

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ISOPTINE L.P. 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de vérapamil..... 240,00 mg
Pour un comprimé pelliculé.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle.
- Traitement de l'angor stable.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension artérielle :

1 comprimé à 240 mg le matin ; si nécessaire, ajouter 1/2 comprimé le matin ou le soir.

Traitement de l'angor stable :

1 à 2 comprimés par jour (soit 240 à 480 mg/j).

Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, la posologie sera de 1/2 à 1 comprimé par jour.

Insuffisance rénale

Le vérapamil doit être utilisé avec précaution et sous surveillance étroite chez les patients ayant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Chez les patients insuffisants hépatiques, la métabolisation du médicament est plus ou moins retardée selon la sévérité de l'insuffisance hépatique, ce qui potentialise ou prolonge l'effet du chlorhydrate de vérapamil. Par conséquent, la posologie doit être adaptée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique et la posologie initiale sera diminuée (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être pris sans être sucés ou mâchés, avec une quantité suffisante de liquide, de préférence pendant ou juste après le repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de :

- hypersensibilité au chlorhydrate de vérapamil ou à un des excipients.
- blocs auriculo-ventriculaires du 2ème et du 3ème degré non appareillés.
- choc cardiogénique.
- insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite, inférieure à 35% et/ou une pression capillaire pulmonaire supérieure à 20 mmHg (excepté si elle est secondaire à une tachycardie

supraventriculaire nécessitant un traitement par le vérapamil).non contrôlée, infarctus du myocarde aigu avec complications (bradycardie, hypotension et/ou insuffisance ventriculaire gauche).

- hypotension artérielle (systolique inférieure à 90 mm Hg).
- dysfonctions sinusales.
- fibrillation/flutter auriculaire en présence d'une voie de conduction supplémentaire (par exemple associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White). Ces patients ont un risque de développer une tachyarythmie ventriculaire incluant une fibrillation ventriculaire en cas d'administration de chlorhydrate de vérapamil.
- enfant, en l'absence de travaux cliniques effectués sur cette catégorie de sujets.
- en association avec le dantrolène (perfusion), l'aliskiren, le millepertuis, le sertindole et l'ivabradine (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infarctus du myocarde aigu

Utiliser ce médicament avec précaution en cas d'infarctus du myocarde aigu avec complications (bradycardie, hypotension marquée ou insuffisance ventriculaire gauche).

Insuffisance cardiaque

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection supérieure à 35%, celle-ci doit être contrôlée avant de commencer le traitement par vérapamil et doit être traitée de manière adéquate tout au long du traitement. Dans le cas où un digitalique est prescrit, il est nécessaire :

- de surveiller étroitement la conduction auriculo-ventriculaire (effets additifs).
- de contrôler les concentrations de digoxine et d'adapter la posologie (car le vérapamil peut augmenter de façon importante les concentrations plasmatiques de digoxine).

Troubles de la conduction/Bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré/Bradycardie/Asystole

Le chlorhydrate de vérapamil déprime les nœuds auriculo-ventriculaires et sinusaux et prolonge le temps de conduction auriculo-ventriculaire. Utiliser ce médicament avec précaution car l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré (contre-indication) ou unifasciculaire, d'un bloc de branche bifasciculaire ou trifasciculaire nécessite l'arrêt des doses suivantes ou l'arrêt du chlorhydrate de vérapamil et l'instauration d'un traitement approprié, si nécessaire.

Le chlorhydrate de vérapamil déprime les nœuds auriculo-ventriculaires et sinusaux et peut rarement entraîner un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, une bradycardie, et, dans les cas extrêmes, une asystolie. Ces troubles sont plus susceptibles de survenir chez les patients présentant une maladie du sinus (maladie du sinus auriculoventriculaire), qui est plus fréquente chez les patients âgés.

Une asystolie chez les patients qui n'ont pas de maladie du sinus est généralement de courte durée (quelques secondes ou moins), avec un retour spontané à un rythme nodal auriculo-ventriculaire ou sinusal normal. Si cela ne se produit pas rapidement, un traitement approprié doit être instauré immédiatement (voir rubrique 4.8).

Insuffisance hépatique

Le vérapamil doit être utilisé avec précaution chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. La métabolisation est dans ce cas considérablement ralentie ; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée. La posologie doit être fortement diminuée, par exemple par un facteur 5.

