

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Верапамил

Регистрационный номер: ЛСР-008214/06

Торговое наименование: Верапамил

Международное непатентованное наименование: верапамил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

действующее вещество: верапамил гидрохлорид – 40,00 мг или 80,00 мг;
вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат – 16,75 мг или 33,50 мг, крахмал картофельный – 16,89 мг или 33,78 мг, пovidон – 3,64 мг или 7,28 мг, тальк – 1,90 мг или 3,80 мг, магния стеарат – 0,82 мг или 1,64 мг;
вспомогательные вещества (оболочка): макрогол-4000 – 0,29 мг или 0,72 мг, тальк – 0,29 мг или 0,72 мг, титана диоксид – 0,16 мг или 0,42 мг, гипромеллоза – 1,25 мг или 3,12 мг, краситель хинолиновый желтый – 0,01 мг или 0,02 мг.

Описание: таблетки, покрытые оболочкой от светло-желтого до желто-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые.

Фармакотерапевтическая группа: блокатор «медленных» кальциевых каналов

Код АТХ: C08DA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Верапамил – блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), производное фенилал-ламидина. 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 частоты сердечных сокращений (ЧСС).

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

Верапамил снижает сократимость миокарда. У большинства пациентов, включая пациентов с органическими поражениями сердца, отрицательное инотропное действие верапамила нивелируется снижением постнагрузки. Сердечный индекс обычно не уменьшается, но у пациентов с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью (давление заклинивания в легочной артерии более 20 мм рт. ст., фракция выброса левого желудочка менее 35 %) при применении верапамила может наблюдаться острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

Верапамил не изменяет общее содержание кальция в сыворотке крови; не влияет на концентрацию в крови других электролитов, глюкозы, креатинина; у нормолипидемических пациентов не влияет на фракции липопротеинов плазмы крови. Обладает местноанестезирующим действием (в 1,6 раза меньшим, чем у прокаина в эквимолярном соотношении). Верапамил оказывает антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие.

Антигипертензивная активность верапамила обусловлена снижением общего сопротивления периферических сосудов без компенсаторного увеличения ЧСС. Верапамил не приводит к развитию ортостатической гипотензии.

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

Антиаритмическое действие верапамила, вероятно, связано с его воздействием на «медленные» кальциевые каналы в клетках проводящей системы сердца. Электрическая активность синоатриального и атриовентрикулярного узлов в значительной степени зависит от поступления в клетки кальция по «медленным» каналам. Блокируя поступление кальция, верапамил замедляет атриовентрикулярное проведение и увеличивает эффективный рефрактерный период (ЭРП) атриовентрикулярного узла пропорционально ЧСС. Верапамил не оказывает влияния на нормальный потенциал действия предсердий или время внутрижелудочкового проведения, но снижает амплитуду, скорость деполаризации 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 урежает 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.

Фармакокинетика

Верапамил гидрохлорид представляет собой рацемическую смесь, состоящую из одинакового количества R-энантиомера и S-энантиомера. Норверапамил является одним из 12 метаболитов, обнаруженных в моче. Фармакологическая активность норверапамила составляет 10-20 % от фармакологической активности верапамила, а доля норверапамила составляет 6 % от выводимого препарата. Равновесные концентрации норверапамила и верапамила в плазме крови сходные. Равновесная концентрация при длительном применении один раз в сутки достигается через 3-4 дня.

Всасывание

Более 90 % верапамила быстро всасывается в тонком кишечнике после приема внутрь. Средняя системная биодоступность после однократного приема верапамила внутрь составляет от 20 до 35 %, 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 препарата. 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 л/кг. Связь с белками плазмы крови – около 90 %. Верапамил проникает через гематозцефалический и плацентарный барьеры, выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

