

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STAVERAN 40, 40 mg, tabletki powlekane
STAVERAN 80, 80 mg, tabletki powlekane
STAVERAN 120, 120 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Staveran 40:

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg werapamilu chlorowodorku (*Verapamili hydrochloridum*).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna, lak z żółcienią pomarańczową (E110).

Każda tabletki powlekana 40 mg zawiera 22,50 mg laktozy jednowodnej i 0,10 mg laku z żółcienią pomarańczową.

Staveran 80:

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg werapamilu chlorowodorku (*Verapamili hydrochloridum*).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna, żółcień pomarańczowa (E110).

Każda tabletki powlekana 80 mg zawiera 45,00 mg laktozy jednowodnej i 0,10 mg żółcieni pomarańczowej.

Staveran 120:

Każda tabletki powlekana zawiera: 120 mg werapamilu chlorowodorku (*Verapamili hydrochloridum*).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda tabletki powlekana 120 mg zawiera 19,99 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Staveran 40: tabletki okrągłe, pomarańczowe, obustronnie wypukłe.

Staveran 80: tabletki okrągłe, pomarańczowe, obustronnie wypukłe, z linią podziału po jednej stronie.

Staveran 120: tabletki okrągłe, żółte, obustronnie wypukłe, z linią podziału po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Staveran jest wskazany do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży:

- w leczeniu nadciśnienia tętniczego,
- w profilaktyce i leczeniu choroby wieńcowej, w tym:
 - przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej,
 - niestabilnej dławicy piersiowej,
 - dławicy Prinzmetala,
 - dławicy po zawale mięśnia sercowego bez niewydolności serca, gdy nie jest wskazane stosowanie leków β -adrenolitycznych,
- w leczeniu zaburzeń rytmu serca, takich jak:

- napadowy częstoskurcz nadkomorowy, migotanie lub trzepotanie przedsionków z szybkim przewodzeniem przedsionkowo-komorowym (z wyjątkiem zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a [WPW] lub zespołu Lowna-Ganonga-Levine'a [LGL]).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę werapamilu chlorowodorku należy dostosować indywidualnie w zależności od nasilenia choroby. Długoletnie doświadczenia kliniczne potwierdzają, że we wszystkich wskazaniach dobową dawkę wynosi zazwyczaj od 240 mg do 360 mg. Podczas długookresowego stosowania dawka dobową nie powinna przekraczać 480 mg, natomiast w leczeniu krótkookresowym można stosować większą dawkę. Czas stosowania produktu leczniczego jest nieograniczony. Po długim stosowaniu nie wolno gwałtownie odstawiać werapamilu chlorowodorku. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Staveran 40 należy stosować u pacjentów, którzy mogą wykazać zadowalającą reakcję na małe dawki (np. pacjenci z niewydolnością wątroby lub w podeszłym wieku). U pacjentów wymagających większych dawek (np. 240 mg do 480 mg werapamilu chlorowodorku na dobę) należy stosować produkt leczniczy Staveran 80 lub Staveran 120.

Dorośli i młodzież o masie ciała ponad 50 kg

Nadciśnienie: 120 mg do 480 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych.

Choroba wieńcowa, napadowy częstoskurcz nadkomorowy, migotanie przedsionków i trzepotanie przedsionków: 120 mg do 480 mg na dobę w trzech lub czterech dawkach podzielonych.

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież (wyłącznie w zaburzeniach rytmu serca)

Wiek do 6 lat: 80 mg do 120 mg werapamilu chlorowodorku na dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.

Wiek od 6 do 14 lat: 80 mg do 360 mg werapamilu chlorowodorku na dobę w dwóch, trzech lub czterech dawkach podzielonych.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby, metabolizm produktu jest w różnym stopniu zaburzony w zależności od stopnia niewydolności wątroby, co sprawia, że werapamilu chlorowodorek działa silniej i dłużej. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas określania dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby i w początkowym okresie leczenia podawać małe dawki (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 4.4. Podczas stosowania werapamilu chlorowodorku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność i dokładnie monitorować stan pacjenta.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować w trakcie lub bezpośrednio po posiłku, z niewielką ilością płynu. Nie należy spożywać soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na werapamilu chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wstrząs kardiogeny.

Blok przedsionkowo-komorowy II° lub III° (z wyjątkiem pacjentów ze sprawnym stymulatorem serca).

