

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Staveran 40, 40 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Tabletka powlekana 40 mg zawiera: werapamilu chlorowodorek (*Verapamili hydrochloridum*) 40 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz pkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Staveran 40 to tabletki powlekane okrągłe, pomarańczowe, obustronnie wypukłe.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Profilaktyka i leczenie dławicy piersiowej:
  - przewlekła stabilna dławica piersiowa
  - niestabilna dławica piersiowa
  - dławica Prinzmetala.
- Tachykardie nadkomorowe:
  - napadowy częstoskurcz nadkomorowy
  - migotanie lub trzepotanie przedsionków z szybką czynnością komór (z wyłączeniem zespołu WPW).
- Łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze samoistne.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Doustnie.

Tabletki należy przyjmować w czasie lub zaraz po posiłku, z niewielką ilością płynu. Nie należy spożywać soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Dorośli:

#### ***Dławica piersiowa:***

Zwykle 120 mg 3 do 4 razy na dobę. U większości pacjentów z dławicą powysiłkową może być skuteczna dawka 80 mg 3 razy na dobę, natomiast u pacjentów z dławicą spoczynkową i dławicą Prinzmetala dawki mniejsze niż 120 mg 3 razy na dobę prawdopodobnie nie będą skuteczne.

#### ***Tachykardie nadkomorowe:***

40 mg do 120 mg 3 do 4 razy na dobę w zależności od stanu pacjenta.

#### ***Nadciśnienie tętnicze samoistne:***

Zwykle 40 mg do 120 mg 3 do 4 razy na dobę.

W przypadku długotrwałego leczenia, nie należy przekraczać dawki dobowej 480 mg. W przypadku krótkotrwałego podawania stosowanie wyższych dawek jest możliwe tylko w przypadku zaleceń lekarza.

#### ***Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby:***

U pacjentów z niewydolnością wątroby dawka leku powinna być uzależniona od stopnia zaburzenia czynności tego narządu, tolerancji organizmu na lek oraz wielkości ciśnienia tętniczego krwi. Zwykle u pacjentów z tej grupy dawkę dobową należy zmniejszyć o 30%. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby czas eliminacji werapamilu ulega wydłużeniu o 14 do 16 godzin. Pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedawkowania leku (wydłużenie odcinka PR w obrazie EKG, spadki ciśnienia tętniczego krwi).

#### ***Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek:***

Zaburzenie czynności nerek uważane jest za czynnik niezależny zwiększający ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Zarówno werapamil jak i jego główny metabolit norwerapamil nie podlegają eliminacji na drodze hemodializy, dlatego nie jest konieczne zwiększenie dawki leku u pacjentów poddanych dializie.

#### ***Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:***

U pacjentów w podeszłym wieku lub o małej masie ciała zaleca się zmniejszenie dawki początkowej produktu leczniczego. W badaniach obejmujących rozległą grupę pacjentów w podeszłym wieku z zawałem mięśnia sercowego nie określono ryzyka zwiększonej śmiertelności w przebiegu leczenia z użyciem leków blokujących kanały wapniowe. Działanie przeciwnadciśnieniowe werapamilu jest większe u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi oraz jest większe u kobiet niż u mężczyzn.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na chlorowodorek werapamilu lub inne składniki produktu.

Wstrząs kardiogeny.

Świeży zawał serca powikłany wolną częstością rytmu serca (poniżej 50/min), niedociśnieniem iętnicznym lub niewydolnością lewej komory serca.

Blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia.

Zespół chorego węzła zatokowo-przedsionkowego.

Niewyrównana niewydolność serca.

Zespół Wolffa-Parkinsona-White'a (WPW).

Istotny rzadkoskurcz zatokowy.

Niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe poniżej 90 mmHg).

Równoczesne dożylnie stosowanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (patrz także punkt 4.5).

