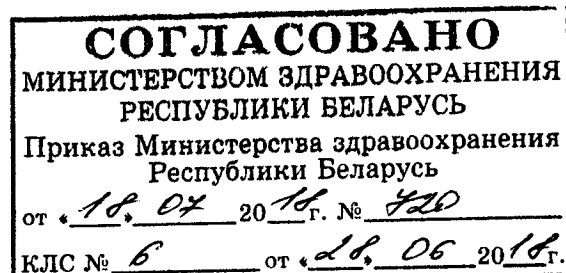


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства

ВЕРАПАМИЛ-БЕЛМЕД

Торговое название: Верапамил-Белмед.

Международное непатентованное название: Verapamil.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой.

Описание: таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до темно-желтого с оранжевым оттенком цвета, с двояковыпуклой поверхностью. На поперечном разрезе видны два слоя.

Состав: каждая таблетка содержит *активное вещество*: верапамила гидрохлорид – 80 мг; *вспомогательные вещества*: лактоза моногидрат, кальция стеарат, тальк, метилцеллюлоза, картофельный крахмал; *состав оболочки*: метилцеллюлоза, полисорбат-80, титана диоксид, желтый хинолиновый (Е-104), апельсиновый желтый (Е-110).

Фармакотерапевтическая группа: Селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сердце. Производные фенилалкиламина.

Код АТС: C08DA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Верапамила гидрохлорид относится к группе антагонистов кальция; блокирует кальциевые каналы и снижает кальциевый ток через мембрану.

Влияет на гладкие мышцы сосудов и желудочно-кишечного тракта. Влияние на гладкие мышцы сосудов проявляется в вазодилатации.

Верапамила гидрохлорид, как антагонист кальция, также оказывает заметное влияние на миокард, задерживая время проведения в атриовентрикулярном узле. Может наблюдаться отрицательный инотропный эффект на клетки рабочего миокарда.

Антигипертензивная эффективность верапамила обусловлена уменьшением сопротивления периферических сосудов, без увеличения частоты сердечных сокращений как рефлексного ответа.

Фармакокинетика

Верапамила гидрохлорид представляет собой рацемическую смесь, которая состоит из равных частей R-энантиомера и S-энантиомера. Верапамил активно метаболизируется. Норверапамил является одним из 12 метаболитов, которые определяются в моче, имеет 10-20% фармакологической активности верапамила и составляет 6% выведенного препарата. Равновесные концентрации норверапамила и верапамила в плазме крови являются одинаковыми. Равновесная концентрация 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 %, верапамила пролонгированного действия – 32%, что обусловлено выраженным эффектом

первичного прохождения через печень. Биодоступность верапамила при повторном применении увеличивается приблизительно в 2 раза. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 часа, верапамила пролонгированного действия – через 4-5 часов. Максимальная концентрация норверапамила в плазме крови достигается примерно через 1 час после приема верапамила, и 5 часов после приема верапамила пролонгированного действия.

Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность верапамила.

Распределение

Верапамил хорошо распределяется в тканях организма, у здоровых добровольцев объем распределения составляет от 1,8 до 6,8 л/кг. Связывание верапамила с белками плазмы составляет 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 только норверапамил обладает фармакологическим действием (около 20 % по сравнению с исходным соединением), что было выявлено в ходе исследования на собаках.

Выведение

После внутривенного введения верапамил быстро удаляется биэкспоненциально, с более быстрой фазой раннего распределения (период полураспада около четырех минут) и более поздней фазой конечной элиминации (период полураспада от двух до пяти часов).

Период полувыведения после приема верапамила внутрь составляет 3-7 часов. Около 50 % дозы верапамила выводится почками в течение 24 часов, в течение пяти дней – 70 %. До 16 % дозы верапамила выводится через кишечник. Примерно 3 - 4 % верапамила выводится почками в неизмененном виде.