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 только норверапамил обладает фармакологическим действием (около 20 % по сравнению с исходным соединением), что было выявлено в ходе исследования на собаках.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) после однократного приема верапамила внутрь составляет 3-7 часов. При повторном приеме внутрь менее чем 10 доз с интервалом в 6 часов $T_{1/2}$ верапамила увеличивался до 4,5-12 часов. В течение 24 часов около 50 % дозы верапамила выводится почками, в течение пяти дней – 70 %. До 16 % дозы верапамила выводится через кишечник. Примерно 3-4 % верапамила выводится почками в неизменном виде. Общий клиренс верапамила примерно совпадает с печеночным кровотоком, т.е. около 1 л/ч/кг (в диапазоне: 0,7-1,3 л/ч/кг).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Возраст может оказать влияние на фармакокинетические параметры верапамила при его приеме пациентами с артериальной гипертензией. Показатель $T_{1/2}$ 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 до 14-16 часов из-за более низкого перорального клиренса верапамила и большего V_d .

Показания к применению

- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца, включая хроническую стабильную стенокардию (классическая стенокардия напряжения), нестабильную стенокардию, стенокардию, обусловленную спазмом сосудов (стенокардия Принцметала);
- пароксизмальная наджелудочковая тахикардия;
- фибрилляция/трепетание предсердий, сопровождающиеся тахикармией (за исключением синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта и Лауна-Ганонга-Левина).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к верапамилу или к вспомогательным веществам препарата;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- кардиогенный шок;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени за исключением пациентов с функционирующим электрокардиостимулятором;
- синдром слабости синусового узла, за исключением пациентов с функционирующим электрокардиостимулятором;
- сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка менее 35% и/или давлением заклинивания легочной артерии более 20 мм рт.ст. за исключением сердечной недостаточности, вызванной наджелудочковой тахикардией, подлежащей лечению верапамилем;
- фибрилляция/трепетание предсердий при наличии дополнительных проводящих путей (синдромы Вольфа-Паркинсона-Уайта и Лауна-Ганонга-Левина), данные пациенты подвержены риску развития желудочковой тахикармии, в т.ч. фибрилляции желудочков в случае применения верапамила;
- одновременное применение с ивабрадином;
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

- артериальная гипотензия;
- острый инфаркт миокарда в особенности осложненный брадикардией, выраженной артериальной гипотензией или левожелудочковой недостаточностью;
- брадикардия;
- атриовентрикулярная блокада I степени;
- сердечная недостаточность;
- дисфункция левого желудочка;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- заболевания, затрагивающие нервно-мышечную передачу (миастения гравис, синдром Ламберта-Итона, мышечная дистрофия Дюшенна);
- нарушения функции почек;
- нарушения функции печени;
- одновременный прием с колхицином, седативными гликозидами, хинидином, флекаинидом, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, симvastатином, ловастатином, atorvastатином), ритоनावиром и другими противовирусными препаратами для лечения ВИЧ-инфекции; бета-адреноблокаторами для приема внутрь, средствами, связывающимися с белками плазмы крови, теофиллином, дабигатраном;
- пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Верапамил противопоказан при беременности. Нет достаточных данных о применении верапамила у беременных женщин. Исследования на животных не выявляют прямого или косвенного токсического действия на репродуктивную систему. В связи с тем, что результаты исследований лекарственных средств на животных не всегда позволяют прогнозировать ответ на лечение у человека, верапамил можно применять при беременности только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Верапамил проникает через плацентарный барьер и обнаруживается в крови пупочной вены при родах.

Период грудного вскармливания

Верапамил и его метаболиты выделяются в грудное молоко. Имеющиеся ограниченные данные (при приеме верапамила внутрь) показывают, что доза верапамила, которую получают грудные дети с молоком матери, достаточно мала (0,1-1 % от дозы верапамила, которую приняла мать). Однако нельзя исключать наличие риска для новорожденных и грудных детей. Учитывая возможность возникновения серьезных побочных эффектов у грудных детей, применение верапамила в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Верапамил принимают внутрь во время или сразу после еды, не рассасывая и не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Режим дозирования и продолжительность лечения устанавливаются индивидуально в зависимости от состояния больного, степени тяжести, особенностей течения заболевания и эффективности терапии.