Zespół chorego węzła zatokowego (z wyjątkiem pacjentów ze sprawnym stymulatorem serca). Niewydolność serca ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej poniżej 35% oraz (lub) ciśnieniem zaklinowania w tętnicy płucnej powyżej 20 mmHg (jeśli nie jest wtórne do częstoskurczu nadkomorowego ustępującego po leczeniu werapamilem).

Migotanie/trzepotanie przedsionków z obecnością dodatkowej drogi przewodzenia (np. zespół Wolffa-Parkinsona-White'a [WPW], zespół Lowna-Ganonga-Levine'a [LGL]). W przypadku podania werapamilu chlorowodoru u tych pacjentów istnieje ryzyko wystąpienia tachyarytmii komorowej, w tym migotania komór.

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

Jednoczesne stosowanie iwabradyny (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostry zawał mięśnia sercowego

Stosować z zachowaniem ostrożności w ostrym zawał mięśnia sercowego powikłanym rzadkoskurczem, znacznym niedociśnieniem tętniczym lub zaburzeniami czynności lewej komory.

Blok serca/blok przedsionkowo-komorowy I°/rzadkoskurcz/asystolia

Werapamilu chlorowodorek działa na węzeł przedsionkowo-komorowy oraz węzeł zatokowo-predsionkowy i wydłuża czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Należy stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ w przypadku wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego II° lub III° (przeciwwskazanie) lub jednowiązkowego, dwuwiązkowego lub trójwiązkowego bloku pęczka Hisa należy zaprzestać stosowania i, w razie potrzeby, wdrożyć odpowiednie leczenie.

Werapamilu chlorowodorek działa na węzeł przedsionkowo-komorowy i węzeł zatokowo-predsionkowy i w rzadkich przypadkach może powodować blok przedsionkowo-komorowy II° lub III°, rzadkoskurcz, a w skrajnych przypadkach - asystolię. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego, który występuje częściej u pacjentów w podeszłym wieku.

Asystolia u pacjentów, u których nie występuje zespół chorego węzła zatokowego, jest zazwyczaj krótkotrwała (kilka sekund lub krócej) z samoistnym powrotem rytmu węzłowego lub prawidłowego rytmu zatokowego. Jeśli nie nastąpi to natychmiast, należy bezzwłocznie zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Leki przeciwarytmiczne, leki β -adrenolityczne

Wzajemne nasilenie działania na układ krążenia (blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia, wyraźniejsze zwolnienie czynności serca, wywołanie niewydolności serca i nasilenie niedociśnienia tętniczego). U pacjenta otrzymującego jednocześnie tymolol w kroplach do oczu i werapamilu chlorowodorek doustnie zaobserwowano bezobjawowy rzadkoskurcz (36 skurczów na minutę) z wędrowaniem rozrusznika.

Digoksyna

W przypadku jednoczesnego podawania werapamilu z digoksyną, należy zmniejszyć dawkę digoksyny (patrz punkt 4.5).

Niewydolność serca

Niewydolność serca u pacjentów z frakcją wyrzutową powyżej 35% należy wyrównać przed rozpoczęciem stosowania werapamilu i następnie przez cały czas stosować odpowiednie leczenie.

Niedociśnienie tętnicze

Werapamilu chlorowodorek podawany drogą dożylną często powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego poniżej wartości wyjściowych. Zazwyczaj takie zmniejszenie jest krótkotrwałe i bezobjawowe, choć może powodować zawroty głowy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania werapamilu chlorowodoru u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym I°, bradykardią (poniżej 50 uderzeń/min) i tachykardią komorową (QRS $\geq 0,12$ s) oraz niedociśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe poniżej 90 mmHg).

Inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (statyny) - patrz punkt 4.5.

Zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego

Werapamilu chlorowodorek należy stosować z zachowaniem ostrożności w obecności chorób powodujących zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego [miastenia (*myasthenia gravis*), zespół Lamberta i Eatona, późne stadia dystrofii mięśniowej Duchenne'a].

Inne

Specjalne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Chociaż w dobrej jakości badaniach porównawczych wykazano, że zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na farmakokinetykę werapamilu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, to kilka opisów przypadków sugeruje, że stosując werapamil u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność i dokładnie kontrolować stan pacjenta.

Werapamilu nie można usunąć z ustroju drogą hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Zachować ostrożność stosując u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (również patrz zaburzenia czynności wątroby w punkcie 4.2).