Sujets âgés

Le volume de distribution et la clairance totale sont fortement diminués ; par ailleurs, la biodisponibilité du vérapamil est plus élevée chez ces sujets que chez l'adulte. Il faut donc réduire la posologie et ne l'augmenter que progressivement.

Atteinte hépatique

Des atteintes cytolytiques et cholestatiques d'origine immunoallergique, accompagnées ou non de symptômes cliniques à type de malaise, fièvre, ictère et/ou douleurs du quadrant supérieur droit de l'abdomen ont été rarement rapportées chez les patients recevant du vérapamil. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé de procéder à un dosage des enzymes hépatiques.

En cas d'élévation des enzymes hépatiques et à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement doit être interrompu de manière définitive.

Pathologies neuromusculaires

Le vérapamil doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie affectant la transmission neuromusculaire (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton) ou une dystrophie musculaire de Duchenne avancée.

Atteinte rénale

Le vérapamil doit être utilisé avec précaution et sous surveillance étroite chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. Le vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

La prise de ce médicament est déconseillée avec les bêta-bloquants, la colchicine, l'esmolol, le triazolam, l'amiodarone (avec le vérapamil injectable), l'ivabradine, la quinidine (voir rubrique 4.5).

Médicaments antiarythmiques / Bêta-bloquants

Potentialisation réciproque des effets cardio-vasculaires (bloc auriculo-ventriculaire de grade supérieur, diminution de la fréquence cardiaque de grade supérieur, apparition d'insuffisance cardiaque et potentialisation de l'hypotension). Une bradycardie asymptomatique (36 battements/minute) avec un stimulateur cardiaque instable a été observée chez un patient recevant de façon concomitante du timolol (un bêta-bloquant) en gouttes oculaires et le chlorhydrate de vérapamil par voie orale.

Digoxine

Réduire la posologie de digoxine en cas d'administration concomitante avec le vérapamil (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductases (« statines ») : voir rubrique 4.5.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments anti-arythmiques

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.

L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidines, sotalol...) est contre-indiquée.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Médicaments bradycardisants

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques...etc.

Des études in vitro sur le métabolisme ont montré que le chlorhydrate de vérapamil est métabolisé par les cytochromes P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C18. Il a été montré que le vérapamil est un inhibiteur des enzymes du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp). Des interactions cliniquement significatives ont été rapportées avec des inhibiteurs du CYP3A4, entraînant une augmentation des taux plasmatiques de chlorhydrate de vérapamil alors que les inducteurs du CYP3A4 ont entraîné une diminution des taux plasmatiques de chlorhydrate de vérapamil. Par conséquent, les patients doivent être surveillés en ce qui concerne les interactions médicamenteuses.

Associations contre-indiquées

+ Dantrolène (perfusion) (par mesure de prudence)

Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV.

L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

+ Aliskiren

Augmentation des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration du risque de ses effets indésirables.

+ Millepertuis

Réduction importante des concentrations de vérapamil, avec risque de perte de son effet thérapeutique.

+ Sertindole

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Ivabradine

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et de ses effets indésirables, notamment cardiaques (inhibition de son métabolisme hépatique par le vérapamil), qui s'ajoutent aux effets bradycardisants de ces molécules.

Associations déconseillées

+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)

• dans l'indication traitement de l'insuffisance cardiaque (concerne le bisoprolol, le carvedilol, le métoprolol et nébivolol) : effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire.

• dans les autres indications : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), trouble de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

+ Esmolol, en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque.

+ Colchicine

Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil.

+ Triazolam

Augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.

+ Amiodarone

Avec le vérapamil injectable, risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et ECG continu.

+ Quinidine

Risque de majoration importante des effets hémodynamiques du vérapamil, avec hypotension et bradycardie sévères.

+ Fingolimod

Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Surveillance clinique et ECG continu pendant 24 heures suivant la première dose.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Baclofène

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Carbamazépine (voir aussi anticonvulsivants inducteurs enzymatiques)

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage (inhibition de son métabolisme hépatique).

Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Atorvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

+ Simvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/j de simvastatine ou utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

+ Buspirone

Augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone (diminution de son métabolisme hépatique) avec augmentation de ses effets indésirables.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire.

+ Ciclosporine

Augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine (diminution de son métabolisme hépatique) et majoration du risque de gingivopathies.

Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.

+ Evérolimus

Augmentation des concentrations sanguines de l'évérolimus par diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.

+ Sirolimus

Augmentation des concentrations sanguines du sirolimus (diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil). Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.

+ Tacrolimus

Augmentation des concentrations sanguines du tacrolimus (diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil). Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.

+ Esmolol, si la fonction ventriculaire gauche est normale

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque.

Surveillance clinique et ECG.

+ Médicaments donnant des torsades de pointes : amiodarone, amisulpride, arsénieux, bépridil, chlorpromazine, cisapride, cyamémazine, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasétron IV, dropéridol, érythromycine IV, fluphenazine, halofantrine, halopéridol, hydroquinidine, ibutilide, lévomépromazine, luméfántrine, méquitazine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, quinidine, sertindole, sotalol, spiramycine IV, sulpiride, sultopride, tiapride, toremifene, vincamine IV, zuclopenthixol) (pour amiodarone, quinidine et sotalol voir aussi associations déconseillées)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Midazolam

Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation).

Surveillance clinique et réduction de la posologie du midazolam pendant le traitement par le vérapamil.

+ Digoxine

Bradycardie excessive et bloc auriculo-ventriculaire, par majoration des effets de la digoxine sur l'automatisme et la conduction et par diminution de l'élimination rénale et extrarénale de la digoxine.

Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle de la digoxinémie ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par le vérapamil et après son arrêt.

Amiodarone

Avec le vérapamil, par voie orale, risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG.

+ Dabigatran

Lors de l'administration concomitante de vérapamil par voie orale et de dabigatranétilate (150 mg), un substrat de la P-gp, la C_{max} et l'ASC du dabigatran ont augmentée, mais l'importance de ce changement diffère en fonction du délai entre les administrations ainsi que de la forme pharmaceutique du vérapamil. La co-administration de vérapamil 240 mg à libération prolongée en même temps que le dabigatranétilate a entraîné une augmentation de l'exposition (augmentation de la C_{max} d'environ 90 % et de l'ASC d'environ 70 %)

Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le vérapamil est associé au dabigatranétilate et particulièrement en cas de saignement, notamment chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée.

+ Dronédarone

Risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez le sujet âgé. Par ailleurs, légère augmentation des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme par le vérapamil. Débuter le traitement par le vérapamil aux posologies minimales recommandées, et ajuster les doses en fonction de l'ECG.

+ Erythromycine

Bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'érythromycine. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'érythromycine, et après son arrêt.

+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4

Bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'inhibiteur. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'inhibiteur, et après son arrêt, le cas échéant.

+ Tamsulosine

Risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt, le cas échéant.

Associations à prendre en compte

+ Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine)

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Antihypertenseurs alpha-bloquants (prazosine, trimazosine, urapidil)

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Amifostine

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antidépresseurs imipraminiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Neuroleptiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Clonidine, guanfacine

Troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets négatifs sur la conduction).

+ Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Jus de pamplemousse

Augmentation des concentrations plasmatiques de vérapamil, avec risque de survenue d'effets indésirables.

+ Doxorubicine

Risque de majoration de la toxicité de la doxorubicine par augmentation de ses concentrations plasmatiques.

+ Pilocarpine

Risque de bradycardie excessive (addition des effets).

+ Ticagrelor

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrelor par diminution de son métabolisme hépatique.

Autres interactions

+ Agents bloquants neuromusculaires

Les données cliniques et les études chez l'animal suggèrent que le chlorhydrate de vérapamil peut potentialiser l'activité des agents bloquants neuromusculaires (curare et dépolarisants). Il peut être

nécessaire de diminuer la dose de chlorhydrate de vérapamil et/ou la dose de l'agent bloquant neuromusculaire, lorsque les médicaments sont utilisés de façon concomitante.

+ Ethanol (alcool)

Augmentation des taux plasmatiques d'éthanol.

+ Almotriptan

Augmentation de la C_{max} (d'environ 24%) et de l'ASC (d'environ 20%) de l'almotriptan.

+ Cimétidine

Diminution de l'élimination du vérapamil par la cimétidine après administration de vérapamil par voie intraveineuse. Augmentation de l'ASC du vérapamil (d'environ 25% pour l'énantiomère-R et d'environ 40% pour l'énantiomère-S) par diminution de l'élimination des énantiomères R et S.