Начальная доза для всех рекомендуемых показаний к применению составляет 40-80 мг 3 раза в сутки. Средняя суточная доза верапамила для всех показаний к применению варьировать от 240 до 360 мг (разделенная на 2 или 3 приема).

При длительном лечении не следует превышать суточную дозу 480 мг, однако при кратковременной терапии возможно применение более высокой суточной дозы. В максимальной суточной дозе верапамил необходимо применять только в стационаре.

Длительность терапии определяется врачом. Нет ограничений в отношении длительности приема верапамила. Не следует резко отменять верапамил после длительной терапии, рекомендуется постепенно снижать дозу до полной отмены препарата.

Верапамил в дозе 40 мг следует применять пациентам, у которых ожидается удовлетворительный ответ на низкие дозы (пациенты с нарушением функции печени или пожилые пациенты).

При необходимости применения верапамила в суточной дозе свыше 240 мг рекомендуется назначение препаратов верапамила в форме таблеток с пролонгированным высвобождением.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

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

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 верапамила у пациентов с нарушением функции печени следует подбирать с особой осторожностью и лечение начинать с более низких доз. Рекомендуемая начальная доза верапамила у таких пациентов составляет 40 мг 3 раза в сутки.

Побочное действие

Побочные эффекты представлены ниже по системам органов и частоте их возникновения в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (невозможно определить на основании доступных данных).

Наиболее часто наблюдались следующие побочные эффекты: головная боль, головокружение, тошнота, запор, боль в животе, брадикардия, тахикардия, ощущение сердцебиения, выраженное снижение артериального давления (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:

частота неизвестна – гиперкальциемия.

Нарушения психики:

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 органов слуха и лабиринтные нарушения:

редко – шум в ушах;

частота неизвестна – вертиго.

Нарушения со стороны сердца:

часто – брадикардия;

нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия;

частота неизвестна – атриовентрикулярная блокада I, II, III степени; сердечная недостаточность, остановка деятельности синусового узла («синус-арест»), 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 – запор, тошнота;

нечасто – боль в животе;

редко – рвота;

частота неизвестна – дискомфорт в животе, гиперплазия десен, кишечная непроходимость.

Нарушения со стороны кожных покровов и подкожных тканей:

редко – гипергидроз;

частота неизвестна – ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мно-

гоформная эритема, алопеция, зуд, кожный зуд, пурпура, макулопапулезная сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

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, повышение активности ферментов печени.

¹ в период пострегистрационного применения верапамила сообщалось о единичном случае развития паралича (тетрапареза), связанного с совместным применением верапамила и колхицина. Это могло быть связано с проникновением колхицина через гематоэнцефалический барьер вследствие повышения активности изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина под действием верапамила (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение артериального давления, шок, потеря сознания, брадикардия, переходящая в атриовентрикулярную блокаду и остановку деятельности синусового узла («синус-арест»), сердечная недостаточность, синотриальная блокада, гипергликемия, ступор и метаболический ацидоз. Имеются сообщения о случаях смерти в случае передозировки.

Лечение: при передозировке эффективными мероприятиями являются применение бета-адреномиметиков и/или парентеральное введение препаратов кальция (энутриенное введение 10-20 мл 10 % раствора кальция хлорида или кальция глюконата).

При брадикардии и атриовентрикулярной блокаде показано применение атропина, бета-адреномиметиков или временная электрокардиостимуляция.

При клинически значимой артериальной гипотензии показано назначение вазопрессорных препаратов (допамин, добутамин, норэпинефрин).

При асистолии необходимо применять бета-адреномиметики, другие вазопрессорные препараты или проводить реанимационные мероприятия (непрямой массаж сердца, искусственная вентиляция легких, дефибрилляция и/или установка электрокардиостимулятора). Верапамил не удаляется при гемодиализе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 значимые взаимодействия были отмечены 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 ниже представлены данные по возможному лекарственному взаимодействию, обусловленному фармакокинетическими параметрами (где C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, C_{ss} – средняя равновесная концентрация в плазме крови, AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время»).

