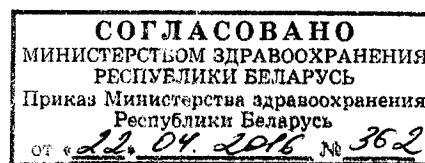


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)
по медицинскому применению лекарственного средства
ВЕРАПАМИЛА ГИДРОХЛОРИД

Торговое название: Верапамила гидрохлорид.

Международное непатентованное название: Verapamil.

Форма выпуска: раствор для инъекций 2,5 мг/мл.

Описание: прозрачная бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость.

Состав: каждая ампула (2 мл раствора) содержит: *действующего вещества* – верапамила гидрохлорида - 5 мг; *вспомогательные вещества* – натрия хлорид, лимонную кислоту, натрия гидроксид, хлористоводородную кислоту, воду для инъекций.

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

Код АТХ: C08DA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Верапамил блокирует трансмембранный поток ионов кальция в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов. Верапамил снижает автоматизм, уменьшает скорость проведения импульса и увеличивает рефрактерный период в клетках проводящей системы сердца. Он задерживает проведение импульса в атриовентрикулярном узле и угнетает автоматизм синусового узла, что позволяет применять препарат для лечения суправентрикулярных аритмий.

Фармакокинетика

Верапамил гидрохлорид представляет собой рацемическую смесь, состоящую из равных частей R-энантиомера и S-энантиомера.

Распределение

Верапамил широко распределяется в различных тканях организма, проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, в грудное молоко. Объем распределения в пределах от 1,8–6,8 л/кг у здоровых лиц. Связывание с белками плазмы составляет примерно 90 %.

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

Метаболизм

Верапамил активно метаболизируется в печени с участием цитохромов P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18. На долю норверапамила, одного из 12 метаболитов определяемых в моче, приходится от 10 % до 20 % гипотетической фармакологической активности верапамила.

Выведение

Период полувыведения двухфазный: ранний период – около 4 мин; конечный – 2–5 ч. Выводится почками 70 % (в неизменном виде 3–5 %), с желчью 25 %. Не выводится при гемодиализе.

Особые группы населения

Дети

Информация о фармакокинетике в педиатрической популяции ограничена. После внутривенного введения, средний период полураспада верапамила около 9,17 ч, а средний клиренс составляет 30 л/ч, в то время как у взрослого – около 70 л/ч.

Пациенты пожилого возраста

Возраст может повлиять на фармакокинетику верапамила. Период полувыведения у пожилых людей может быть увеличен.

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек не влияет на фармакокинетику верапамила.

Печеночная недостаточность

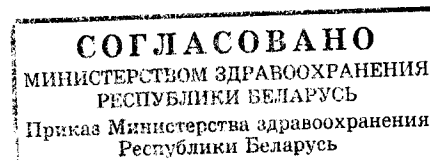
Период полувыведения увеличивается.

Показания к применению

Лечение пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, трепетания и

фибрилляции желудочков.

Противопоказания



Инфаркт миокарда осложненный брадикардией, синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада II и III степени, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, выраженная артериальная гипотензия или левожелудочковая недостаточность, хроническая сердечная недостаточность IIБ-III стадии, острая сердечная недостаточность, брадикардия менее 50 уд/мин, гипотензия – АД систолическое менее 90 мм.рт.ст.; одновременное внутривенное введение бета-блокаторов, повышенная чувствительность к верапамилу.

Способ применения и дозы

Верапамил вводят внутривенно медленно (под контролем артериального давления, электрокардиографии, частоты сердечных сокращений). Для купирования приступов тахикардии вводят внутривенно струйно (в течение не менее 2 мин) по 2–4 мл 2,5 мг/мл раствора (5–10 мг верапамила). При необходимости, например, при пароксизмальной тахикардии, спустя 5–10 мин может быть введено еще 5 мг.

Разовая доза для детей в возрасте 1–15 лет – 0,1–0,3 мг/кг (2–5 мг).

Пожилые: обычная доза должна быть введена в течение 3 мин с целью минимизации риска побочных эффектов.

Дозирование при нарушении функции печени и почек: при печеночной и почечной недостаточности действие одной дозы внутривенно введенного лекарственного средства не должно усиливаться, но может продлеваться продолжительность его действия.

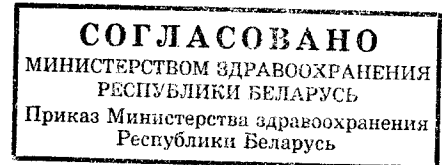
Нежелательные реакции

Со стороны сердечно-сосудистой системы

AV-блокада I, II или III степени, брадикардия (менее 50 уд/мин), асистолия, коллапс, выраженное снижение артериального давления, развитие или увеличение сердечной недостаточности, тахикардия, стенокардия, вплоть до развития инфаркта миокарда (особенно у больных со стенозом коронарных артерий), аритмия (в том числе мерцание и трепетание желудочков), ощущение приливов, периферические отеки.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средосте-
ния

Бронхоспазм.