+ Clarithromycine, érythromycine et télithromycine

Possible augmentation des taux de vérapamil.

+ Flecaïne

Faible effet sur la clairance plasmatique de la flecaïne (effet inférieur à 10%) mais pas d'effet sur la clairance plasmatique du chlorhydrate de vérapamil.

+ Glyburide

Augmentation de la C_{max} (d'environ 28%) et de l'ASC (d'environ 26%) du glyburide.

+ Quinidine

Diminution de la clairance de la quinidine administrée par voie orale d'environ 35%. Risque d'hypotension. Un œdème pulmonaire peut survenir chez les patients avec une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

+ Propranolol

Augmentation de la C_{max} (d'environ 94%) et de l'ASC (d'environ 65%) du propranolol chez les patients avec un angor.

+ Sulfinpyrazone

L'effet hypotenseur peut être réduit en raison de l'augmentation (d'environ 3 fois) de l'élimination du vérapamil administré par voie orale et par diminution de la biodisponibilité d'environ 60%. Il n'y a pas de modification de la pharmacocinétique lors de l'administration du vérapamil par voie intraveineuse.

+ Théophylline

Diminution de l'élimination de la théophylline d'environ 20%. La diminution de l'élimination est moindre chez les fumeurs (environ 11%).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vérapamil lorsqu'il est administré pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le vérapamil pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, l'utilisation du vérapamil au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet fœtotoxique particulier à ce jour. En conséquence, l'utilisation du vérapamil ne doit être envisagée au cours du troisième trimestre de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement

Les concentrations de vérapamil dans le lait sont faibles : elles exposent l'enfant à une ingestion de moins d'un milligramme de vérapamil par jour.

Les quelques cas décrits après un traitement par voie orale n'ont pas rapporté d'effets indésirables chez l'enfant. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques dans le sang de l'enfant ne sont pratiquement pas détectables.

En conséquence, en cas d'indication spécifique du vérapamil chez la mère, l'allaitement est possible avec une surveillance clinique régulière de l'enfant.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison de son effet antihypertenseur et selon la réponse individuelle, le chlorhydrate de vérapamil peut avoir un effet sur les capacités à réagir au point de diminuer l'aptitude à conduire des véhicules, à utiliser des machines ou à travailler dans des conditions risquées. Cet effet se produit d'autant plus en début de traitement, lors d'une augmentation de dose, lors d'un changement de médicament pour du vérapamil et en cas d'absorption d'alcool. Le vérapamil peut augmenter les taux sanguins d'alcool et diminuer son élimination. Par conséquent, les effets de l'alcool sont intensifiés.

4.8. Effets indésirables

Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées avec le vérapamil lors d'essais cliniques, lors de la surveillance après commercialisation ou lors d'essai cliniques de phase IV et sont listés par classe d'organes. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; inconnue (ne peut pas être estimée d'après les données disponibles).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : céphalées, sensations vertigineuses, troubles gastro-intestinaux (nausées, constipation et douleurs abdominales) ainsi que bradycardie, tachycardie, palpitations, hypotension, flushs, œdème périphérique et fatigue.

Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques avec le vérapamil et lors de la surveillance après commercialisation

Système organe / classe (MedDRA)	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Inconnues
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses, céphalées		Paresthésie, tremblements	Syndrome extrapyramidal, paralysie (tétraparésie) ¹ , crise d'épilepsie
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hyperkaliémie
Affections psychiatriques			Somnolence	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes	Vertiges
Affections cardiaques	Bradycardie	Palpitations, tachycardie		Bloc auriculo-ventriculaire (1er, 2ème et 3ème degré), insuffisance cardiaque, pause sinusale, bradycardie sinusale, asystolie
Affections vasculaires	Flushs, hypotension			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Bronchospasme, dyspnée
Affections gastro-intestinales	Constipation, nausées	Douleurs abdominales	Vomissements	Inconfort intestinal, hyperplasie gingivale, iléus
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Hyperhydrose	Angioedème, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe,

				alopécie, démangeaisons, prurit, purpura, éruption maculopapuleuse, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Arthralgie, faiblesse musculaire, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires				Insuffisance rénale
Affections des organes de reproduction et du sein				Dysfonction érectile, galactorrhée, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Fatigue		
Investigations				Elévation du taux de prolactine, augmentation des enzymes hépatiques

¹ Il y a eu un seul cas de paralysie (tétraparésie) rapporté après commercialisation, lors d'une utilisation simultanée de vérapamil et de colchicine. Elle peut avoir été causée par la colchicine passant la barrière hémato-encéphalique en raison de l'inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par le vérapamil (voir rubrique 4.5)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, des troubles conductifs graves ont été rapportés : bloc auriculo-ventriculaire de haut degré, arrêt sinusal voire choc cardiogénique ainsi que des hypotensions sévères et des convulsions. Ont aussi été rapportées des hyperglycémies et une acidose métabolique. Dans certains cas, l'évolution a été fatale.

