ANSM - Mis à jour le : 02/06/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ISOPTINE 120 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de vérapamil..... 120,00 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement de l'angor sous toutes ses formes ;
- Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires ;
- Hypertension artérielle ;
- Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en cas de contre-indication ou d'intolérance à un traitement par bêta-bloquant et en l'absence d'insuffisance cardiaque ;
- Traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires : 2 à 3 gélules à 120 mg par jour de préférence au cours des repas.

Hypertension artérielle : 1 gélule à 120 mg, 2 fois par jour. Si nécessaire, ajouter 1 gélule à 120 mg le matin ou le soir.

Traitement de l'angor sous toutes ses formes : la posologie initiale est de 240 mg/ jour soit 1 gélule à 120 mg, 2 fois par jour. En cas d'efficacité insuffisante, la posologie peut être augmentée à 480 mg/jour sous la forme à libération prolongée de vérapamil à raison d'une prise à 240 mg, 2 fois par jour.

Chez les sujets âgés de plus de 70 ans : la posologie sera de 120 mg à 240 mg/ jour, soit 1 comprimé (à 40 mg), 3 fois par jour; augmentée si nécessaire à 1 gélule à 120 mg, 2 fois par jour.

Dans l'indication **prévention secondaire de l'infarctus du myocarde** : 3 gélules à 120 mg par jour. Ne commencer le traitement que 7 à 15 jours après la constitution de l'infarctus du myocarde.

Diminuer les posologies chez le sujet âgé et l'insuffisant hépatique (voir rubrique 4.4).

Traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'algie vasculaire de la face.

L'administration doit être couplée à une surveillance cardiovasculaire par mesure de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, et par la réalisation d'un ECG. Un contrôle cardiaque et vasculaire doit être réalisé **avant** l'instauration du traitement par Vérapamil (voir rubrique 4.4).

- Algie vasculaire de la face épisodique

Adapter progressivement la posologie selon la réponse et la tolérance du patient.

Débuter le traitement par 240 mg /jour à répartir en 2 ou 3 prises.

Si nécessaire, augmenter par palier de 120 mg tous les 2-7 jours selon la réponse du patient.

Le traitement doit être poursuivi 2 semaines après l'arrêt des crises, et il n'est pas poursuivi pendant la période de rémission. L'arrêt se fait par paliers de 120 mg tous les 10-15 jours pour s'assurer de la fin de la période de crises d'algie vasculaire de la face. En cas de réapparition des crises, la posologie précédente est reprise.

La plupart des patients répondent à des doses comprises entre 240 mg et 480 mg par jour.

- Algie vasculaire de la face chronique

Adapter progressivement la posologie selon la réponse et la tolérance du patient.

Débuter le traitement par 240 mg /jour à répartir en 2 ou 3 prises.

Augmenter par palier de 120 mg tous les 2-7 jours selon la réponse et la tolérance du patient.

Une dose journalière pouvant aller jusqu'à 960 mg peut être administrée. Exceptionnellement, la dose maximale de 1200 mg/jour peut être proposée. Dans ces situations, d'autres dosages de vérapamil seront plus adaptés.

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 gélules doivent être avalés telles quelles, 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).
- 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), le millepertuis, le pimozide et l'ivabradine (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tenir compte de la présence de lactose en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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).

Surveillance dans le cadre du traitement de l'algie vasculaire de la face

- Un contrôle de la pression artérielle (PA), de la fréquence cardiaque (Fc) et de l'électrocardiogramme (ECG) est obligatoire chez tous les patients avant instauration du traitement par vérapamil et avant chaque augmentation de la dose.

- Au-delà de 360 mg/jour, un contrôle de la PA, de la Fc et de l'ECG doit également être réalisé entre 7 et 10 jours après l'augmentation de la dose.

- Une échographie cardiaque devra être réalisée avant de démarrer le vérapamil chez tout patient suspect d'une cardiopathie (symptômes évocateurs, ECG anormal, facteurs de risque importants), et pour tout patient de plus de 75 ans.

- En cas d'ajout ou d'arrêt d'un médicament susceptible de modifier les concentrations plasmatiques de vérapamil dans le cadre d'une interaction médicamenteuse, un contrôle de la PA, de la Fc et de l'ECG est également nécessaire. L'association du vérapamil avec le lithium nécessite une surveillance renforcée.

- Un contrôle annuel de l'ECG doit être réalisé, même en absence de modification de la dose en cas d'utilisation chronique.

- La surveillance doit être complétée par un avis par un cardiologue en cas d'apparition d'un ou plusieurs signes cliniques suivants :

    - allongement de l'intervalle PR > 240 millisecondes,
    - Fc 50 bpm,
    - hypotension (systolique) 95 mm Hg,
    - symptômes significatifs : aggravation d'une dyspnée, fatigue inexpliquée, malaise, lipothymie, perte de connaissance, syncope.

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.

Interactions médicamenteuses

La prise de ce médicament est déconseillée avec les bêta-bloquants, la colchicine, l'esmolol,, l'amiodarone (avec le vérapamil injectable), la quinidine, le fingolimod, la fidaxomicine, l'ibrutinib, l'olaparib (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.