Возможные виды взаимодействия		
Препарат	Возможное лекарственное взаимодействие	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>Средства для лечения бронхиальной астмы</i>		
Теофиллин	Уменьшение перорального и системного клиренса (~20 %).	Уменьшение клиренса у курящих пациентов (~11 %).
<i>Противосудорожные/противозипелитические средства</i>		
Карбамазепин	Увеличение AUC карбамазепина (~46 %) у пациентов с устойчивой парциальной эпилепсией.	Увеличение концентрации карбамазепина, что может привести к развитию таких побочных эффектов 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>Противоподгаврические 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 для Р-гликопротеина. При одновременном применении верапамила и колхицина ингибирование Р-гликопротеина и/или CYP3A4 верапамилем может вызвать увеличение экспозиции колхицина и значительное повышение концентрации колхицина в крови. В постмаркетинговом периоде применения получено одно сообщение о параличе (тетрапарезе), связанном с одновременным применением верапамила и колхицина (см. раздел «Побочное действие»).

на 21 %, при этом увеличения риска кровотечений не было зарегистрировано. Данные о взаимодействии дабигатрана этексилата с верапамилом, введенным парентерально, отсутствуют; клинически значимого взаимодействия не ожидается.

Что касается пролонгации свертывания крови, то применение верапамила, как правило, не влияло на отношение плазменного концентрации-эффект дабигатрана. При совместном применении дабигатрана этексилата и верапамила не было получено каких-либо нежелательных 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 концентрации в плазме крови лекарственных средств, характеризующихся высокой степенью связывания с белками (в том числе производных кумарина и индандиона, нестероидных противовоспалительных препаратов, хиноина, салицилатов, сульфинпиразона).

Средства для интубационной общей анестезии

При одновременном применении средств для интубационной анестезии и 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.

Флеканид

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

Дизопирамид

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

Ивабрадин

В связи с умеренным ингибирующим эффектом в отношении CYP3A4, верапамил (в дозе 120 мг 2 раза в сутки) при одновременном применении приводит 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 из-за развития дополнительного отрицательного хронотропного эффекта.

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

Увеличение риска развития удлинения интервала QT.

Вальпроовая кислота

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

Никотин

Никотин ускоряет метаболизм в печени, приводит к снижению концентрации верапамила в крови, уменьшает выраженность антигипертензивного, 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 изоферментов CYP3A4, поэтому их взаимодействие с верапамилом наименее вероятно.

Гипотензивные средства, диуретики, вазодилататоры

Усиление антигипертензивного действия.

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 и синоатриальный узлы, замедляет атриовентрикулярную проводимость и может вызвать развитие атриовентрикулярной блокады II или III степени, брадикардию и, в редких случаях, асистию. Эти явления наиболее вероятны у пациентов с синдромом слабости синусового узла, который чаще встречается в пожилом возрасте.

Верапамил следует применять с осторожностью у пациентов с брадикардией и атриовентрикулярной блокадой I степени. Развитие атриовентрикулярной блокады II или III степени или однопольковой, двухпольковой или трехпольковой 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 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 антагонистное проведение по дополнительным проводящим путям).

Артериальная гипотензия

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

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

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

Сердечная недостаточность

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

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

Дигоксин

В случае одновременного приема верапамила с дигоксином следует уменьшить дозу дигоксина.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

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

Нарушения нервно-мышечной передачи

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

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

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

Описаны случаи повышения активности «печеночных» трансаминаз (АСТ, АЛТ) с сопутствующим повышением активности щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в крови или без них. Такие изменения в некоторых случаях были временными и могли исчезнуть даже при продолжении лечения верапамилом. В нескольких случаях связь гепатолеплярного поражения с приемом верапамила была подтверждена повторным повышением активности «печеночных» ферментов при возобновлении приема верапамила. В половине случаев у пациентов наряду с повышением активности АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы имели место клинические симптомы (недомогание, повышение температуры тела и/или боль в правом подреберье). Рекомендуется мониторинг лабораторных показателей функции печени у пациентов, получающих верапамил.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Верапамил может оказывать влияние на быстроту психомоторных реакций вследствие антигипертензивного действия и в зависимости от индивидуального ответа на лечение. 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.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг и 80 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминийной печатной лакированной.