L'antidote est représenté par l'isoprénaline (voie intraveineuse).

Les troubles conductifs peuvent bénéficier d'un entraînement électrosystolique ; le glucagon et les sels de calcium peuvent être utilisés en cas de choc cardiogénique. Une asystolie peut être prise en charge par les mesures habituelles incluant l'utilisation d'une stimulation adrénergique (par exemple, le chlorhydrate d'isoprotérénol), d'autres agents vasopresseurs ou une réanimation cardio-respiratoire. Le vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

En raison d'une possible absorption retardée du produit à libération prolongée, les patients doivent être surveillés pendant une période suffisante en fonction des symptômes cliniques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur calcique sélectif à effets cardiaques directs, code ATC : C08DA01

Le vérapamil est un antagoniste calcique spécifique, c'est-à-dire qu'il diminue les mouvements transmembranaires du calcium sans modifier, aux concentrations représentatives des concentrations thérapeutiques, les mouvements des autres ions.

Au niveau cardiaque :

- dépression de l'activité du nœud sinusal.
- ralentissement de la vitesse de conduction et allongement des périodes réfractaires au niveau du nœud auriculo-ventriculaire proportionnels aux concentrations. Ces effets expliquent que le vérapamil soit le prototype des antiarythmiques de classe IV et qu'il soit efficace sur les troubles du rythme impliquant la jonction auriculo-ventriculaire.
- le vérapamil ne modifie ni la vitesse de conduction, ni les périodes réfractaires des oreillettes, du système His-Purkinje, des ventricules, des voies accessoires.
- le vérapamil déprime la contractilité du myocarde (effet inotrope négatif).

Au niveau artériel :

- le vérapamil entraîne une relaxation et s'oppose à la contraction des fibres musculaires lisses artérielles. L'abaissement des résistances s'observe dans tous les territoires et entraîne une baisse de la pression artérielle.
- La bradycardie (habituellement modérée), la dépression de la contractilité, la diminution de la post-charge concourent à une diminution du travail cardiaque et donc à une diminution de la consommation d'oxygène par le myocarde. La vasodilatation coronaire entraîne une augmentation du débit coronaire sans effet de vol.
- le débit sanguin rénal est augmenté.
- chez la plupart des malades, l'effet dépresseur myocardique est contrebalancé par la diminution de la post-charge et par la mise en jeu réflexe du système sympathique, comme en témoigne l'absence de diminution de l'index cardiaque.

Cependant, chez les sujets à fonction cardiaque altérée, une détérioration de la fonction ventriculaire peut se produire en cas de prise de bêta-bloquants ou d'autres médicaments dépresseurs cardiaques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le chlorhydrate de vérapamil est un mélange racémique constitué de l'énantiomère-R et de l'énantiomère-S en proportions égales. La métabolisation du vérapamil est importante. Le norvérapamil est un des 12 métabolites identifiés dans les urines, il a une activité pharmacologique équivalente à 10 à 20% de celle du vérapamil et représente 6% du médicament éliminé. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de norvérapamil et de vérapamil sont similaires. L'état d'équilibre après administration répétée en une prise est atteint après trois à quatre jours.

Absorption

Plus de 90% du vérapamil est rapidement absorbé à partir de l'intestin grêle après administration orale. La disponibilité systémique moyenne du composé inchangé après une dose unique de vérapamil à libération immédiate est de 22% et celle de vérapamil à libération prolongée est d'environ 33%, en raison d'un métabolisme de premier passage hépatique. La biodisponibilité est environ deux fois plus élevée avec une administration répétée. Les concentrations plasmatiques maximales de vérapamil sont atteintes une à deux heures après l'administration de la forme à libération immédiate, et quatre à cinq heures après l'administration de la forme à libération prolongée. Le pic de concentration plasmatique de norvérapamil est atteint environ en une heure et en cinq heures, respectivement après l'administration de la forme à libération immédiate ou de la forme à libération prolongée. La présence de nourriture n'a pas d'effet sur la biodisponibilité du vérapamil.