Preparatu nie należy przyjmować jednocześnie z sokiem grejpfrutowym (patrz także punkty 4.2 i 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy całkowicie wyrównać istniejącą niewydolność serca glikozydami naparstnicy, ponieważ stosowanie chlorowodoru werapamilu może nasilić jej objawy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania chlorowodoru werapamilu u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia, bradykardią (poniżej 50 uderzeń/min) i tachykardią komorową (QRS  $\geq$  0,12 s).

U jednego pacjenta z postępującym zanikiem mięśni po podaniu chlorowodoru werapamilu wystąpiło zatrzymanie oddychania.

U pacjentów z uszkodzeniem czynności wątroby w zależności od stopnia uszkodzenia – z powodu zwolnienia metabolizmu leku - należy rozpocząć leczenie od mniejszych dawek lub wydłużyć odstępy pomiędzy podaniem kolejnych dawek (patrz punkt 4.2).

Chociaż dostosowanie dawki chlorowodoru werapamilu u pacjentów z niewydolnością nerek nie jest zwykle konieczne, jednak pacjenci z tej grupy podczas leczenia powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską.

Bezpieczeństwo i działanie werapamilu u pacjentów poniżej 18 lat nie zostało określone.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania werapamilu jako leku przeciwaritmicznego u niemowląt, z uwagi na większe ryzyko wystąpienia niemiarowości wywołanych jego podaniem.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Leku nie powinni przyjmować pacjenci cierpiący na rzadkie choroby dziedziczne, takie jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lappa czy zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Tabletki powlekane Staveran 40 zawierają również żółcień pomarańczową (E 110), która może powodować reakcje alergiczne.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Chlorowodorek werapamilu nie powinien być stosowany z sokiem grejpfrutowym, który może hamować jego metabolizm i przez nasilenie działania, zwiększać ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych.

W razie jednoczesnego stosowania chlorowodoru werapamilu i leków zmniejszających siłę skurczu mięśnia sercowego lub hamujących powstawanie i przewodzenie bodźców, np. leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, leków przeciwaritmicznych, także anestetyków wziewnych, może dojść do sumowania się działań niepożądanych (bloki przedsionkowo-komorowe, bradykardia, niedociśnienie, niewydolność serca).

W skojarzeniu z chinidyną u pacjentów z kardiomiopatią przerostową opisano pojedyncze przypadki niedociśnienia i obrzęku płuc.

Działanie środków zwiotczających napięcie mięśniowe może być nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania chlorowodoru werapamilu.

Opisano zwiększenie stężenia digoksyny w surowicy w przypadku jednoczesnego stosowania chlorowodoru werapamilu. W związku z tym należy zwrócić uwagę na objawy przedawkowania naparstnicy, ewentualnie oznaczyć stężenie digoksyny w surowicy i w razie potrzeby zredukować dawkę.

Podczas leczenia chlorowodorkiem werapamilu nie należy podawać dożylnie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne.

Chlorowodorek werapamilu może zwiększać także stężenie we krwi niektórych beta-adrenolityków (atenololu, metoprololu, propranololu) oraz prazosyny.

Chlorowodorek werapamilu może nasilić działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Istnieją pojedyncze doniesienia o interakcjach z karbamazepiną (nasilenie działania przez chlorowodorek werapamilu, neurotoksyczne działania niepożądane), z litem (osłabienie działania przez chlorowodorek werapamilu, nasilenie neurotoksyczności), rifampicyną, fenytoiną, fenobarbitem (osłabienie działania chlorowodoru werapamilu) i z cymetydyną (nasilenie działania chlorowodoru werapamilu).

## 4.6 Cięża i laktacja

### Ciąża

W okresie ciąży (szczególnie w pierwszym trymestrze) produkt leczniczy może być stosowany jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem uszkodzenia płodu.

Chlorowodorek werapamilu przenika przez łożysko, stężenie leku w surowicy krwi pępowinowej wynosi 20 do 92% stężenia w surowicy krwi matki.

### Karmienie piersią

Chlorowodorek werapamilu przenika do mleka matki, jednak gdy stosowane są dawki terapeutyczne jego stężenie w mleku jest małe. Rzadko donoszono o reakcjach nadwrażliwości u dziecka karmionego mlekiem kobiecym.

W okresie karmienia piersią produkt leczniczy może być stosowany jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla organizmu dziecka.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie można wykluczyć indywidualnych reakcji na lek mogących zmniejszyć zdolność do aktywnego uczestniczenia w ruchu ulicznym i do obsługi urządzeń mechanicznych. Szczególnie może to wystąpić na początku leczenia, w czasie zmiany produktu leczniczego i w razie jednoczesnego spożycia alkoholu.

## 4.8 Działania niepożądane

Częstotliwość występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ , łącznie z pojedynczymi przypadkami).

### Badania diagnostyczne

Lagodne i przejściowe podwyższenie wskaźników czynnościowych wątroby: AspAT, ALAT, fosfatazy alakalicznej, bilirubiny oraz wystąpienie cech uszkodzenia komórek wątrobowych (alergiczne zapalenie wątroby).

### Zaburzenia serca i naczyń

Niektóre efekty działania chlorowodorku werapamilu na układ krążenia mogą niekiedy, zwłaszcza po podaniu większych dawek lub po wcześniejszym uszkodzeniu mięśnia sercowego, wykroczyć poza zakres działania terapeutycznego. Mogą wystąpić: zaburzenia rytmu serca - bradykardia (bradykardia zatokowa, zahamowanie czynności węzła zatokowego z asystolią, blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia lub migotanie przedsionków z wolną czynnością komór), niedociśnienie, ujawnienie się lub nasilenie niewydolności serca. Rozszerzenie naczyń może powodować zaczerwienienie twarzy, bóle głowy i obrzęki kostek.

Bardzo rzadko: czerwienica bolesna kończyn (*erythromelalgia*).

### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Duszność, obrzęk płuc.

### Zaburzenia układu nerwowego

Zawroty głowy, uczucie oszołomienia, zmęczenie, drażliwość, parestezje.

### Zaburzenia oka

Zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie).

### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcia, objawy dyspeptyczne.

Niezbyt często: biegunka.

Rzadko: nudności, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej i suchości w jamie ustnej.

Bardzo rzadko: po dłuższym leczeniu może dojść do przerostu dziąseł, całkowicie ustępującego po odstawieniu leku.

#### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Częste oddawanie moczu.

#### **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

Impotencja.

W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów w wieku podeszłym po długotrwałym leczeniu obserwowano ginekomastię, która według dotychczasowych doświadczeń, ustępuje po odstawieniu leku.

#### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

W pojedynczych przypadkach mogą wystąpić objawy nadwrażliwości (wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevens-Johnsona, złuszczone zapalenie skóry), wypadanie włosów.

#### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Bardzo rzadko: bóle mięśni i stawów.

#### **Zaburzenia endokrynologiczne**

Opisano zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy krwi.

### **4.9 Przedawkowanie**

Objawy zatrucia chlorowodorkiem werapamilu zależą od ilości zażytego produktu leczniczego, momentu podjęcia postępowania terapeutycznego i od sprawności kurczliwości serca (zależność od wieku).

Najczęściej występujące objawy przedawkowania to:

spadek ciśnienia tętniczego krwi czasem do wartości nieoznaczalnych; objawy wstrząsu; utrata świadomości; bloki przedsionkowo-komorowe I i II stopnia, często z periodyką Wenckebacha z (lub bez) rytmami zastępczymi; blok całkowity; rozkojarzenie całkowite przedsionkowo-komorowe; rytmy zastępcze; asystolia; bradykardia zatokowa; zahamowanie czynności węzła zatokowo-predsionkowego, sinica, zimne dłonie i stopy.

Długotrwałe podawanie werapamilu w dawce 240 mg na dobę u pacjentów z marskością wątroby prowadziło do wystąpienia utraty świadomości, wstrząsu sercowego, sinicy, niedociśnienia, ciężkiej kwasicy, hiperkalemii, hipotermii oraz uszkodzenia nerek.

#### *Postępowanie terapeutyczne*

Postępowanie terapeutyczne zależy od momentu zażycia i postaci zażytego produktu leczniczego, jak i od rodzaju i ciężkości objawów zatrucia.

Jako specyficzną odtrutkę podaje się sole wapniowe, np. 10-30 ml 10% roztworu glukonianu wapnia dożylnie (2,25 - 4,5 mmol), w razie potrzeby iniekcję powtarza się lub podaje się roztwór soli wapniowej we wlewie kroplowym (np. 5 mmol/h).

W blokach przedsionkowo-komorowych II i III stopnia, bradykardii zatokowej, asystolii stosuje się: atropinę, orcyprenalinę, stymulację rozrusznikiem serca.

W hipotonii podaje się dopaminę, dobutaminę, noradrenalinę.

W przypadku utrzymującej się niewydolności serca podaje się dopaminę, dobutaminę, ponawia się wstrzyknięcie dożylnie soli wapnia lub amrinon jednocześnie z izoproterenolem.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Selektywni antagoniści wapnia działający bezpośrednio na mięsień sercowy; pochodne fenylalkilaminy.

**Kod ATC:** C08DA01

Chlorowoderek werapamilu jest antagonistą wapnia, który hamuje przez błonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń. Zmniejsza on zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen przez bezpośrednią ingerencję w procesy przemiany materii decydujące o zużyciu energii i również pośrednio - przez zmniejszenie obciążenia następczego.

W wyniku zablokowania działania wapnia na mięśniówkę gładką naczyń wieńcowych dochodzi do zwiększenia przepływu krwi w ich obrębie, również w obszarach poza zwężeniem, oraz do zniesienia ich skurczu.

Dzięki powyższym właściwościom chlorowoderek werapamilu zapobiega niedokrwieniu i bólom wieńcowym oraz zmniejsza je we wszystkich postaciach choroby niedokrwiennej serca.

Przeciwnadciśnieniowe działanie leku polega na zmniejszeniu naczyniowego oporu obwodowego - bez odruchowego przyspieszenia czynności serca. Już od pierwszego dnia leczenia zmniejsza się ciśnienie tętnicze; działanie to utrzymuje się także w leczeniu długotrwałym. Chlorowoderek werapamilu skutecznie leczy nadciśnienie tętnicze wszystkich stopni ciężkości - łagodne i umiarkowane nadciśnienie w monoterapii, oraz cięższe postaci w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, zwłaszcza lekami moczopędnymi, a według nowych danych z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Lek nie ma istotnego wpływu na prawidłowe ciśnienie tętnicze krwi.

Chlorowoderek werapamilu ma wyraźne działanie antyarytmiczne, szczególnie w nadkomorowych zaburzeniach rytmu serca. Opóźnia przewodzenie bodźców w węzle przedsionkowo-komorowym.

Dzięki temu, zależnie od rodzaju zaburzeń rytmu, powraca prawidłowy rytm zatokowy i normalizuje się częstość rytmu komór. Prawidłowa częstość serca pozostaje niezmienną lub nieznacznie zwalnia.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Chlorowoderek werapamilu jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany w jelicie cienkim.

Wchłanianie wynosi od 90 do 92%. Z powodu szybkiego metabolizmu w wątrobie, całkowita biodostępność werapamilu po podaniu doustnym wynosi od 20 do 35%.

#### Dystrybucja

U zdrowych, dorosłych osób werapamil osiągał maksymalne stężenie w osoczu po 1 do 2 godzinach, od doustnego podania. Stopień wiązania werapamilu z białkami osocza wynosi około 90%. Okres półtrwania niezmięnionej substancji w surowicy po jednorazowym podaniu dożylnym lub doustnym wynosi odpowiednio od 3 do 7 godzin. Po wielokrotnym podawaniu czas ten się wydłuża, aż do podwojenia w stosunku do wartości po podaniu jednorazowym.

