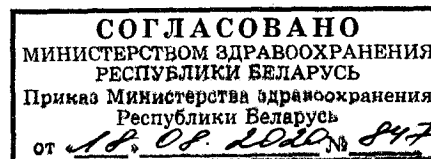


# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



## ИНСТРУКЦИЯ

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

**Торговое название:** Верапамила гидрохлорид.

**Международное непатентованное название:** Verapamil.

**Форма выпуска:** раствор для внутривенного введения 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**

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

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВО ОДРАЗООЖЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства ОДРАЗООЖЕНИЯ  
Республики Беларусь

#### *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 %.

#### *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.

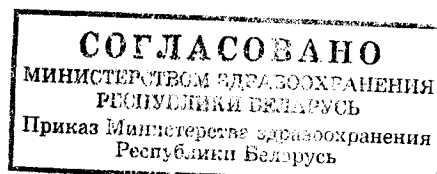
*Дозирование при нарушении функции печени и почек:* при печеночной и почечной недостаточности действие одной дозы внутривенно введенного лекарственного средства не должно усиливаться, но может продлеваться продолжительность его действия.

### **Побочное действие**

Нежелательные реакции представлены в соответствии с классификацией систем органов и частотой возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы*

AV-блокада I, II или III степени, брадикардия (менее 50 уд/мин), асисто-



лия, 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 средостения*

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, экстрапиримидные 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*

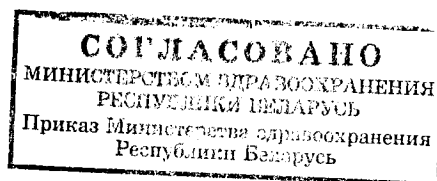
Ангioneвротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, макулопапулезная сыпь, алопеция, эритромелалгия, крапивница, зуд, наблюдались кровоизлияния в кожу или слизистые оболочки (пурпура), фото-дерматит, гипергидроз.

*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



(Myastenia 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.

Сообщение о предполагаемых побочных реакциях

Медицинским работникам рекомендуется направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях и неэффективности лекарственного средства по адресу: Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз испытаний в здравоохранении», [www.rceth.by](http://www.rceth.by).

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

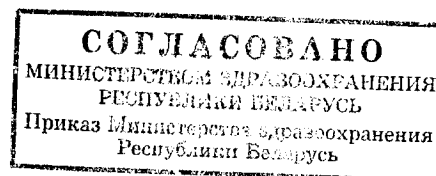
Верапамила гидрохлорид метаболизируется цитохромом P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18. Верапамил является ингибитором ферментов CYP3A4 и P-гликопротеинов (P-GP). Сообщалось о клинически важных взаимодействиях с ингибиторами CYP3A4, сопровождавшихся повышением уровня верапамила в плазме крови,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

Ацетилсалициловая кислота

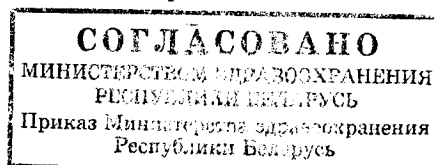
Одновременное применение верапамила с аспирином может увеличить риск кровотечений.

Альфа-блокаторы

Празозин, теразозин: усиление гипотензивного эффекта (празозин: повыше-



ние  $C_{\max}$  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.

#### 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

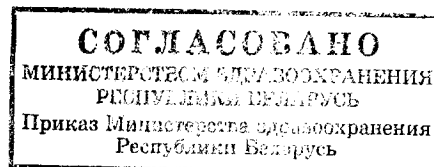
Верапамил может увеличивать плазменные концентрации метопролола (увеличение AUC метопролола и  $C_{\max}$  у пациентов со стенокардией) и пропранолола (увеличение AUC пропранолола и  $C_{\max}$  у пациентов со стенокардией), что повышает риск развития побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (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 приема 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 кардиоваскулярной 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 статина под контролем концентрации холестерина в сыворотке крови.

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

### Литий

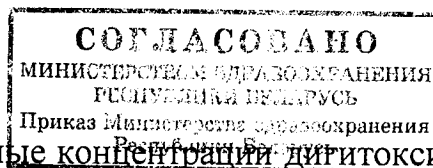
*Литий*: повышение нейротоксичности лития.

### Миорелаксанты

Возможно усиление действия при одновременном применении с верапамилом.

### Сердечные гликозиды

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



### Противоопухолевые

Доксорубицин: при одновременном применении доксорубицина и верапамила повышается AUC и  $C_{\max}$  доксорубицина в плазме крови у больных с мелкоклеточным раком легких. У больных в стадии прогрессирующей опухоли значительных изменений фармакокинетики доксорубицина при одновременном применении верапамила не наблюдается.

### Барбитураты

Фенobarбитал 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 $H_2$ -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 теофиллина.

### Урикозурические препараты

Сульфинпиразон 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. Верапамила гидрохлорид будет образовывать осадок в любом растворе с рН выше 6,0.

### **Меры предосторожности**

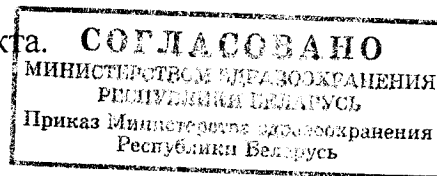
С осторожностью применяют верапамил у больных с выраженными нарушениями функции печени, при остром инфаркте миокарда, атриовентрикулярной-блокаде I степени; при заболеваниях с нарушением нервно-мышечной передачи (миастения, синдром Ламберта-Итона, мышечная дистрофия Дюшенна).

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

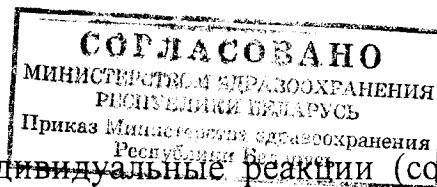
### *Беременность и лактация*

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 ме-*



ханизмами



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 изопреналин, норэпинефрин, атропин, 10–20 мл 10 % раствора кальция глюконата, искусственный 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

### **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.