Distribution

Le vérapamil est largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution est compris entre 1,8 et 6,8 l/kg chez les sujets sains. La liaison du vérapamil aux protéines plasmatiques est de 90%.

Biotransformation

La métabolisation du vérapamil est importante. In vitro, les études concernant le métabolisme indiquent que le vérapamil est métabolisé par les cytochromes P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C18. Chez l'homme sain, le chlorhydrate de vérapamil administré oralement subit une importante métabolisation dans le foie, avec 12 métabolites identifiés, la plupart seulement à l'état de traces. Les principaux métabolites identifiés sont divers dérivés du vérapamil N et O désalkylés.

Parmi ces métabolites, seul le norvérapamil a un effet pharmacologique visible (environ 20% de celui du composé parent) qui a été observé dans une étude chez le chien.

Élimination

Après perfusion intraveineuse, le vérapamil est éliminé de façon bi-exponentielle, avec une phase de distribution rapide précoce (demi-vie d'environ 4 minutes) et une phase d'élimination terminale plus lente (demi-vie de 2 à 5 heures). Après administration orale, la demi-vie d'élimination est de 3 à 7 heures. Environ 50% de la dose administrée est éliminée par le rein en 24 heures, 70% en 5 jours. Jusqu'à 16% de la dose est éliminée dans les fèces. Environ 3 à 4% de la dose éliminée par voie rénale l'est sous forme inchangée. La clairance totale du vérapamil est presque aussi élevée que le débit sanguin hépatique, environ 1 l/h/kg (intervalle : 0,7 à 1,3 l/h/kg).

Populations particulières

Population pédiatrique

Il y existe peu d'information concernant la pharmacocinétique dans la population pédiatrique. Après administration intraveineuse, la demi-vie moyenne du vérapamil était de 9,17 heures et la clairance moyenne de 30l/h alors qu'elle est d'environ 70l/h chez un adulte de 70kg. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre après administration orale semblent être un peu plus faibles dans la population pédiatrique que celles observées chez l'adulte.

Sujets âgés

Le vieillissement peut affecter la pharmacocinétique du vérapamil administrés à des patients hypertendus. La demi-vie d'élimination peut être prolongée chez les personnes âgées. L'effet antihypertenseur du vérapamil n'est pas lié à l'âge.

Insuffisance rénale

Comme observé dans des études comparatives chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et chez des sujets avec une fonction rénale normale, l'altération de la fonction rénale n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du vérapamil, Le vérapamil et le norvérapamil ne sont pas éliminés par hémodialyse.

Insuffisance hépatique

La demi-vie du vérapamil est plus longue chez les patients insuffisants hépatiques en raison d'une clairance plus faible lors d'une administration orale et d'un volume de distribution plus important.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études sur la reproduction ont été effectuées chez le lapin et le rat avec des doses de vérapamil par voie orale allant, respectivement, jusqu'à 1,5 fois (15 mg/kg/jour) et 6 fois (60 mg/kg/jour) les doses journalières chez l'homme et n'ont pas mis en évidence une tératogénicité. Cependant, chez le rat, ce multiple de la dose utilisée chez l'homme était embryocide et a retardé la croissance et le développement foetal, probablement en raison d'effets indésirables maternels montrés par une diminution de la prise de poids chez la femelle gravide. Il a été également montré que cette dose orale entraînait une hypotension chez le rat.

Il n'y a, cependant, aucune étude appropriée et contrôlée chez la femme enceinte.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, alginat de sodium, povidone, stéarate de magnésium, eau purifiée, hypromellose, macrogol 400, macrogol 6000, talc, dioxyde de titane, laque verte*, cire Hoechst E**.

*Laque verte : laque d'aluminium correspondant à un mélange de jaune de quinoléine et de sel disodique de l'indigotine.

**Cire Hoechst E : mélange d'esters de l'acide montanique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées de 30 comprimés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MYLAN MEDICAL SAS
40-44 RUE WASHINGTON
75008 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 5873091: 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/ Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION

21/07/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Novembre 2017

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I – Tableau A