Informacje o substancjach pomocniczych

Produkty lecznicze Staveran 40, Staveran 80, Staveran 120 zawierają laktozę jednowodną. Produkty nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Staveran 40 zawiera lak z żółcieniem pomarańczową (E110), produkt Staveran 80 zawiera żółcień pomarańczową (E110), produkt Staveran 120 zawiera żółcień chinolinową (E104). Te substancje pomocnicze mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania metabolizmu *in vitro* wskazują, że werapamilu chlorowodorek jest metabolizowany przez izoenzymy CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18 cytochromu P450. Wykazano, że werapamil jest inhibitorem CYP3A4 i glikoproteiny P (Pgp). Informowano o istotnych klinicznie interakcjach z lekami hamującymi CYP3A4, które powodowały zwiększenie stężenia werapamilu chlorowodoru w osoczu oraz lekami pobudzającymi CYP3A4, które powodowały zmniejszenie stężenia werapamilu chlorowodoru w osoczu. Pacjenci powinni zatem pozostawać pod kontrolą pod kątem interakcji.

W tabeli poniżej przedstawiono listę możliwych interakcji wynikających z właściwości farmakokinetycznych.

Potencjalne interakcje związane z układem enzymatycznym cytochromu P-450		
Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Potencjalne działanie na werapamil lub jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Komentarz
Leki α-adrenolityczne		
Prazosyna	Zwiększenie C_{max} prazosyny (~40%) bez wpływu na okres półtrwania	Addycyjne działanie hipotensyjne.
Terazosyna	Zwiększenie AUC terazosyny (~24%) i C_{max} (~25%)	

Leki przeciwartymiczne		
Flekainid	Niewielki wpływ na klirens osoczowy flekainidu (<~10%), brak wpływu na klirens osoczowy werapamilu	Patrz punkt 4.4.
Chinidyna	Zmniejszenie klirensu chinidyny po podaniu doustnym (~35%)	Niedociśnienie. U pacjentów z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu wystąpić może obrzęk płuc.
Leki rozszerzające oskrzela		
Teofilina	Zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym i klirensu układowego (~20%)	U palaczy zmniejszenie klirensu było mniejsze i wynosiło ~11%.
Leki przeciwdrgawkowe/przeciwpadaczkowe		
Karbamazepina	Zwiększenie AUC karbamazepiny (~46%) u pacjentów z oporną na leczenie padaczką częściową	Zwiększenie stężenia karbamazepiny. Może to powodować działania niepożądane karbamazepiny, takie jak podwójne widzenie, ból głowy, ataksja lub zawroty głowy.
Fenytoina	Zmniejszenie stężenia w osoczu werapamilu	
Leki przeciwdepresyjne		
Imipramina	Zwiększenie AUC imipraminy (~15%)	Brak wpływu na stężenie czynnego metabolitu - dezypraminy.
Leki przeciwcukrzycowe		
Glibenklamid	Zwiększenie C_{max} glibenklamidu (~28%), AUC (~26%)	
Leki przeciw dnian moczaniowej		
Kolchicyna	Zwiększenie AUC kolchicyny (~2,0-krotny) i C_{max} (~1,3- krotnie)	Zmniejszenie dawki kolchicyny (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kolchicyny).
Leki stosowane w zakażeniach		
Klarytromycyna	Możliwe zwiększenie stężenia werapamilu	
Erytromycyna	Możliwe zwiększenie stężenia werapamilu	
Ryfampicyna	Zmniejszenie AUC werapamilu (~97%), C_{max} (~94%), biodostępności po podaniu doustnym (~92%)	Działanie obniżające ciśnienie krwi może być słabsze.
	Brak zmian parametrów farmakokinetycznych po podaniu dożylnym werapamilu	
Telitromycyna	Możliwe zwiększenie stężenia werapamilu	
Leki przeciwnowotworowe		
Doksorubicyna	Zwiększenie AUC doksorubicyny (104%) i C_{max} (61%) po podaniu doustnym werapamilu	U pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuc.
	Brak zmian parametrów farmakokinetycznych doksorubicyny po podaniu dożylnym werapamilu	U pacjentów z zaawansowanym nowotworem.