Со стороны пищеварительной системы

Тошнота, рвота, запор, боль, дискомфорт в области живота, кишечная непроходимость, гиперплазия десен (гингивит и кровотечение), транзиторное повышение печеночных ферментов.

Со стороны нервной системы

Головокружение, головная боль, обморок, тревожность, заторможенность, повышенная утомляемость, астения, сонливость, депрессия, экстрапирамидные нарушения (атаксия, маскообразное лицо, шаркающая походка, тугоподвижность рук или ног, тремор кистей и пальцев рук, затруднение глотания), судороги, синдром Паркинсона, хореоатетоз, дистональный синдром, парестезии, тремор.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата

Вертиго, звон в ушах.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, макулопапулезная сыпь, алопеция, эритромелалгия, крапивница, зуд, наблюдались кровоизлияния в кожу или слизистые оболочки (пурпура), фотодерматит, гипергидроз.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Эректильная дисфункция, гинекомастия, повышение уровня пролактина, галакторея.

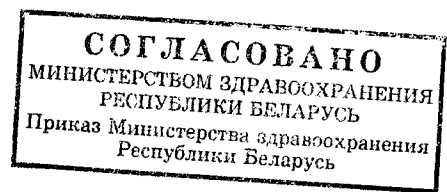
Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани

Миалгия, артралгия, мышечная слабость, обострение миастении (Myasthenia gravis), синдром Ламберта-Итона, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна.

Со стороны иммунной системы

Гиперчувствительность.

Со стороны обмена веществ, метаболизма



Уменьшение толерантности к глюкозе.

Лабораторные исследования

Повышение уровня печеночных ферментов и щелочной фосфатазы, пролактина в сыворотке крови.

Прочие

Повышенная утомляемость, увеличение массы тела, агранулоцитоз, транзиторная потеря зрения на фоне максимальной концентрации препарата в плазме крови, отек легких, бессимптомная тромбоцитопения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Верапамила гидрохлорид метаболизируется цитохромом P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18. Верапамил является ингибитором ферментов CYP3A4 и P-гликопротеинов (P-GP). Сообщалось о клинически важных взаимодействиях с ингибиторами CYP3A4, сопровождавшихся повышением уровня верапамила в плазме крови, в то время как индукторы CYP3A4 вызывали снижение плазменных уровней верапамила гидрохлорида. Поэтому необходим мониторинг на предмет взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Ацетилсалициловая кислота

Одновременное применение верапамила с аспирином может увеличить риск кровотечений.

Альфа-блокаторы

Празозин, теразозин: усиление гипотензивного эффекта (празозин: повышение C_{max} празозина без влияния на период полувыведения; теразозин: повышение AUC теразозина и C_{max}).

Антиаритмические

Антиаритмические средства: взаимное усиление кардиоваскулярного действия (AV-блокада высокой степени, значительное снижение частоты сердечных сокращений, появление сердечной недостаточности, значительное снижение артериального давления).

Хинидин: уменьшение клиренса хинидина. Может развиваться артериальная гипотензия, а у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией – отек легких.

Флекаинидин: минимальное действие на клиренс флекаинидина в плазме крови; не влияет на клиренс верапамила в плазме крови.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Противосудорожные

Карбамазепин: повышение уровня карбамазепина, что может привести к повышению нейротоксических побочных эффектов карбамазепина – диплопия, головная боль, атаксия, головокружение. Повышение AUC карбамазепина у больных с рефрактерной парциальной эпилепсией.

Верапамил может также увеличить плазменные концентрации фенитоина.

Антидепрессанты

Имипрамин: увеличение AUC без влияния на активный метаболит десметилимипрамин.

Бета-блокаторы

Верапамил может увеличивать плазменные концентрации метопролола (увеличение AUC метопролола и C_{max} у пациентов со стенокардией) и пропранолола (увеличение AUC пропранолола и C_{max} у пациентов со стенокардией), что повышает риск развития побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (AV-блокада, брадикардия, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность).

Одновременное назначение с внутривенным введением бета-блокаторов противопоказано.

Противодиабетические

Верапамил может увеличивать плазменные концентрации глибенкламида (повышается C_{max} примерно на 28 %, AUC – на 26 %).

Противомикробные

Рифампицин: возможно снижение гипотензивного эффекта. Снижение AUC верапамила, C_{max} , биодоступности после перорального применения.

Эритромицин, кларитромицин и телитромицин могут увеличивать плазменные концентрации верапамила.

Колхицин

Колхицин является субстратом для CYP3A и P-GP. Верапамил ингибирует CYP3A и P-GP. Комбинированное назначение не рекомендуется.

ВИЧ противовирусные средства

Плазменные концентрации верапамила на фоне приме противовирусных препаратов при ВИЧ, таких как ритонавир, могут расти. Назначать с осторожностью, возможно снижение дозы верапамила.

Ингаляционные анестетики

Одновременное назначение ингаляционных анестетиков и антагонистов кальция, таких как верапамил, требует крайней осторожности, чтобы предотвратить чрезмерное угнетение сердечно-сосудистой деятельности.