Общий клиренс верапамил примерно совпадает с печеночным кровотоком, т.е. около 1 л/ч/кг (в диапазоне 0,7 - 1,3 л/ч/кг).

Существует высокая межиндивидуальная вариабельность.

Особые группы пациентов

Применение у детей

Данные относительно фармакокинетики верапамила у детей ограничены. После внутривенного введения средний период полураспада составил 9,17 часов, средний клиренс составил 30 л/ч, в то время как для взрослого весом 70 кг – 70 л/ч. После перорального применения препарата равновесные концентрации в плазме крови у детей немного меньше по сравнению с взрослыми.

Пациенты пожилого возраста

Возраст может влиять на фармакокинетику верапамила у пациентов с артериальной гипертензией. Период полувыведения может быть увеличен у пациентов пожилого возраста. Установлено, что антигипертензивный эффект верапамила не зависит от возраста.

Нарушение функции почек

Нарушение функции почек не влияет на фармакокинетику верапамила, что продемонстрировано в ходе сравнительных исследований у пациентов с почечной недостаточностью терминальной стадии и у лиц с нормальной функцией почек. Верапамил и норверапамил не удаляются при гемодиализе.

Нарушение функции печени

Период полувыведения возрастает у пациентов с нарушенной функцией печени из-за низкого клиренса при пероральном приеме и большого объема распределения.

Показания к применению

Симптоматическая ишемическая болезнь сердца:

- хроническая стабильная Angina pectoris (стенокардия);
- нестабильная стенокардия (прогрессирующая стенокардия, стенокардия покоя);

- вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала, вариант стенокардия);
- стенокардия после инфаркта миокарда у больных без сердечной недостаточности, когда бета-блокаторы не эффективны.

Следующие нарушения сердцебиения:

- пароксизмальная наджелудочковая тахикардия;
- фибрилляция предсердий/трепетание предсердий с быстрой AV проводимостью (за исключением синдрома WPW).

Артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы

Взрослым и подросткам с массой тела более 50 кг:

Ишемическая болезнь сердца

Рекомендуемая доза составляет 240 мг – 480 мг верапамила гидрохлорида в сутки в 3 - 4 приема, что соответствует 3 - 4 раза в день по 1 таблетке 80 мг верапамила (соответствует 240 мг – 320 мг верапамила гидрохлорида в сутки). При более высоких дозах (например, 360 мг – 480 мг верапамила гидрохлорида/сут) имеются лекарственные формы с соответствующими высокими дозами.

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая доза составляет 240 мг – 360 мг верапамила гидрохлорида в сутки в 3 приема, что соответствует 3 раза в день по 1 таблетке 80 мг верапамила (верапамила гидрохлорида эквивалентно 240 мг в сутки). При более высоких дозах (например, 360 мг верапамила гидрохлорида/сут) имеются лекарственные формы с соответствующими высокими дозами.

Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, мерцательная аритмия/трепетание предсердий

Рекомендуемая доза составляет 240 мг – 480 мг верапамила гидрохлорида в сутки в 3 - 4 приема, что соответствует 3-4 раза в день по 1 таблетке 80 мг верапамила (соответствует 240 мг – 320 мг верапамила гидрохлорида в сутки). При более высоких дозах (например, 360 мг – 480 мг верапамила гидрохлорида/сут) имеются лекарственные формы с соответствующими высокими дозами.

Дети (при нарушении работы сердца)

Дети дошкольного возраста до 6 лет

Рекомендуемая доза составляет 80 мг - 120 мг верапамила гидрохлорида в сутки в 2 - 3 приема. Для этого подходящей лекарственной формой являются таблетки по 40 мг верапамила гидрохлорида.

Школьники 6-14 лет

Рекомендуемая доза составляет от 80 мг до 360 мг верапамила гидрохлорида в сутки в 2 - 4 приема, что соответствует: 2 - 4 раза в день по 1 таблетке 80 мг верапамила (соответствует 160 мг – 320 мг верапамила гидрохлорида в сутки). Верапамил 80 мг используется при условии, что меньшие дозы (например, 80 мг верапамила гидрохлорида в день) являются недостаточными. При более высоких дозах (например, 360 мг верапамила гидрохлорида/сут) имеются лекарственные формы с соответствующими высокими дозами.