Barbiturany		
Fenobarbital	Zwiększenie klirensu werapamilu po podaniu doustnym (~ 5-krotnie)	
Benzodiazepiny i inne leki przeciwlękowe		
Buspiron	Zwiększenie AUC buspironu i C_{max} (~3,4-krotnie)	
Midazolam	Zwiększenie AUC midazolamu (~3-krotnie) i C_{max} (~2-krotnie)	
Leki β-adrenolityczne		
Metoprolol	Zwiększenie AUC metoprololu (~32,5%) i C_{max} (~41%) u pacjentów z dławicą	Patrz punkt 4.4.
Propranolol	Zwiększenie AUC propranololu (~65%) i C_{max} (~94%) u pacjentów z dławicą	
Glikozydy nasercowe		
Digitoksyna	Zmniejszenie całkowitego klirensu digitoksyny (~27%) i klirensu nerkowego (~29%)	
Digoksyna	Zdrowe osoby: Zwiększenie C_{max} digoksyny (~44%) Zwiększenie C_{12h} digoksyny (~53%) Zwiększenie C_{SS} o (~44%) i zwiększenie AUC (~50%)	Zmniejszenie dawki digoksyny. Patrz także punkt 4.4.
Antagoniści receptora H_2		
Cymetydyna	Zwiększenie AUC R-werapamilu (~25%) i S-werapamilu (~40%) z jednoczesnym zmniejszeniem klirensu R- i S-werapamilu.	Cymetydyna zmniejsza klirens werapamilu po podaniu dożylnym.
Leki immunomodulujące/immunosupresyjne		
Cyklosporyna	Zwiększenie AUC, C_{SS} i C_{max} cyklosporyny o ~45%	
Ewerolimus	Ewerolimus: zwiększenie AUC (~3,5-krotnie) i zwiększenie C_{max} (~2,3-krotnie) Werapamil: zwiększenie C_{trough} (~2,3-krotnie)	Oznaczanie i dostosowywanie dawki ewerolimusu może być konieczne. Oznaczanie i dostosowywanie dawki syrolimusu może być konieczne.
Syrolimus	Syrolimus zwiększenie AUC (~2,2-krotnie); S-werapamil: zwiększenie AUC (~1,5-krotnie)	
Takrolimus	Możliwe zwiększenie stężenia takrolimusu	
Leki zmniejszające stężenie lipidów (inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A)		
Atorwastatyna	Możliwe zwiększenie stężenia atorwastatyny Zwiększenie AUC werapamilu o ~43%	Dodatkowe informacje poniżej.
Lowastatyna	Możliwe zwiększenie stężenia lowastatyny Zwiększenie AUC werapamilu (~63%) i C_{max} (~32%)	
Symwastatyna	Zwiększenie AUC symwastatyny (~2,6-krotnie) i C_{max} (~4,6-krotnie)	
Antagoniści receptora serotoninowego		
Almotryptan	Zwiększenie AUC almotryptanu (~20%), zwiększenie C_{max} (~24%)	
Leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem		
Sulfinyprazon	Zwiększenie klirensu werapamilu po podaniu doustnym (~3-krotnie) Zmniejszenie biodostępności (~60%) Brak zmian parametrów farmakokinetycznych po podaniu dożylnym werapamilu	Działanie obniżające ciśnienie krwi może być mniejsze.

Inne Sok grejpfrutowy	Zwiększenie AUC R-werapamilu (~49%) i S-werapamilu (~37%), zwiększenie C _{max} R-werapamilu (~75%) i S-werapamilu (~51%)	Okres półtrwania i klirens nerkowy bez zmian. Nie należy stosować soku grejpfrutowego z werapamilem.
Dziurawiec zwyczajny	Zmniejszenie AUC R-werapamilu (~78%) i S-werapamilu (~80%) z jednoczesnym zmniejszeniem C _{max}	

Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz dodatkowe informacje dotyczące interakcji

Leki przeciwwirusowe przeciw ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (HIV)

Ze względu na możliwe działanie hamujące metabolizm wywierane przez niektóre leki przeciwwirusowe przeciw HIV, takie jak rytonawir, może się zwiększyć stężenie werapamilu w osoczu. Należy zachować ostrożność lub zmniejszyć dawkę werapamilu.

Lit

Informowano o zwiększonej wrażliwości na działanie litu (neurotoksyczność) podczas jednoczesnego leczenia werapamilu chlorowodorkiem i litem bez zmian lub ze zwiększeniem stężenia litu w surowicy. Dodanie werapamilu chlorowodorku powodowało jednak również zmniejszenie stężenia litu w surowicy u pacjentów przewlekłe otrzymujących drogą doustną stałe dawki litu. Należy dokładnie kontrolować stan pacjentów otrzymujących obydwa leki.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Dane kliniczne i uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują, że werapamilu chlorowodorek może nasilać działanie leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (leki kuraropodobne i depolaryzujące). Konieczne może być zmniejszenie dawki werapamilu chlorowodorku i (lub) dawki leku blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, gdy leki te są stosowane jednocześnie.

Kwas acetylosalicylowy

Zwiększona skłonność do krwawień.

Alkohol etylowy

Zwiększenie stężenia etanolu w osoczu.

Inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (statyny)

Leczenie inhibitorami reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (np. symwastatyną, atorwastatyną lub lowastatyną) u pacjentów stosujących werapamil należy rozpocząć od podawania najmniejszej możliwej dawki, którą następnie dostosowuje się przez stopniowe zwiększanie. Jeśli stosowanie werapamilu rozpoczyna się u pacjentów już przyjmujących inhibitor reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (np. symwastatynę, atorwastatynę lub lowastatynę), należy rozważyć zmniejszenie dawki statyny, a następnie powtórnie ją dostosować uwzględniając stężenie cholesterolu w surowicy.

Fluwastatyna, prawastatyna i rozuwastatyna nie są metabolizowane przez CYP3A4 i prawdopodobieństwo interakcji z werapamilem jest mniejsze.

Leki hipotensyjne, moczopędne i rozszerzające naczynia krwionośne

Nasilenie działania hipotensyjnego.

Iwabradyna

Jednoczesne stosowanie iwabradyny jest przeciwwskazane ze względu na dodatkowy, zmniejszający częstość akcji serca wpływ werapamilu na iwabradynę (patrz punkt 4.3).

Dabigatran

Podczas podawania eteksylanu dabigatranu (150 mg), substratu P-glikoproteiny (P-gp), jednocześnie z doustnym podawaniem werapamilu, C_{max} i AUC dabigatranu zwiększyły się, ale nasilenie tej zmiany było różne, w zależności od czasu podania i postaci farmaceutycznej werapamilu.

Po podaniu 120 mg werapamilu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu godzinę przed podaniem pojedynczej dawki eteksylanu dabigatranu obserwowano zwiększenie C_{max} dabigatranu o około 180% i AUC o około 150%.

Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji podczas podawania werapamilu 2 godziny po podaniu eteksylanu dabigatranu (zwiększenie C_{max} o około 10% i AUC o około 20%).

Podczas jednoczesnego podawania werapamilu i eteksylanu dabigatranu zalecany jest ścisły nadzór kliniczny, w szczególności jeśli wystąpi krwawienie, zwłaszcza u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Metformina

Jednoczesne podawanie werapamilu i metforminy może zmniejszyć skuteczność metforminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Działanie teratogenne

Brak jest danych z odpowiednich i prawidłowo kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego działania związanego z toksycznym wpływem na rozród. Badania wpływu na rozród przeprowadzone na zwierzętach nie zawsze pozwalają na przewidzenie reakcji u ludzi i dlatego ten produkt należy stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 5.3).

Werapamil przenika przez barierę łożyska. Substancję tę wykrywano w krwi pępowinowej.

Karmienie piersią

Werapamilu chlorowodorek oraz jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ograniczone dane uzyskane od pacjentek przyjmujących doustnie werapamil i karmiących piersią oraz od ich dzieci wskazują, że względna dawka jaką otrzymuje dziecko matki przyjmującej werapamil i karmiącej piersią wynosi 0,1-1% dawki doustnej przyjętej przez matkę.

Nie można wykluczyć ryzyka u noworodków i niemowląt. Jednak, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, werapamil można stosować w okresie laktacji jedynie wtedy, gdy jest to istotne dla zdrowia matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na działanie przeciwnadciśnieniowe, w zależności od indywidualnej reakcji na leczenie, werapamilu chlorowodorek może wpływać na zdolność reagowania w takim stopniu, że zaburza zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub pracy w stwarzających zagrożenie warunkach. Występuje to zwłaszcza w początkowym okresie leczenia, w okresie zwiększania dawki, podczas zmiany leku i w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu. Werapamil może zwiększać stężenie alkoholu we krwi i opóźnić jego wydalanie. Z tego powodu działanie alkoholu może być nasilone.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu werapamilu w badaniach klinicznych, po wprowadzeniu do obrotu lub w badaniach IV fazy wymieniono poniżej wg klasyfikacji układów i narządów według częstości występowania: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, zaparcia i bóle brzucha, jak również rzadkoskurcz, częstoskurcz,

kołatanie serca, niedociśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, obrzęki obwodowe i uczucie zmęczenia.