Гиполипидемические средства

Верапамил может увеличить плазменные концентрации аторвастатина (увеличение AUC на 42,8 %), ловастатина и симвастатина (AUC в 2,6 раза, C_{max} – в 4,6 раза).

Лечение ингибиторами CoA редуктазы (такими как симвастатин, аторвастатин или ловастатин) пациентов, которым назначен верапамил, должно быть начато с минимальной дозы. Если лечение верапамилем должно быть назначено пациентам, которые уже принимают ингибитор CoA редуктазы (такие как симвастатин, аторвастатин или ловастатин), необходимо рассмотреть вопрос о сокращении дозы статинов под контролем концентрации холестерина в сыворотке крови.

Флувастатин, правастатин и розувастатин не метаболизируются CYP3A4 и в меньшей степени взаимодействуют с верапамилем.

Литий

Литий: повышение нейротоксичности лития.

Миорелаксанты

Возможно усиление действия при одновременном применении с верапамилем.

Сердечные гликозиды

Верапамил может увеличивать плазменные концентрации дигитоксина и дигоксина. В случае необходимости одновременного применения рекомендуется контролировать уровень сердечных гликозидов и при необходимости снижать дозу.

Противоопухолевые

Доксорубин: при одновременном применении доксорубин и верапамилла повышается AUC и C_{max} доксорубина в плазме крови у больных с мелкоклеточным раком.

точным раком легких. У больных в стадии прогрессирующей опухоли значительных изменений фармакокинетики доксорубина при одновременном применении верапамила не наблюдается.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Барбитураты

Фенобарбитал может снизить плазменную концентрацию верапамила.

Бензодиазепины и другие транквилизаторы

Верапамил может увеличивать плазменные концентрации буспирона (увеличение AUC и C_{max} в 3–4 раза) и мидазолама (увеличение AUC в 3 раза и C_{max} – в 2 раза).

Антагонисты H₂-рецепторов

Циметидин может увеличить плазменную концентрацию верапамила.

Иммунодепрессанты

Верапамил может увеличивать плазменные концентрации циклоспорина, эверолимуса и сиролимуса.

Связывание с белками плазмы

Связывание с белками плазмы верапамила составляет примерно 90 %, поэтому верапамил должен применяться с осторожностью пациентами, принимающими другие препараты, которые связываются с белками плазмы.

Агонисты рецепторов серотонина

Верапамил может увеличивать плазменные концентрации алмотриптана.

Теofilлин

Верапамил может увеличивать плазменные концентрации теofilлина.

Урикозурические препараты

Сульфинтиразон может снизить плазменную концентрацию верапамила, что может привести к снижению гипотензивного эффекта.

Этанол

Повышение уровня этанола в плазме крови.

Прочие

Зверобой может снизить плазменную концентрацию верапамила, в то время как грейпфрутовый сок может увеличить плазменную концентрацию верапамила.

Несовместимость

Следует избегать смешивания раствора верапамила гидрохлорида с альбумином, амфотерицином В, гидралазина гидрохлоридом, триметопримом и сульфаметоксазолом. С целью сохранения стабильности препарат не рекомендуется разводить растворами, содержащими натрия лактат. Верапамил гидрохлорид будет образовывать осадок в любом растворе с рН выше 6,0.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Меры предосторожности

С осторожностью применяют верапамил у больных с выраженными нарушениями функции печени, при остром инфаркте миокарда, атриовентрикулярной-блокаде I степени; при заболеваниях с нарушением нервно-мышечной передачи (миастения, синдром Ламберта-Итона, мышечная дистрофия Дюшенна).

У пациентов с нарушением функции левого желудочка, верапамил следует применять только после того, как сердечная недостаточность будет управляема соответствующей фармакотерапией.

Беременность и лактация

Применение верапамила при беременности возможно только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации (грудного вскармливания) следует учитывать, что верапамил может выделяться с грудным молоком.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

После приема верапамила возможны индивидуальные реакции (сонливость, головокружение), влияющие на способность пациента выполнять работу, требующую повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

Симптомы: брадикардия, атриовентрикулярная-блокада, выраженное снижение артериального давления, сердечная недостаточность, шок, асистолия, синоатриальная блокада.

Лечение: при нарушении ритма и проводимости – внутривенно изопроterenлин, норэпинефрин, атропин, 10–20 мл 10 % раствора кальция глюконата, ис-

кусственный водитель ритма; внутривенная инфузия плазмозамещающих растворов. Для повышения артериального давления у больных гипертрофической обструктивной кардиомиопатией назначают альфа-адреностимуляторы (фенилэфрин); не следует применять изопреналин и норэпинефрин. Гемодиализ неэффективен. Кальций является специфическим антидотом (10–20 мл 10 % раствора глюконата кальция внутривенно), при необходимости повторить инъекцию или вводить непрерывной инфузией (например, 5 ммоль/час).

Упаковка

По 2 мл в ампулы из стекла.

10 ампул с листком-вкладышем помещают в пачку из картона

10 ампул помещают во вкладыш из пленки поливинилхлоридной.

1 вкладыш с ампулами вместе с листком-вкладышем вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Лекарственное средство следует использовать до даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов» Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел: +375 (177) 735612, 731156.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь