в пожилом возрасте.

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

Бета-адреноблокаторы и антиаритмические средства

Взаимное усиление влияния на сердечно-сосудистую систему (AV-блокада высокой степени, значительное снижение ЧСС, обострение сердечной недостаточности и выраженное снижение АД). Бессимптомная брадикардия (36 уд./мин) с миграцией ритма по предсердию наблюдалась у пациента, одновременно принимающего тимолол (бета-адреноблокатор) в форме глазных капель и верапамила 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 выше 35 % необходимо добиться стабильного состояния перед началом приема препарата Верапамил и проводить соответствующую терапию в дальнейшем.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

(см. раздел 4.5.)

Нарушения нервно-мышечной передачи

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

Нарушение функции печени

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

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

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

Возможные виды взаимодействия, связанные с изоферментной системой CYP-450		
Препарат	Возможное лекарственное взаимодействие	Комментарий
Альфа-адреноблокаторы		
Празозин	Увеличение C _{max} празозина (~40 %), не влияет на T _{1/2} празозина.	Дополнительное антигипертензивное действие.
Теразозин	Увеличение AUC теразозина (~24 %) и C _{max} (~25 %).	
Антиаритмические средства		
Флекаинид	Минимальное действие на клиренс флекаинида в плазме крови (<~10 %); не влияет на клиренс верапамила в плазме крови.	Выраженное снижение АД. Может наблюдаться отек легких у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.
Хинидин	Снижение перорального клиренса хинидина (~35 %).	
Средства для лечения бронхиальной астмы		
Теofilлин	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 $C_{\max}$ глибенкламида (~28 %), AUC (~26 %).	
Метформин		Совместное применение верапамила с метформином может снизить эффективность метформина.
Противоподагрические средства		
Колхицин	Увеличение AUC колхицина (~в 2 раза) и $C_{\max}$ (~в 1,3 раза).	Снизить дозу колхицина (см. инструкцию по применению колхицина).
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 $C_{\max}$ буспилона ~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 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 из-за дополнительного понижающего эффекта на частоту сердечных сокращений верапамила к ивабрадину.	См. раздел 4.3.
Антагонисты H ₂ 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 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	Дополнительная информация представлена ниже.

	плазме крови, увеличение AUC верапамила ~43 %.	
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	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 C _{max} R- (~75 %) и S- (~51%) верапамила.	T _{1/2} и почечный клиренс не изменялись. Грейпфрутовый сок не следует принимать вместе с верапамилем.
Зверобой продырявленный	Уменьшение AUC R- (~78 %) и S- (~80 %) верапамила с соответствующим снижением C _{max} .	

Другие лекарственные взаимодействия

Антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции

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

Литий

Повышение нейротоксичности лития наблюдалось во время одновременного приема верапамила и лития при отсутствии изменений или увеличении концентрации лития в сыворотке крови. Однако дополнительный прием верапамила также приводил к

уменьшению концентрации лития в сыворотке крови у пациентов, длительно принимающих литий внутрь. При одновременном применении этих препаратов необходимо тщательное наблюдение за пациентами.

Средства, блокирующие нервно-мышечную проводимость

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

Ацетилсалициловая кислота (в качестве антиагрегантного средства)

Повышение риска кровотечения.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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

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

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

Нарушения со стороны иммунной системы

частота неизвестна: гиперчувствительность.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

нечасто: нарушение переносимости глюкозы;

частота неизвестна: гиперкалиемия.

Нарушения психики

часто: нервозность;

редко: сонливость.

Нарушения со стороны центральной нервной системы

часто: головокружение, головная боль;

редко: парестезия, тремор;

частота неизвестна: периферическая невропатия, экстрапирамидные нарушения, паралич (тетрапарез)¹, судорожные припадки, обморок, тревожность, заторможенность, астения, депрессия

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

редко: шум в ушах;

частота неизвестна: вертиго.

Нарушения со стороны сердца

часто: выраженная брадикардия;

нечасто: ощущение сердцебиения, тахикардия;

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

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

Нарушения со стороны сосудов

часто: «приливы» крови к коже лица, выраженное снижение артериального давления и/или ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

частота неизвестна: бронхоспазм, одышка.

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, алопеция, кожный зуд, пурпура, пруригус, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной 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 половых органов и молочной железы

частота неизвестна: эректильная дисфункция, галакторея, гинекомастия.

Общие расстройства

часто: периферические отеки;

нечасто: повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

частота неизвестна: повышение концентрации пролактина, транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Прочие

очень редко: агранулоцитоз, артрит, транзиторная потеря зрения на фоне максимальной концентрации препарата в плазме крови (C_{max}), отек легких, тромбоцитопения (без клинических проявлений);

частота неизвестна: увеличение массы тела, повышенный порог стимуляции².

¹в период постмаркетингового применения верапамила сообщалось о единичном случае развития паралича (тетрапареза), связанного с совместным применением верапамила и колхицина. Это могло быть связано с проникновением колхицина через гематоэнцефалический барьер вследствие подавления активности изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина под действием верапамила (см. раздел 4.5).

²это было зарегистрировано у пациентов с кардиостимуляторами во время лечения верапамилом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Армения

Адрес: 0051, Ереван, проспект Комитаса, 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика

Э. Габриеляна» АОЗТ

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82 + 10 50

Горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Эл. почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение артериального давления, синусовая брадикардия, переходящая в атриовентрикулярную блокаду, иногда асистолию, сердечная недостаточность, шок, синоатриальная блокада, гипергликемия, ступор, метаболический ацидоз, острый респираторный дистресс синдром. Имеются сообщения о случаях смерти в результате передозировки.

Лечение

Следует проводить поддерживающую симптоматическую терапию.

Специфический антидот - кальций, например, 10-20 мл 10 % раствора кальция глюконата вводят внутривенно (2,25-4,5 ммоль), при необходимости повторить или в виде непрерывной капельной инфузии (например, 5 ммоль/час). Следующие меры могут быть необходимы также:

- при АВ блокаде II и III степени, синусовой брадикардии, асистолии: атропин или кардиостимуляция соответственно. При асистолии необходимо применить бета-адренергическую стимуляцию.

- при артериальной гипотензии: дофамин, добутамин, норэпинефрин.

- если существуют какие-либо признаки продолжающейся сердечной недостаточности: дофамин, добутамин, при необходимости повторные инъекции кальция, и, возможно, другие препараты, которые увеличивают сократимость миокарда.

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 мерцательной аритмией и/или трепетанием предсердий. Прекращая повторный вход возбуждения в AV узле, верапамил может восстановить правильный синусовый ритм у пациентов с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией, включая синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW).

Фармакодинамические эффекты

Верапамил не оказывает влияния на проведение по дополнительным проводящим путям, не влияет на нормальный потенциал действия предсердий или время внутрижелудочкового проведения, но снижает амплитуду, скорость деполяризации и проведения в измененных волокнах предсердий.

Верапамил не вызывает спазма периферических артерий и не изменяет общее содержание кальция в сыворотке крови. Снижает постнагрузку и сократимость миокарда. У большинства пациентов, включая пациентов с органическими поражениями сердца, отрицательное инотропное действие верапамила нивелируется снижением постнагрузки, сердечный индекс обычно не уменьшается, но у пациентов с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью (давление заклинивания в легочной артерии более 20 мм рт.ст., фракция выброса левого желудочка менее 35 %) может наблюдаться острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

5.2. Фармакокинетика

Верапамила гидрохлорид представляет собой рацемическую смесь, состоящую из одинакового количества R-энантиомера и S-энантиомера.

Норверапамил является одним из 12 метаболитов, обнаруженных в моче. Фармакологическая активность норверапамила составляет 10-20 % от фармакологической активности верапамила, а доля норверапамила составляет 6 % от выводимого препарата. Равновесные концентрации норверапамила и верапамила в плазме крови сходные. Равновесная концентрация при длительном применении один раз в сутки достигается через 3-4 дня.

Абсорбция

Более 90 % верапамила быстро всасывается в тонком кишечнике после приема внутрь.

Средняя системная биодоступность после однократного приема верапамила внутрь составляет 22 %, что обусловлено выраженным эффектом «первичного прохождения» через печень. Биодоступность верапамила при повторном применении увеличивается приблизительно в 2 раза. Время достижения максимальной концентрации (ТС_{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).

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пожилые пациенты

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

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования репродуктивной токсичности были проведены на кроликах и крысах с пероральной дозой, которая была в 1,5 (15 мг/кг/ день) и 6 (60 мг/кг/день) раз выше пероральной дозы человека, соответственно, и не выявила признаков тератогенности. Однако у крыс, эта многократная доза для человека была эмбриоцидной и замедляла рост и развитие плода, вероятно, из-за нежелательных реакций, связанных с потерей веса у самок. Также эта пероральная доза вызывала гипотензию у крыс.

Сердечно-сосудистые заболевания и диффузная гиперплазия десен, наблюдаемые у животных в исследованиях хронической токсичности верапамила гидрохлорида, учтены в разделе 4.8.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая (тип РН 101 и тип РН 102)

Кремния диоксид коллоидный, безводный

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

Тальк

Гипролоза

Оболочка

Сахароза

Титана диоксид (Е 171)

Повидон

Макрогол 6000

Акации камедь

Тальк

Краситель хинолин желтый (Е 104);

Этанол

Шеллак (Е 904)

Карнаубский воск желтый (Е 903);

Отбеленный пчелиный воск (Е 901).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки 40 мг и 80 мг.

По 15 таблеток в блистер перфорированный из алюминиевой фольги и пленки ПВХ.

2 блистера вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Северная Македония / Republic of North Macedonia

АЛКАЛОИД АД Скопье / ALKALOID AD Skopje

Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье / Blvd. Aleksandar Makedonski 12, 1000 Skopje

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АЛКАЛОИД-РУС»

115114, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Замоскворечье, ул. Летниковская,
д. 2, стр. 1, этаж 10, помещ./ком. I/1а

Тел.: (495) 502-92-97

E-mail: infoAlk@alkaloid.com.mk

Республика Армения

АЛКАЛОИД АД Скопье

Бульвар Александар Македонски 12

1000 Скопье, Республика Северная Македония

Тел.: + 389 2 310 40 00

E-mail: alkaloid@alkaloid.com.mk

Торговые наименования препарата в государствах-членах

Российская Федерация – Верапамил

Республика Армения – Верапамил Алкалоид

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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