

ВЕРАПАМИЛ

Регистрационный номер: ЛП-№(000280)-(P)-RU

Торговое наименование препарата: Верапамил

Международное непатентованное наименование: верапамил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит:

Действующее вещество: верапамил гидрохлорид 40,000 мг или 80,000 мг.

Вспомогательные вещества:

Ядро: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая (тип PH 1 и тип PH 102), кремния диоксид коллоидный, безводный, карбоксиметилкрахмал натрия, магн. стеарат, тальк, гипролоза;

Оболочка: сахароза, титана диоксид (E 171), повидон, макрогол 6000, акации камед, тальк, краситель хинолин желтый (E 104); **средство для полировки:** опалгос белый 60 [этанол; шеллак (E 904); карнаубский воск желтый (E 903); отбеленный пчелиный воск (E 901)].

Описание:

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые глянцевой оболочкой желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: блокатор «медленных» кальциевых каналов.

Код АТХ: C08DA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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, 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 AV узле, верапамил может восстановить правильный синусовый ритм у пациентов с пароксизмальными наджелудочковой тахикардией, включая синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW).

Верапамил не оказывает влияния на проведение по дополнительным проводящим путям, не влияет на нормальный потенциал действия предсердий или время внутрижелудочкового проведения, и 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 легочно-артерии более 20 мм рт.ст., фракция выброса левого желудочка менее 35 %) может наблюдаться острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

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.

Всасывание

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 1-1,5 часа. Максимальная концентрация норверапамила в плазме крови достигается примерно через час после приема верапамила. Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность верапамила.

Распределение

Верапамил хорошо распределяется в тканях организма, общим объемом распределения (V_d) и связыва-

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 %.

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 верапамила 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 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 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. $T_{1/2}$ 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 .

Показания к применению

- 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 Вольфа-Паркинсона-Уайта и Лауна-Ганонга-Левина);

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата.
- 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 верапамилем.
- Фибрилляция/трепетание предсердий при наличии дополнительных проводящих путей (синдромы Вольфа-Паркинсона-Уайта, Лауна-Ганонга-Левина). Данные пациенты подвержены риску развития желудочковой тахиаритмии, в т.ч. фибрилляции желудочков в случае приема верапамила.
- одновременное применение бета-адреноблокаторов (внутривенно);
- одновременное применение с ивабрадином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Беременность, период грудного вскармливания (эффективность и безопасность не установлены).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы.

С осторожностью

Выраженное снижение АД, острый инфаркт миокарда, дисфункция левого желудочка, 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 Ламберта-Итона, мышечная дистрофия Дюшена).

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 «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

Пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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. 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 побочных эффектов у грудных детей, верапамил в период грудного вскармливания следует применять только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Способ применения и дозы

Внутрь.

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

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).

Нарушение функции почек

Верапамил у пациентов с нарушениями функции почек следует применять с осторожностью и под тщательным контролем (см. Раздел «Особые указания»).

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.

Побочное действие

Побочные эффекты 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 побочные эффекты: 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, экстрапиримидные 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: AV-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 гепатобилиарной системы:

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 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 P-гликопротеина под действием верапамила (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение артериального давления, синусовая брадикардия, переходящая в атриовентрикулярную блокаду, иногда асистолию, сердечная недостаточность, шок, синоатриальная блокада, гипергликемия, ступор, метаболический ацидоз. Имеются сообщения о случаях смерти в результате передозировки.

Оказание помощи: 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 AV 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.

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 P-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.	
Хинидин	Снижение перорального клиренса хинидина (~35%).	Выраженное снижение АД. Может наблюдаться отек легких у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.
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 побочных эффектов 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%).	
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		
Доксорубин	Увеличение AUC (104%) и C _{max} (61%) доксорубина.	У пациентов с мелкоклеточным раком лёгких.
Барбитураты		
Фенобарбитал	Увеличение перорального клиренса верапамила ~ в 5 раз.	
Бензодиазепины и другие транквилизаторы		
Буспирон	Увеличение AUC и C _{max} буспирона ~в 3,4 раза.	
Мидазолам	Увеличение AUC (~в 3 раза) и C _{max} (~в 2 раза) мидазолама.	
Бета-адреноблокаторы		
Метопролол	Увеличение AUC (~32,5%) и C _{max} (~41%) метопролола у пациентов со стенокардией.	См. раздел «Особые указания».
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 «Особые указания».
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 «Противопоказания».
Антагонисты H₂ рецепторов		
Циметидин	Увеличение AUC R- (~25%) и S- (~40%) верапамила с соответствующим уменьшением клиренса R- и S-верапамила.	
Иммунологические/иммуносупрессивные средства		
Циклоспорин	Увеличение AUC, C _{ss} , C _{max} (на ~45%) циклоспорина.	
Эверолимус	Эверолимус: увеличение AUC (~в 3,5 раза) и C _{max} (~в 2,3 раза) Верапамил: увеличение C _{trough} (концентрация препарата в плазме крови непосредственно перед приемом его очередной дозы) (~в 2,3 раза).	Может понадобиться определение концентрации и титрование дозы эверолимуса.
Сиролимус	Увеличение AUC сиролимуса (~в 2,2 раза); увеличение AUC S-верапамила (~в 1,5 раза).	Может понадобиться определение концентрации и титрование дозы сиролимуса.
Такролимус	Возможно повышение концентрации такролимуса.	
Гиполипидемические средства (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы)		
Аторвастатин	Возможно повышение концентрации аторвастатина в плазме крови, увеличение AUC верапамила ~43%.	Дополнительная информация представлена ниже.
Ловастатин	Возможно повышение концентрации ловастатина и AUC верапамила (~63%) и C _{max} (~32%) в плазме крови.	
Симвастатин	Увеличение AUC (~2,6 раза) и C _{max} (~4,6 раза) симвастатина.	
Агонисты рецепторов серотонина		
Алмотриптан	Увеличение AUC (~20%) и C _{max} (~24%) алмотриптана.	

Урикозурические средства		
Сульфинпиразон	Увеличение перорального клиренса верапамила (~ в 3 раза), снижение его биодоступности (~60%).	Антигипертензивное действие может уменьшаться.
Антикоагулянты		
Дабигатран	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 деполяризирующие 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.

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/Атриоventрикулярная блокада I степени/Брадикардия/Асистолия

Верапамил влияет на AV и SA узлы и замедляет AV проводимость. Препарат следует применять с осторожностью, так как развитие AV-блокады II или III степени (см. раздел «Противопоказания») 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 атриоventрикулярного 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 верапамил внутрь.

Дигоксин

В случае одновременного приема верапамила с дигоксином следует уменьшить дозу дигоксина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Сердечная недостаточность

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

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой 40 мг и 80 мг.

Первичная упаковка: по 15 таблеток в блистер перфорированный из алюминиевой фольги и пленки ПВХ.

Вторичная упаковка: по 2 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Срок годности

5 лет. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке (блистер в пачке).
Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

АЛКАЛОИД АД Скопье

Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье, Республика Северная Македония

Владелец регистрационного удостоверения:

АЛКАЛОИД АД Скопье

Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье, Республика Северная Македония

Организация, принимающая претензии от потребителей:

ООО «АЛКАЛОИД-РУС»

Российская Федерация, 119048, Москва, ул. Усачева, д. 33, стр. 2.

Тел./факс: (495) 502-92-97

E-mail: infoAlk@alkaloid.com.mk



ALKALOID