Nie znaleziono jednoznacznej korelacji między stężeniem leku we krwi, a jego efektem terapeutycznym w leczeniu choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego; istnieje natomiast taka korelacja w stosunku do czasu P-Q.

#### Metabolizm

Chlorowoderek werapamilu jest całkowicie metabolizowany. Głównym metabolitem jest norwerapamil oraz pierwszo- i drugorzędowe aminy.

W eksperymentach na zwierzętach tylko norwerapamil wykazał istotne działanie farmakologiczne, pozostałe metabolity nie działały.

Po podaniu doustnym chlorowoderek werapamilu podlega procesowi pierwszego przejścia w wątrobie.

### **Eliminacja**

Chlorowodorek werapamilu i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki, z tego 3-4% jako substancja niezmienniona. W ciągu 24 godzin wydalą się przez nerki około 50% podanej dawki, w ciągu 48 godzin - 55 do 60% i w ciągu 5 dni od podania - 70%. Nowe badania wykazały, że farmakokinetyka chlorowodoru werapamilu nie różni się u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i u pacjentów zdrowych.

Z kałem wydalą się do 16% podanej dawki.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### *Toksyczność przewlekła*

W licznych badaniach naukowych przez 18 miesięcy podawano chlorowodorek werapamilu doustnie z pożywieniem psom gończym oraz szczurom SPF w dawce od 10 do 62,5 mg/kg mc. Psy otrzymywały dawkę 10 do 85 mg/kg mc.

Lek był dobrze tolerowany przez szczury, aż do maksymalnej dawki nie stwierdzono żadnych istotnych działań niepożądanych. Psy także dobrze tolerowały substancję.

W zakresie dawek toksycznych (60 mg/kg mc. i więcej) padły 3 psy z 42. Badając układ krążenia stwierdzano bradykardię, zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Obserwowano rozległy przerost dziąseł, ustępujący po odstawieniu leku.

Pod koniec badania wartości parametrów hematologicznych i biochemiczno-klinicznych były w zakresie normy. W badaniu morfologicznym nie wykryto także żadnych zmian, które można by było wiązać z chlorowodorkiem werapamilu.

#### *Działanie teratogenne*

Po doustnym podaniu chlorowodoru werapamilu samicom królików w dawce 5 i 15 mg/kg masy ciała, jak i szczurów w dawce 15 do 60 mg/kg mc., nie było żadnych danych dotyczących zależności od substancji działań teratogennych. Embriotoksyczne działanie obserwowano u szczurów tylko po dawce powyżej 60 mg/kg mc. (współczynnik resorpcji powyżej normy).

Nie ma danych dotyczących teratogennych i embriotoksycznych działań chlorowodoru werapamilu u ludzi.

#### *Mutagenność*

Przeprowadzono następujące badania na mutagenność chlorowodoru werapamilu:

- test Amesa
- test aberracji chromosomowej na ludzkich limfocytach *in vitro*.
- test indukcji siostrzanych chromatyd:
  - na ludzkich limfocytach *in vitro*,
  - na komórkach szpiku kostnego chomika chińskiego.
- test transformacji komórkowej na embrionalnych komórkach chomika syryjskiego.

W żadnym z wymienionych badań nie stwierdzono mutagennego działania chlorowodoru werapamilu.

#### *Kancerogenność*

W badaniach kancerogenności lek podawano szczurom przez okres ponad 24 miesięcy w dawce 10-120 mg/kg masy ciała, nie stwierdzono działania kancerogennego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń: żelatyna, celuloza krystaliczna, laktoza jednowodna, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, talk, skrobia ziemniaczana.

Otoczka: hypromeloza, makrogol 6000, tytanu dwutlenek, talk, lak z żółcią pomarańczową E 110.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas stosowania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Al/PCV. 1 blister zawiera 20 tabletek. Opakowanie zewnętrzne zawiera 20 lub 60 tabletek (odpowiednio 1 lub 3 blistry).

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

## **8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie Nr-R/0452

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

18.05.1990 / 22.03.1999 / 22.04.2004 / 28.04.2005

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008-08-11