По 50 таблеток в банку из полимерных материалов.

2 или 5 контурных ячейковых упаковок или 1 банку из полимерных материалов с инструкцией медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ОАО «Авексима»

125284, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 258-45-28.

Производитель

ОАО «Ирбитский химфармзавод»

623856, Россия, Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Кирова, д. 172.

Тел./факс: (34355) 3-60-90.

Адрес производства

Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Карла Маркса, д. 124-а.

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		
Доксорубин	Увеличение AUC (104 %) и C_{max} (61 %) доксорубина.	У пациентов с мелкоклеточным раком легких.
Барбитураты		
Фенобарбитал	Увеличение перорального клиренса верапамила ~ в 5 раз	
Бензодиазепины и другие транквилизаторы		
Бупирон	Увеличение AUC и C_{max} бупирона ~ 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 «Особые указания».
Пропранолол	Увеличение AUC (~65 %) и C_{max} (~94 %) пропранолола у пациентов со стенокардией.	
Сердечные гликозиды		
Дигитоксин	Уменьшение общего клиренса (~27 %) и экстракrenalного клиренса (~29 %) дигитоксина.	
Дигоксин	Увеличение C_{max} (на ~44 %), C_{min} (на ~53 %), C_{ss} (на ~44 %) и AUC (на ~50 %) дигоксина у здоровых добровольцев.	Снизить дозу дигоксина. См. раздел «Особые указания».
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_{max} (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 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 его биодоступности (~60 %).	Антигипертензивное действие может уменьшаться.
Антикоагулянты		
Дабигатран	Верапамил в лекарственной форме с немедленным высвобождением: увеличение C_{max} (до 180 %) и AUC (до 150 %) дабигатрана. Верапамил в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением: увеличение C_{max} (до 90 %) и AUC (до 70 %) дабигатрана.	Может возникнуть риск кровотечения. Возможно, требуется снизить дозу дабигатрана при приеме внутрь с верапамиллом. (См. инструкцию по медицинскому применению на лекарственный препарат Дабигатран)
Другие антикоагулянтные средства прямого действия (ППАК)	На фоне увеличения всасывания ППАК вследствие того, что они являются субстратами P-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 верапамиллом (схемы применения см. в инструкции по применению ППАК).
Другие сердечно-сосудистые средства		
Ивабрадин	Одновременное применение с ивабрадином противопоказано ввиду развития дополнительного отрицательного хронотропного эффекта верапамила к ивабрадину.	См. раздел «Противопоказания»
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 верапамиллом.
Зверобой продырявленный	Уменьшение AUC R- (~78 %) и S- (~80 %) верапамила с соответствующим снижением C_{max} .	

Другие возможные взаимодействия

Дабигатран

При одновременном применении дабигатрана этексилата с верапамиллом, назначавшимся перорально, значения C_{max} и AUC дабигатрана увеличивались в зависимости от времени применения и лекарственной формы верапамила. Наибольшее повышение указанных значений дабигатрана наблюдалось в случае, когда первая доза верапамила в лекарственной форме с немедленным высвобождением, принималась за 1 ч до приема дабигатрана этексилата (C_{max} повысилась на 180 %, а AUC – на 150 %). При применении

лекарственной формы верапамила с замедленным высвобождением этот эффект прогрессивно снижался (C_{max} повысилась на 90 %, а AUC – на 70 %), также как при применении многократных доз верапамила (C_{max} повысилась на 60 %, а AUC – на 50 %), что может объясняться индукцией P-гликопротеина в ЖКТ при длительном применении верапамила. При применении верапамила через 2 часа после приема дабигатрана этексилата клинически значимого взаимодействия не наблюдалось (C_{max} повысилась на 10 %, а AUC – на 20 %), поскольку через 2 ч дабигатран полностью всасывается. В исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий концентрация дабигатрана увеличивалась не более чем