

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**ВЕРАПАМИЛ**

**Регистрационный номер:** ЛП-№(000280)-(РГ-RU)

**Торговое наименование препарата:** Верапамил

**Международное непатентованное наименование:** верапамил

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой

**Состав**

Одна таблетка содержит:

**Действующее вещество:** верапамила гидрохлорид 40,000 мг или 80,000 мг.

**Вспомогательные вещества:**

**Ядро:** лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая (тип РН 101 и тип РН 102), кремния диоксид коллоидный, безводный, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат, тальк, гипролоза;

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

**Описание:**

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые глянцевой оболочкой желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** блокатор «медленных» кальциевых каналов.

**Код АТХ:** С08DA01

**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 и увеличивает эффективный рефрактерный период в AV узле пропорционально частоте сердечных сокращений (ЧСС). Этот эффект приводит к снижению частоты сокращений желудочков у пациентов с мерцательной аритмией и/или трепетанием предсердий. Прекращая повторный вход возбуждения в AV узле, верапамил может восстановить правильный синусовый ритм у пациентов с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией, включая синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW).

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

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

**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 1-2 часа. Максимальная концентрация норверапамила в плазме крови достигается примерно через 1

часа. максимальная концентрация норверапамилла в плазме крови достигается примерно через 1 час после приема верапамилла. Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность верапамилла.

#### **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 верапамилла. Среди метаболитов верапамилла 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 верапамилла внутрь составляет 3-7 часов. В течение 24 часов около 50 % дозы верапамилла выводится почками, в течение пяти дней – 70 %. До 16 % дозы верапамилла выводится через кишечник. Примерно 3-4 % верапамилла выводится почками в неизменном виде. Общий клиренс верапамилла 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 верапамилла при его приеме пациентами с артериальной гипертензией.  $T_{1/2}$  может быть увеличен у пожилых пациентов. Взаимосвязи между антигипертензивным действием верапамилла и возрастом не было выявлено.

##### *Нарушение функции почек*

Нарушение функции почек не оказывает влияния на фармакокинетические параметры верапамилла, 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 верапамилла 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 верапамиллом.
- 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 верапамилла.
- 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:**

часть: первичность, редко: сонливость.		
<b>Нарушения со стороны центральной нервной системы:</b>		
часть: головокружение, головная боль;		
редко: парестезия, тремор;		
часть: неизвестна: периферическая невропатия, экстрапирамидные нарушения, паралич (тетрапарез) <sup>1</sup> , судорожные припадки, обморок, тревожность, заторможенность, астения, депрессия.		
<b>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:</b>		
редко: шум в ушах;		
часть: неизвестна: вертиго.		
<b>Нарушения со стороны сердца:</b>		
часть: 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);		
часть: неизвестна: AV-блокада I, II, III степени, развитие или усугубление сердечной недостаточности, синусовая брадикардия, остановка деятельности синусового узла («синус-арест»), асистолия.		
<b>Нарушения со стороны сосудов:</b>		
часть: «приливы» крови к коже лица, выраженное снижение артериального давления и/или ортостатическая гипотензия.		
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</b>		
часть: неизвестна: бронхоспазм, одышка.		
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</b>		
часть: запор, тошнота;		
нечасто: боль в животе;		
редко: рвота, диарея, повышение аппетита;		
часть: неизвестна: дискомфорт в животе, вздутие живота, гиперплазия десен, кишечная непроходимость.		
<b>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы:</b>		
нечасто: аллергический гепатит с обратимым увеличением специфических ферментов печени.		
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</b>		
часть: эритромелалгия;		
редко: гипергидроз;		
очень редко: фотосенситивная реакция;		
часть: неизвестна: ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная экссудативная эритема, макулопапулезная сыпь, алопеция, кожный зуд, пурпура, пруритус, крапивница.		
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</b>		
очень редко: ухудшение состояния при миастении гравис, синдром Ламберта-Итона, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшена.		
часть: неизвестна: артралгия, мышечная слабость, миалгия.		
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</b>		
часть: неизвестна: почечная недостаточность.		
<b>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:</b>		
часть: неизвестна: эректильная дисфункция, галакторея, гинекомастия.		
<b>Общие расстройства:</b>		
часть: периферические отеки;		
нечасто: повышенная утомляемость.		
<b>Лабораторные и инструментальные данные:</b>		
часть: неизвестна: повышение концентрации пролактина, транзитное повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы.		
<b>Прочие:</b>		
очень редко: агранулоцитоз, артрит, транзиторная потеря зрения на фоне максимальной концентрации препарата в плазме крови ( $C_{max}$ ), отек легких, тромбоцитопения (без клинических проявлений);		
часть: неизвестна: увеличение массы тела; повышенный порог стимуляции <sup>2</sup> .		
<sup>1</sup> в 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»).		
<sup>2</sup> это было зарегистрировано у пациентов с кардиостимуляторами во время лечения верапамилем.		
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
<b>Альфа-адреноблокаторы</b>		
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%).	
<b>Антиаритмические средства</b>		
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.
<b>Средства для лечения бронхиальной астмы</b>		
Теофиллин	Уменьшение перорального и системного клиренса (~20%).	Уменьшение клиренса у курящих пациентов (~11%).
<b>Противосудорожные/противоэпилептические средства</b>		
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.	
<b>Антидепрессанты</b>		
Имипрамин	Увеличение AUC имипрамина (~15%).	Не влияет на концентрацию активного метаболита дезипрамина.
<b>Гипогликемические средства</b>		
Глибенкламид	Увеличение $C_{max}$ глибенкламида (~28%), AUC (~26%).	
<b>Противоподагрические средства</b>		
Колхицин	Увеличение AUC колхицина (~в 2 раза) и $C_{max}$ (~в 1,3 раза).	Снизить дозу колхицина (см. инструкцию по применению колхицина).
<b>Противомикробные средства</b>		
Кларитромицин	Возможно повышение концентрации верапамила.	