Нарушение функции почек

Лекарственное средство Верапамил-Белмед у пациентов с нарушениями функции почек следует применять с осторожностью и под тщательным контролем (см. раздел «Меры предосторожности»).

Нарушение печеночной функции

У больных с нарушением функции печени, из-за медленной деградации препарата в зависимости от тяжести, эффект верапамила гидрохлорида повышается. Поэтому в таких случаях доза должна быть скорректирована с особой тщательностью и начинают с низких доз (например, у пациентов при печеночных расстройствах препарат принимают 2 - 3 раза в день в дозе 40 мг, что эквивалентно 80 мг – 120 мг верапамила гидрохлорида в сутки).

Тип и продолжительность использования

Таблетку не крошить и проглатывать целиком с достаточным количеством жидкости (например, стакан воды, но не грейпфрутового сока!). Препарат принимать во время или сразу

после еды, не принимать лежаче. Верапамил гидрохлорид используется при стенокардии после перенесенного инфаркта миокарда, но не ранее 7 дней после острого инфаркта у пациентов со стенокардией. Продолжительность приема препарата не ограничена. После длительной терапии прием верапамила, как правило, нельзя прекращать внезапно.

Побочное действие

О нижеуказанных побочных реакциях сообщалось в ходе клинических исследований, при постмаркетинговом применении верапамила или в IV фазе клинических испытаний. Для каждой системы органов побочные реакции классифицируются в зависимости от частоты сообщений:

очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$ до $<1/10$), нечасто ($>1/1000$ до $<1/100$), редко ($>1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (частоту нельзя установить исходя из имеющихся данных).

Наиболее часто наблюдались такие побочные реакции как: головная боль, головокружение, желудочно-кишечные расстройства (тошнота, запор, дискомфорт в области живота), брадикардия, тахикардия, ощущение сердцебиения, снижение артериального давления, «приливы» крови к коже лица, периферический отек и утомляемость.

Система органов	Побочные реакции	Частота
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	гиперчувствительность	неизвестна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	головокружение или ощущение сонливости, головная боль, нейропатия	часто
	парестезия, тремор	редко
	экстрапирамидные расстройства, паралич (тетрапарез)*, судорожные припадки	неизвестна
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	снижение толерантности к глюкозе	нечасто
	гиперкалиемия	частота неизвестна
<i>Нарушения психики</i>	нервозность	часто
	сонливость	редко
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	тиннитус	редко
	вертиго	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	брадикардия, развитие или обострение сердечной недостаточности, значительное снижение артериального давления и/или ортостатические реакции	часто
	ощущение сердцебиения, тахикардия	нечасто
	атриовентрикулярная блокада I, II или III степени, сердечная недостаточность, остановка синусового узла, синусовая брадикардия, асистолия	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	«приливы» крови к коже лица, снижение артериального давления	часто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	бронхоспазм	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	запор, тошнота	часто
	боль в животе	нечасто
	рвота	редко

	дискомфорт в животе, непроходимость, гиперплазия десен	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	индуцированный аллергией гепатит, с обратимым увеличением активности печеночных ферментов	нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i>	эритромеалгия	часто
	гипергидроз	редко
	фотодерматит	очень редко
	ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, алоpecia, зуд, пурпура, макулопапулезная сыпь, экзантема, крапивниц	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	обострение миастении, синдрома Ламберта-Итона и прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна	очень редко
	артралгия, мышечная слабость, миалгия	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	почечная недостаточность	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>	эректильная дисфункция, галакторея, гинекомастия	частота неизвестна
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	периферический отек	часто
	утомляемость	нечасто
<i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований</i>	повышение концентрации пролактина	частота неизвестна

*– В ходе постмаркетинговых наблюдений один раз сообщалось о параличе (тетрапарез), ассоциируемом с комбинированным применением верапамила и колхицина. Это может быть обусловлено проникновением колхицина через гематоэнцефалический барьер в результате подавления верапамилем CYP3A4 и P-гр (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Необходимо обратить внимание на то, что у пациентов с имплантированным кардиостимулятором нельзя исключать увеличение порогов стимуляции и чувствительности к гидрохлориду верапамила. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями при тяжелой кардиомиопатии, застойной сердечной недостаточности или недавнем инфаркте миокарда при совместном применении внутривенно бета-блокаторов или дигопирамида и внутривенно верапамила увеличивается риск возникновения серьезных побочных эффектов, поскольку оба класса препаратов оказывают кардиодепрессивное действие (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Сообщение о 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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ», <http://www.rceth.by>).

Противопоказания

Верапамил-Белмед не следует принимать при:

- гиперчувствительности к верапамилу или к любому другому компоненту препарата;

- кардиогенном шоке;
- нарушениях проводимости (синоатриальной и атриовентрикулярной блокадах II и III степени, кроме пациентов которым имплантирован кардиостимулятор);
- синдроме слабости синусового узла (кроме пациентов которым имплантирован кардиостимулятор);
- сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса менее 35% и/или давлением в легочной артерии свыше 20 мм рт. ст. (если только наджелудочковая тахикардия не поддается влиянию терапии верапамилом);
- фибрилляции/ трепетании предсердий при наличии дополнительных ведущих путей (WPW-синдром или синдром Лауна-Ганонга-Левина). У таких пациентов есть риск развития желудочковой тахикардии, включая фибрилляцию желудочков;
- совместном введении ивабрадина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);

Во время лечения препаратом не применять одновременно внутривенно β -адреноблокаторы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Передозировка

Симптомы отравления при передозировке верапамилом зависят от количества принятого препарата, времени, когда были приняты детоксикационные меры, и возраста пациента.

Преобладают такие симптомы: значительное снижение артериального давления, нарушения сердечного ритма (брадикардия, пограничные ритмы с атриовентрикулярной диссоциацией и атриовентрикулярной блокадой высокой степени), которые могут привести к шоку и остановке сердца, нарушение сознания до коматозного состояния, ступор, гипергликемия, гипокалиемия, метаболический ацидоз, гипоксия, кардиогенный шок с отеком легких, нарушения функции почек и судороги. *Терапевтические мероприятия, направленные на удаление вещества из организма и восстановление стабильности сердечно-сосудистой системы. Общие мероприятия:* промывание желудка рекомендуется даже в случае, если прошло более 12 часов с момента приема препарата и моторика желудочно-кишечного тракта не определяется (отсутствие кишечных шумов). *Общие реанимационные мероприятия* включают непрямой массаж сердца, искусственное дыхание, дефибрилляцию, кардиостимуляцию. Гемодиализ не показан. Возможно применение гемофильтрации и плазмафереза (антагонисты кальция хорошо связываются с белками плазмы). *Особые мероприятия:* устранение кардиодепрессивных влияний, артериальной гипотензии и брадикардии. Специфическим антидотом является кальций: внутривенно вводят 10 - 20 мл 10% раствора глюконата кальция (2,25 - 4,5 ммоль). При необходимости можно повторить введение или провести дополнительную капельную инфузию (например, 5 ммоль/час). *Дополнительные мероприятия:* при АВ-блокаде II и III степени, синусовой брадикардии, остановке сердца применяют атропин, изопrenalин, орципrenalин или кардиостимуляцию. В случае артериальной гипотензии в результате кардиогенного шока и артериальной вазодилатации применяют допамин (до 25 мкг/кг за мин), добутамин (до 15 мкг/кг за мин) или норadrenalин. Концентрация кальция в сыворотке должна соответствовать верхнему пределу нормы или быть немного выше нормы. В связи с вазодилатацией на ранних этапах осуществляется введение заместительной жидкости (раствор Рингера или физиологический раствор).

Меры предосторожности

Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому его не следует применять пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, например, галактоземией или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

С осторожностью следует применять препарат при следующих заболеваниях.

Острый инфаркт миокарда. С осторожностью следует применять препарат при остром инфаркте миокарда с осложнениями (брадикардия, гипотония, недостаточность левого желудочка).

Нарушения проводимости, АВ-блокада I степени, брадикардия, асистолия. Верапамила гидрохлорид влияет на атриовентрикулярный и синоатриальный узлы и замедляет АВ-проводимость. Препарат следует применять с осторожностью, поскольку при возникновении АВ-блокады II и III степени (что является противопоказанием) и однопучковой, двухпучковой и

трехпучковой блокады ножки Гисса требуется отмена препарата и назначение соответствующей терапии.

Верапамил гидрохлорид влияет на атриовентрикулярный и синоатриальный узлы, в редких случаях вызывая АВ-блокады II и III степени, брадикардию и очень редко – асистолию. Более вероятно, что такие симптомы будут наблюдаться у пациентов с синдромом слабости синусового узла, который чаще встречается у пациентов пожилого возраста.

У пациентов, у которых нет синдрома слабости синусового узла, асистолия обычно краткосрочна (несколько секунд или меньше) с последующим возвращением к нормальному атриовентрикулярному или синусовому ритму. Если это явление не быстротекущее, следует немедленно начать соответствующую терапию.

Сердечная недостаточность. Перед приемом препарата необходимо предварительно компенсировать сердечную недостаточность у пациентов с фракцией выброса больше чем 35% и адекватно контролировать на протяжении всего периода лечения.

Нарушения нервно-мышечной проводимости. Верапамил гидрохлорид следует применять с осторожностью при наличии заболеваний с нарушениями нервно-мышечной проводимости (миастения (Myasthenia gravis), синдром Ламберта-Итона, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшена).

Артериальная гипотензия. При артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.) требуется тщательный мониторинг состояния пациента.

Следует соблюдать меры предосторожности при совместном применении верапамила гидрохлорида и следующих препаратов:

Антиаритмические средства, бета-блокаторы и ингаляционные анестетики. Антиаритмические средства (например, флекаинид, дизопирамид), бета-адреноблокаторы (например, метопролол, пропранолол) и ингаляционные анестетики могут оказывать кардиоваскулярное действие при использовании с верапамилем (повышение степени АВ-блокады, снижение сердечного ритма, появление сердечной недостаточности, снижение артериального давления) (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Асимптоматичная брадикардия (36 ударов в минуту) с блуждающим водителем ритма предсердия наблюдалась у пациентов, которые получали сопутствующую терапию глазными каплями с тимололом (β -адреноблокатор) на фоне лечения верапамила гидрохлоридом.

Дигоксин. При одновременном применении верапамила с дигоксином следует уменьшить дозу дигоксина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Дополнительные примечания

При лечении необходим контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также содержания глюкозы и электролитов в крови, объема циркулирующей крови, количества выделяемой мочи. У новорожденных и грудных детей отмечались тяжелые гемодинамические эффекты. Может удлинять интервал P-Q при концентрации в плазме выше 30 нг/мл (для раствора). В период лечения противопоказан прием алкоголя. Не рекомендуется прекращать лечение внезапно.

Особые группы пациентов

При нарушении функции почек. Хотя данные подтвержденных сравнительных исследований показали, что почечная недостаточность не влияет на фармакокинетику верапамила у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, было несколько сообщений, которые свидетельствуют о том, что пациентам с почечной недостаточностью следует применять верапамил с осторожностью и под тщательным надзором (ЭКГ, контроль артериального давления). Верапамил не выводится с помощью гемодиализа.

При нарушении функции печени. Пациентам со значительным нарушением функции печени следует применять верапамил с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Применение во время беременности и в период лактации.