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu werapamilu do obrotu oraz w badaniach klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznane
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia psychiczne			Senność	
Zaburzenia układu nerwowego	Ośrodkowe zawroty głowy Ból głowy		Parestezja Drżenie mięśni	Zaburzenia pozapiramidowe Porażenie (niedowład czterokończynowy) ¹ Napady drgawkowe
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Hiperkaliemia
Zaburzenia oka				Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika			Szum uszny	Obwodowe zawroty głowy
Zaburzenia serca	Rzadkoskurcz	Kołatanie serca Częstoskurcz		Blok przedsionkowo-komorowy (I°, II°, III°) Niewydolność serca Zatrzymanie akcji węzła zatokowego Rzadkoskurcz zatokowy Asystolia
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca Niedociśnienie tętnicze			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Skurcz oskrzeli Duszność Obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie Nudności	Ból brzucha Biegunka	Wymioty Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Dyskomfort w jamie brzusznej Przerost dziąseł Niedrożność jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Nadmierne pocenie się	Obrzęk naczynioruchowy Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Łysienie

				Swędzenie Świąd Plamica Wysypka plamkowo- grudkowa Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej				Bóle stawów Osłabienie siły mięśni Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Niewydolność nerek Częste oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi				Zaburzenia erekcji Mlekokot Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe	Uczucie zmęczenia		
Badania diagnostyczne				Zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Wystąpienie cech uszkodzenia komórek wątrobowych

¹ Po wprowadzeniu do obrotu informowano o jednym przypadku porażenia (niedowład czterokończynowy) po jednoczesnym zastosowaniu werapamilu i kolchicyny. Mógł on być spowodowany przez kolchicynę, która przeniknęła barierę krew-mózg w wyniku zahamowania przez werapamil CYP3A i Pgp (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Niedociśnienie tętnicze, rzadkoskurcz, zwolnienie szybkości przewodzenia, aż do bloku przedsionkowo-komorowego wysokiego stopnia i zatrzymania akcji węzła zatokowego,

hiperglikemia, osłupienie (stupor), kwasica metaboliczna, zespół ostrej niewydolności oddechowej. W wyniku przedawkowania dochodziło do zgonów.

Leczenie

W przedawkowaniu werapamilu chlorowodoru należy zastosować przede wszystkim leczenie podtrzymujące, określane indywidualnie. W leczeniu celowego przedawkowania przyjętego doustnie werapamilu chlorowodoru skutecznie zastosowano stymulację β -adrenergiczną oraz (lub) parenteralnie wapń (wapnia chlorek). W razie wystąpienia istotnej klinicznej reakcji w postaci niedociśnienia tętniczego lub bloku przedsionkowo-komorowego wyższego stopnia należy zastosować odpowiednio leki wazopresyjne lub elektrostymulację serca. W przypadku asystolii należy zastosować standardowe postępowanie, w tym stymulację β -adrenergiczną (np. izoprenaliny chlorowodorek), inne leki wazopresyjne lub resuscytację krążeniowo-oddechową. Jeśli dojdzie do przedawkowania werapamilu chlorowodoru w postaci o przedłużonym uwalnianiu, z powodu wolniejszego wchłaniania leku należy hospitalizować i obserwować pacjenta przez okres do 48 godzin. Werapamilu chlorowodoru nie można usunąć z organizmu drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagoniści wapnia o bezpośrednim działaniu nasicowym, kod ATC: C08DA01

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Werapamil hamuje przechodzenie jonów wapnia (i być może jonów sodu) przez wolne kanały do wnętrza zdolnych do rozprowadzania impulsów elektrycznych i kurczliwych komórek mięśnia sercowego oraz komórek mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych. Jak się wydaje, przeciwarrytmiczne działanie werapamilu wynika z jego działania na wolny kanał w komórkach układu przewodzącego serca.

Generowanie sygnałów elektrycznych przez węzły: zatokowo-predsionkowy i przedsionkowo-komorowy zależy, w istotnym stopniu, od napływu wapnia przez wolny kanał. Hamując ten napływ, werapamil zwalnia przewodzenie przedsionkowo-komorowe i wydłuża czas trwania efektywnego okresu refrakcji w węzle przedsionkowo-komorowym w sposób powiązany z częstością pracy serca. Powoduje to zmniejszenie częstości pracy (skurczów) komór u pacjentów z trzepotaniem przedsionków i (lub) migotaniem przedsionków. Przerywając pobudzenie nawrotne w węzle przedsionkowo-komorowym, werapamil może przywrócić prawidłowy rytm zatokowy u pacjentów z napadowymi częstoskurczami nadkomorowymi (ang. *paroxysmal supraventricular tachycardias*, PSVT). Werapamil nie wywiera działania na przewodzenie dodatkowymi drogami.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Werapamil nie zmienia prawidłowego czasu trwania potencjału czynnościowego przedsionków lub przewodzenia wewnątrzkomorowego, ale zmniejsza amplitudę oraz prędkość przenoszenia się depolaryzacji i przewodzenia we włóknach przedsionków, na które oddziałuje.