Excipients

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.à.d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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, quinidiniques, 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, de la digoxine, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques etc.

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.

+ Millepertuis

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

+ 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.

+ Pimozide

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

Associations déconseillées

+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)

- dans l'indication traitement de l'insuffisance cardiaque (concerne le bisoprolol, le carvédilol, 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.

+ 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. 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.

+ Fingolimod

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

+ Fidaxomicine

Augmentation des concentrations plasmatiques de la fidaxomicine.

+ Ibrutinib

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'ibrutinib par diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil. SI l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et réduction de la dose d'ibrutinib à 140 mg par jour pendant la durée de l'association.

+ Olaparib

Augmentation des concentrations plasmatiques d'olaparib par le vérapamil. Si l'association ne peut être évitée, limiter la dose d'olaparib à 200 mg deux fois par jour.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Lithium

Risque de neurotoxicité avec éventuellement augmentation de la lithémie.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie du lithium.

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, fosphenytoine, 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 (concentration-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.

+ Substances susceptibles de donner des torsades de pointes : amiodarone, amisulpride, arsénieux, bépridil, chloroquine, chlorpromazine, citalopram, cocaïne, crizotinib, cyamémazine, disopyramide, dompéridone, dronédarone dropéridol, érythromycine IV, escitalopram, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, halopéridol, hydroquinidine, hydroxychloroquine, hydroxyzine,, lévomépromazine, luméfantrine, méquitazine, méthadone, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipamperone, pipéraquine, pipotiazine, quinidine, sertindole, sotalol, spiramycine, sulpiride, sultopride, tiapride, toremifene, vandétanib, vincamine IV, zuclopenthixol)

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ 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

Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran avec majoration du risque de saignement.

Dans l'indication post-chirurgicale : surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran à 150 mg/j en une prise, voire 75 mg/j en cas d'insuffisance rénale modérée.

Dans l'indication fibrillation auriculaire : surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran à 2200 mg/j en deux prises.

+ 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.

+ Afatinib

Augmentation des concentrations plasmatiques d'afatinib par augmentation de son absorption par le vérapamil. Il est recommandé d'administrer le vérapamil le plus à distance possible de l'afatinib, en respectant de préférence à un intervalle de 6 heures ou de 12 heures par rapport à la prise d'afatinib.

+ Idélalisib

Majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, à type d'hypotension orthostatique, notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'antagoniste calcique pendant le traitement par l'idélalisib et après son arrêt.

+ Naloxegol

Augmentation des concentrations plasmatiques de naloxegol par augmentation de son absorption par le vérapamil. Surveillance clinique pendant l'association.

+ Nindétanib

Augmentation des concentrations plasmatiques du nindétanib par augmentation de son absorption par le vérapamil. Surveillance clinique pendant l'association.

+ Ténofovir alafénamide

Augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide par augmentation de son absorption. En cas de co-administration avec le vérapamil, la dose de ténofovir alafénamide doit être limitée à 10 mg par jour.

+ Tovaptan

Augmentation des concentrations de tolvaptan, avec risque de majoration importante des effets indésirables notamment diurèse importante, déshydratation, insuffisance rénale aiguë. Réduire la posologie de tolvaptan de moitié.

Associations à prendre en compte

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

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

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

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

+ Pamplemousse (jus et fruit)

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.

+ Ticagrelor

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

+ Antihypertenseurs centraux

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

+ Autres bradycardisants

Risque de bradycardie excessive (addition des effets)

+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique (dérivés nitrés, inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques, phéntothiaziniques, agonistes dopaminergiques, la lévodopa etc.)

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

+ Metformine

La co-administration de vérapamil avec de la metformine peut réduire l'efficacité de la metformine.

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 (?1/10) ; fréquent (?1/100, 1/10) ; peu fréquent (?1/1 000, 1/100) ; rare (?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 tissus 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement.social-sante.gouv.fr

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**,** un syndrome de détresse respiratoire aiguë 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.

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 réitérée 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 de toxicité pour le développement embryo-fœtal n'ont pas rapporté d'effet tératogène après administration orale de vérapamil jusqu'à des doses de 60 mg/kg/jour chez le rat et de 15 mg/kg/jour chez le lapin (correspondant respectivement à 1,2 et 0,6 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme exprimée en mg/m²). Chez le rat, la dose de 60 mg/kg induisait cependant une embryolétalité et un retard de croissance et de développement fœtal, en présence d'une toxicité maternelle. Il a été également montré que cette dose orale entraînait une hypotension chez les rats.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre (aérosil 200), lactose, stéarate de magnésium, talc.

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, laurilsulfate de sodium, pour une gélule.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 40 ou 90 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

VIATRIS MEDICAL

1 BIS PLACE DE LA DEFENSE – TOUR TRINITY

92400 COURBEVOIE

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

- 313 238-6 ou 34009 313 238 6 0 : 40 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 354 779-1 ou 34009 354 779 1 0 : 30 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 371 404-2 ou 34009 371 404 2 3 : 90 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I