Верапамил проникает через плаценту, концентрация препарата в пуповинной крови составляет 20-90% от концентрации в крови матери. Нет достаточных данных о применении препарата у

беременных женщин. Имеющиеся ограниченные данные о пероральном применении верапамила гидрохлорида беременными женщинами не указывают на наличие тератогенного эффекта. Препарат не следует принимать в первом и втором триместрах беременности. Прием в третьем триместре беременности – только в случае крайней необходимости, когда ожидаемая польза превышает риск для матери и ребенка.

Биологически активное вещество проникает в грудное молоко (концентрация препарата в грудном молоке составляет 23% от концентрации в плазме крови матери). Ограниченные данные в отношении перорального приема препарата свидетельствуют, что доза верапамила, попадающая в организм новорожденного, низкая (0,1 - 1 % от дозы, принятой матерью), поэтому применение верапамила может быть совместимым с кормлением грудью, но риск для новорожденных нельзя исключить. Принимая во внимание риск появления серьезных побочных реакций у новорожденных, верапамил в период кормления грудью можно применять только в случае острой необходимости для матери.

Имеются сообщения, что в отдельных случаях гидрохлорид верапамила может вызвать гиперпролактинемию и галакторею.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Из-за антигипертензивного эффекта, в зависимости от индивидуальной реакции, верапамила гидрохлорид может оказать влияние на способность управлять транспортными средствами, работать с механизмами или работать в опасных условиях. Особенно это касается начальной фазы лечения, при повышении дозы, при изменении гипотензивного препарата, а также при одновременном приеме препарата с алкоголем. Верапамил может повышать уровень алкоголя в плазме крови и замедлять его выведение, потому действие алкоголя может усиливаться.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования *in vitro* показали, что верапамил метаболизируется изоферментами цитохрома P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18. Верапамил ингибирует CYP3A4 и Р-гликопротеин (Р-рр).

Сообщалось о клинически важных взаимодействиях с ингибиторами CYP3A4, которые сопровождались повышением уровня верапамила в плазме крови, тогда как индукторы CYP3A4 вызывали снижение уровня верапамила гидрохлорида в плазме крови. При одновременном применении подобных препаратов следует учитывать возможность данного взаимодействия.

Ниже представлены данные по возможному лекарственному взаимодействию, обусловленному фармакокинетическими параметрами.

Альфа-адреноблокаторы

Празозин: повышение C_{max} празозина (~40%) без влияния на период полувыведения. Аддитивный гипотензивный эффект.

Теразозин: повышение AUC (~24%) и C_{max} (~25%) теразозина. Аддитивный гипотензивный эффект.

Противоаритмические средства

Флекаинид: минимальное влияние на клиренс флекаинида в плазме крови (< ~10%); не влияет на клиренс верапамила в плазме крови (см. раздел «Меры предосторожности»).

Хинидин: уменьшение клиренса хинидина (~35%) при пероральном приеме. Возможно развитие артериальной гипотензии, а у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией – отека легких.

Амидарон: увеличение уровня амидорона в плазме.

Средства для лечения бронхиальной астмы

Теофиллин: снижение перорального и системного клиренса – на 20%, у курящих пациентов – на 11%.

Противосудорожные/противоэпилептические средства

Карбамазепин: повышение AUC карбамазепина (~46%) у пациентов с рефрактерной парциальной эпилепсией; повышение уровня карбамазепина, что может вызывать побочные эффекты карбамазепина, такие как диплопия, головная боль, атаксия или головокружение.

Фенитоин: снижение концентрации верапамила в плазме крови.

Антидепрессанты

Имипрамин: увеличение AUC (~15%) имипрамина без влияния на активный метаболит дезипрамин. Увеличение уровня верапамила гидрохлорида в плазме крови.

Гипогликемические средства

Глибенкламид: повышение $C_{\max}$ глибенкламида на 28%, AUC на 26%. Увеличение уровня верапамила гидрохлорида в плазме крови.

Противоподагрические средства

Колхицин: увеличение AUC (~ в 2 раза) и $C_{\max}$ (~ в 1,3 раза) колхицина. Рекомендуется уменьшить дозу колхицина (см. инструкцию по медицинскому применению колхицина).

Противоинфекционные средства

Кларитромицин, эритромицин, телитромицин: возможно повышение уровней верапамила.

Рифампицин: Снижение AUC (~97%), $C_{\max}$ (~94%), биодоступности (~92%) верапамила после перорального применения. Возможно снижение гипотензивного эффекта.

Противоопухолевые средства

Доксорубицин: при одновременном применении доксорубицина и верапамила (перорально) повышается AUC (~104%) и $C_{\max}$ (~61%) доксорубицина в плазме крови у пациентов с мелкоклеточным раком легких.

Противогрибковые средства (азолы)

Клотримазол, итраконазол, кетоконазол: увеличение уровня верапамила гидрохлорида в плазме крови.

Барбитураты

Фенобарбитал: повышает клиренс при пероральном приеме верапамила (~ в 5 раз).

Бензодиазепины и другие анксиолитики

Бупирон: увеличение AUC и $C_{\max}$ бупирона в 3,4 раз.

Мидазолам: увеличение AUC мидазолама в 3 раза и $C_{\max}$ в 2 раза.

Бета-адреноблокаторы

Метопролол: увеличение AUC метопролола (~32,5%) и $C_{\max}$ (~41%) у пациентов со стенокардией (см. раздел «Меры предосторожности»). Увеличение уровня верапамила гидрохлорида в плазме крови.

Пропранолол: увеличение AUC пропранолола (~65%) и $C_{\max}$ (~94%) у пациентов со стенокардией (см. раздел «Меры предосторожности»). Увеличение уровня верапамила гидрохлорида в плазме крови.

Сердечные гликозиды

Дигитоксин: уменьшение клиренса дигитоксина (~27%) и экстраренального клиренса (~29%).

Дигоксин: у здоровых добровольцев: увеличение $C_{\max}$ (~44%), C_{12h} (~53%), C_{ss} (~44%), AUC (~50%) дигоксина. Рекомендуется уменьшить дозу дигоксина (см. раздел «Меры предосторожности»).

Антагонисты H_2 -рецептора

Циметидин: увеличение AUC R-верапамила (~25%) и S-верапамила (~40%), с соответствующим уменьшением клиренса R- и S-верапамила.

Иммуносупрессивные средства

Циклоспорин: увеличение AUC, $C_{\max}$, C_{ss} циклоспорина на ~45%.

Эверолимус: увеличение AUC эверолимуса (~ в 3,5 раза) и $C_{\max}$ (~ в 2,3 раза). Увеличение C_{trough} (концентрация препарата в плазме крови непосредственно перед приемом его очередной дозы) верапамила (~ в 2,3 раза). Может возникнуть необходимость в определении концентрации и титровании дозы эверолимуса.

Сиролимус: увеличение AUC (~ в 2,2 раза) сиролимуса, увеличение AUC (~ в 1,5 раза) S-верапамила. Может возникнуть необходимость в определении концентрации и титровании дозы сиролимуса.

Такролимус: возможно увеличение уровня этого препарата в плазме крови.

Гиполипидемические средства (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы)

Аторвастатин: Возможно повышение концентрации аторвастатина в плазме крови, увеличение AUC верапамила ~43%.

Ловастатин: Возможно повышение концентрации ловастатина в плазме крови, увеличение AUC верапамила ~63% и C_{max} (~ 32 раза).

Симвастатин: увеличение AUC симвастатина – в 2,6 раза, C_{max} – в 4 раза.

Агонисты серотониновых рецепторов

Алмотриптан: увеличение AUC ~ на 20%, C_{max} ~ на 24%. Увеличение уровня верапамила гидрохлорида в плазме крови.