Эритромицин	Возможно повышение концентрации верапамила.	
Рифампицин	Уменьшение AUC (~97%), C <sub>max</sub> (~94%), биодоступность (~92%) верапамила.	Антигипертензивное действие может уменьшаться.
Телитромицин	Возможно повышение концентрации верапамила.	
<b>Противоопухлевые средства</b>		
Доксорубицин	Увеличение AUC (104%) и C <sub>max</sub> (61%) доксорубицина.	У пациентов с мелкоклеточным раком лёгких.
<b>Барбитураты</b>		
Фенобарбитал	Увеличение перорального клиренса верапамила ~ в 5 раз.	
<b>Бензодиазепины и другие транквилизаторы</b>		
Буспирон	Увеличение AUC и C <sub>max</sub> буспилона ~ в 3,4 раза.	
Мидазолам	Увеличение AUC (~ в 3 раза) и C <sub>max</sub> (~ в 2 раза) мидазолама.	
<b>Бета-адреноблокаторы</b>		
Метопролол	Увеличение AUC (~32,5%) и C <sub>max</sub> (~41%) метопролола у пациентов со стенокардией.	См. раздел «Особые указания».
Пропранолол	Увеличение AUC (~65%) и C <sub>max</sub> (~94%) пропранолола у пациентов со стенокардией.	
<b>Сердечные гликозиды</b>		
Дигитоксин	Уменьшение общего клиренса (~27%) и экстраренального клиренса (~29%) дигитоксина.	
Дигоксин	Увеличение C <sub>max</sub> (на ~44%), C <sub>12h</sub> (на ~53%), C <sub>ss</sub> (на ~44%) и AUC (на ~50%) дигоксина у здоровых добровольцев.	Снизить дозу дигоксина. См. раздел «Особые указания».
<b>Другие лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний</b>		
Ивабрадин	Одновременное применение с ивабрадином противопоказано из-за дополнительного понижающего эффекта на частоту сердечных сокращений верапамила к ивабрадину.	См. раздел «Противопоказания».
<b>Антагонисты H<sub>2</sub> рецепторов</b>		
Циметидин	Увеличение AUC R- (~25%) и S- (~40%) верапамила с соответствующим уменьшением клиренса R- и S-верапамила.	
<b>Иммунологические/иммуносупрессивные средства</b>		
Циклоспорин	Увеличение AUC, C <sub>ss</sub> , C <sub>max</sub> (на ~45%) циклоспорина.	
Эверолимус	Эверолимус: увеличение AUC (~ в 3,5 раза) и C <sub>max</sub> (~ в 2,3 раза) Верапамил: увеличение C <sub>trough</sub> (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 сиरोлимуса (~ в 2,2 раза); увеличение AUC S-верапамила (~ в 1,5 раза).	Может понадобиться определение концентрации и титрование дозы сиरोлимуса.
Такролимус	Возможно повышение концентрации такролимуса.	
<b>Гиполипидемические средства (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы)</b>		
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 <sub>max</sub> (~32%) в плазме крови.	
Симвастатин	Увеличение AUC (~2,6 раза) и C <sub>max</sub> (~4,6 раза) симвастатина.	
<b>Агонисты рецепторов серотонина</b>		
Алмотриптан	Увеличение AUC (~20%) и C <sub>max</sub> (~24%) алмотриптана.	

<b>Урикозурические средства</b>		
Сульфипиразон	Увеличение перорального клиренса верапамила (~ в 3 раза), снижение его биодоступности (~60%).	Антигипертензивное действие может уменьшаться.
<b>Антикоагулянты</b>		
Дабигатран	Увеличение AUC (до 150%) и C <sub>max</sub> (до 180%) дабигатрана.	Может увеличить риск кровотечения. При одновременном применении перорального верапамила, следует снизить дозу дабигатрана.
<b>Другие</b>		
Грейпфрутовый сок	Увеличение AUC R- (~49%) и S- (~37%) верапамила и C <sub>max</sub> R- (~75%) и S- (~51%) верапамила.	T <sub>1/2</sub> 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 <sub>max</sub> .	

### **Другие лекарственные взаимодействия**

#### **Антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции**

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

#### **Литий**

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

#### **Средства, блокирующие нервно-мышечную проводимость**

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

## **β-адреноблокаторы и антиаритмические средства**

Знаменитое 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