W izolowanym sercu królika, stężenia werapamilu, które w znacznym stopniu oddziaływały na włókna węzła zatokowo-predsionkowego lub włókna w górnym i środkowym regionie węzła przedsionkowo-komorowego, działały w bardzo niewielkim stopniu na włókna w niższym regionie węzła przedsionkowo-komorowego (region NH) i nie wywierały żadnego działania na czas trwania potencjału czynnościowego przedsionków lub włókna pęczka Hisa.

Werapamil nie wywołuje skurczu tętnic obwodowych ani nie zmienia całkowitego stężenia wapnia w surowicy.

Werapamil zmniejsza obciążenie następcze i kurczliwość mięśnia sercowego. U większości pacjentów, w tym chorych z organiczną chorobą serca, ujemne działanie inotropowe werapamilu jest

równoważone zmniejszeniem obciążenia następczego, a wskaźnik sercowy zazwyczaj nie ulega zmniejszeniu, ale u pacjentów z umiarkowanie ciężkim do ciężkiego zaburzeniem czynności serca (ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej powyżej 20 mmHg, frakcja wyrzutowa poniżej 30%), można zaobserwować ostre pogorszenie niewydolności serca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Werapamilu chlorowoderek jest mieszaniną racemiczną składającą się w równych częściach z enancjomeru R i enancjomeru S. Werapamil jest w znacznym stopniu metabolizowany. Norwerapamil jest jednym z 12 metabolitów stwierdzonych w moczu, ma 10 do 20% działania farmakologicznego werapamilu i stanowi 6% ilości wydalanego produktu leczniczego. W stanie stacjonarnym stężenia norwerapamilu i werapamilu są podobne. Stan stacjonarny po wielokrotnym podaniu dawki raz na dobę osiągnąć jest po trzech-czterech dniach.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym więcej niż 90% werapamilu szybko wchłania się z jelita cienkiego. Średnia układowa biodostępność niezmienionego związku po podaniu pojedynczej dawki werapamilu o niemodyfikowanym uwalnianiu wynosi 22%, a werapamilu o przedłużonym uwalnianiu - około 33%, w wyniku znacznego stopnia efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Biodostępność jest około 2 razy większa podczas podawania dawek wielokrotnych.

Maksymalne stężenie w osoczu obserwuje się po 1-2 godzinach po podaniu dawki produktu leczniczego o niemodyfikowanym uwalnianiu oraz po 4-5 godzinach po podaniu produktu o przedłużonym uwalnianiu. Maksymalne stężenie norwerapamilu w osoczu obserwuje się po 1 godzinie i po 5 godzinach po podaniu odpowiednio produktu o niemodyfikowanym uwalnianiu i produktu o przedłużonym uwalnianiu. Pokarm nie ma wpływu na biodostępność werapamilu.

Dystrybucja

Werapamil ulega szerokiej dystrybucji w tkankach organizmu, a objętość dystrybucji wynosi od 1,8 do 6,8 l/kg mc. u zdrowych osób. Werapamil wiąże się z białkami osocza w około 90%.

Metabolizm

Werapamil jest w znacznym stopniu metabolizowany. Badania metaboliczne *in vitro* wykazują, że werapamil jest metabolizowany przy udziale izoenzymów cytochromu P450: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18. U zdrowych ludzi, podany doustnie werapamilu chlorowoderek jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Zidentyfikowano dwanaście metabolitów, większość w zaledwie śladowych ilościach. Główne metabolity zidentyfikowano w rozmaitych N- i O-dealkilowanych produktach werapamilu. Spośród tych metabolitów tylko norwerapamil ma znaczące działanie farmakologiczne (około 20% działania leku macierzystego), co stwierdzono w badaniach u psów.

Eliminacja

Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi trzy do siedmiu godzin. Około 50% podanej dawki wydalane jest przez nerki w ciągu 24 godzin, a 70% - w ciągu pięciu dni. Z kałem wydalane jest do 16% podanej dawki. Około 3 do 4% produktu leczniczego wydalane przez nerki jest w postaci niezmienionej. Całkowity klirens werapamilu ma nieomal tę samą wartość co objętość krwi przepływającej przez wątrobę, w przybliżeniu jeden l/h/kg mc. (zakres: 0,7-1,3 l/h/kg mc.).