Урикозурические средства

Сульфинпиразон: повышение клиренса верапамила (~ в 3 раза) при пероральном приеме, уменьшение биодоступности — на 60%. Может наблюдаться снижение гипотензивного эффекта.

Другое

Грейпфрутовый сок: увеличение AUC R-верапамила (~49%) и S-верапамила (~37%), увеличение C_{max} R-верапамила (~75%) и S-верапамила (~51%) без изменения периода полувыведения и почечного клиренса. Следует избегать употребления грейпфрутового сока с верапамилем.

Зверобой продырявленный: уменьшение AUC R-верапамила (~78%) и S-верапамила (~80%) с соответствующим снижением C_{max} .

Другие взаимодействия

Противовирусные (ВИЧ) средства

Ритонавир и другие антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции могут ингибировать метаболизм верапамила, что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови. Следует назначать препарат с осторожностью или может возникнуть необходимость в снижении дозы верапамила.

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.

Антиаритмические средства (флекаинид, дизопирамид.), бета-блокаторы (метопролол, пропранолол), ингаляционные анестетики

Взаимное увеличение угнетающего действия на автоматизм синоатриального узла, AV-проводимость и сократимость миокарда, риск развития выраженной артериальной гипотензии, сердечной недостаточности. Сопутствующее использование внутривенного гидрохлорида верапамила и антиадренергических агентов может привести к чрезмерному снижению артериального давления. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, тяжелой кардиомиопатией, застойной сердечной недостаточностью или недавно перенесенным инфарктом миокарда, одновременное введение внутривенных бета-блокаторов или дезопирамида с внутривенным верапамилем увеличивает риск этих побочных реакций, поскольку оба класса подавляют сократимость миокарда и AV-проводимость.

Литий: сообщалось о повышенной нейротоксичности лития при одновременном применении верапамила гидрохлорида и лития, при отсутствии изменений или повышения уровня лития в плазме крови. Однако у пациентов, которые постоянно принимали одинаковую дозу лития перорально, добавление верапамила гидрохлорида приводило к снижению уровней лития в плазме крови. При одновременном применении этих препаратов необходимо тщательное наблюдение за пациентами.

Нейромышечные блокаторы: клинические данные и исследования на животных свидетельствуют, что верапамил гидрохлорид может потенцировать активность нейромышечных блокаторов (курареподобных и деполяризующих). Может возникнуть необходимость в снижении дозы верапамила гидрохлорида и/или дозы нейромышечного блокатора при одновременном их применении.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Ацетилсалициловая кислота: повышенная возможность кровотечения.
Ивабрадин: совместное применение с верапамилом противопоказано из-за усиления частоты сердечных сокращений.

Дабигатрана этексилат. При одновременном применении дабигатрана этексилата с верапамилом, назначавшимся перорально, значения $C_{\max}$ и AUC дабигатрана увеличивались в зависимости от времени применения и лекарственной формы верапамила. Наибольшее повышение эффекта дабигатрана наблюдалось при использовании первой дозы верапамила в лекарственной форме с немедленным высвобождением, которая применялась за 1 ч до приема дабигатрана этексилата ($C_{\max}$ повысилась на 180%, а AUC – на 150%). При использовании верапамила через 2 ч после приема дабигатрана этексилата клинически значимых взаимодействий не наблюдалось ($C_{\max}$ повышалась на 10%, а AUC – на 20%), поскольку через 2 ч дабигатран полностью всасывается. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение при сочетании верапамила с эпитаксием дабигатрана, особенно в случае кровотечения и у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью.

Этанол (алкоголь): повышение уровня этанола в плазме крови.

Антигипертензивные средства, диуретики, вазодилататоры: усиление гипотензивного эффекта.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одну, пять контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона. Упаковка для стационаров: по 350 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по медицинскому применению помещают в групповую коробку из картона.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель:

РУП "Белмедпрепараты",
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