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież. Dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u dzieci i młodzieży są ograniczone. Wydaje się, że stężenia w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym u dzieci i młodzieży są nieco niższe w porównaniu do obserwowanych u dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku. Starzenie się organizmu może wpływać na farmakokinetykę werapamilu podawanego pacjentom z nadciśnieniem. Okres półtrwania w fazie eliminacji może być wydłużony u pacjentów w podeszłym wieku. Stwierdzono, że działanie hipotensyjne werapamilu nie jest zależne od wieku pacjenta.

Niewydolność nerek. Zaburzenie czynności nerek nie ma wpływu na farmakokinetykę werapamilu, jak to wykazano w badaniach porównawczych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i osób z prawidłową czynnością nerek. Werapamilu i norwerapamilu nie można w istotnym stopniu usunąć drogą hemodializy.

Niewydolność wątroby. Okres półtrwania werapamilu jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na mniejszy klirens po podaniu doustnym i większą objętość dystrybucji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła

W licznych badaniach na zwierzętach, którym podawano z pożywieniem werapamil w dawkach od 10 mg/kg mc. do 62,5 mg/kg mc. (szczury) i od 10 mg/kg mc. do 85 mg/kg mc. (psy rasy Beagle) wykazano dobrą tolerancję werapamilu. Jedynie w badaniu, w którym psom Beagle podawano werapamil w dawkach toksycznych (60 mg/kg mc. i większe) stwierdzono bradykardię, zwolnienie przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i obniżenie ciśnienia tętniczego. Obserwowano również przerost dziąseł, ustępujący po odstawieniu werapamilu.

Działanie teratogenne

Podawanie werapamilu samicom królików w dawce 5 mg/kg mc. i 15 mg/kg mc. oraz samicom szczurów w dawce 15 mg/kg mc. do 60 mg/kg mc. nie wykazało działania teratogenne. Embriotoksyczne działanie obserwowano jedynie po zastosowaniu dawek toksycznych, tzn. większych niż 60 mg/kg mc. (większy współczynnik resorpcji płodów w porównaniu z kontrolą). Badania wpływu na rozród wykonano u królików i szczurów, którym podawano doustnie dawki werapamilu odpowiednio do 1,5 razy (15 mg/kg mc. na dobę) i 6 razy (60 mg/kg mc. na dobę) większe od stosowanej doustnie dawki dobowej u ludzi. Badania te nie ujawniły dowodów na działanie teratogenne. U szczurów jednak ta wielokrotność dawki stosowanej u ludzi była letalna dla zarodka oraz opóźniała wzrost i rozwój płodu, prawdopodobnie z powodu działania niepożądanego u matek, wyrażającego się zmniejszeniem przyrostu ich masy ciała. Wykazano również, że taka dawka doustna powoduje niedociśnienie tętnicze u szczurów. Nie ma jednak odpowiednich i prawidłowo kontrolowanych badań u kobiet w ciąży.

Działanie genotoksyczne

Genotoksyczność werapamilu badano stosując następujące testy:

- test Ames,
- test aberracji chromosomalnej na ludzkich limfocytach *in vitro*,
- test indukcji siostrzanych chromatyd (z użyciem ludzkich limfocytów *in vitro*, na komórkach szpiku kostnego chińskiego chomika),
- test transformacji komórkowej na embrionalnych komórkach chomika syryjskiego.

W żadnym z tych testów nie stwierdzono genotoksycznego działania werapamilu.

Działanie rakotwórcze

Podawanie szczurom werapamilu w dawce od 10 mg/kg mc. do 120 mg/kg mc. przez 24 miesiące nie wykazało potencjalnego działania rakotwórczego werapamilu.

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 (E110) (tylko Staveran 40)
żółcień pomarańczowa (E110) (tylko Staveran 80)
żółcień chinolinowa (E104) (tylko Staveran 120).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC. Opakowanie zawiera 20 lub 60 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Staveran 40: Pozwolenie nr R/0452
Staveran 80: Pozwolenie nr R/0453
Staveran 120: Pozwolenie nr R/0454

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Staveran 40:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.05.1990 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.08.2013 r.

Staveran 80:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.04.1990 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.08.2013 r.

Staveran 120:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.07.1990 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.08.2013 r.

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