



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 janvier 2019

vérapamil

VERAPAMIL TEVA 40 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 75 (CIP : 34009 344 361 4 7)

VERAPAMIL TEVA LP 240 mg, gélule à libération prolongée

Boîte de 30 (CIP : 34009 361 444 1 5)

Boîte de 90 (CIP : 34009 373 120 1 1)

Laboratoire TEVA SANTE

Code ATC	C08DA01 (Inhibiteur calcique sélectif à effets cardiaques directs)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Extension d'indication (forme LP 240 mg uniquement)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	VERAPAMIL TEVA 40 mg « Traitement de l'angor sous toutes ses formes. Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires. » VERAPAMIL TEVA LP 240 mg « Hypertension artérielle. Traitement de l'angor stable. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	VERAPAMIL TEVA 40 mg Date : 28/08/1997 (procédure nationale) VERAPAMIL TEVA LP 240 mg Date : 19/02/1997 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classement ATC	C Système cardiovasculaire C08 Inhibiteur calcique C08D Inhibiteur calcique sélectifs à effets cardiaques directs C08DA Dérivé de phénylalkylamine C08DA01 vérapamil

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 16/04/2014 (VERAPAMIL TEVA LP 240 mg, B/90), (renouvellement conjoint de VERAPAMIL TEVA LP 240 mg, B/30 et de VERAPAMIL TEVA 40 mg, comprimé pelliculé).

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 28 mai 2014, la Commission a considéré que le service médical rendu par VERAPAMIL TEVA restait important dans les indications de l'AMM.

Dans le cadre d'une harmonisation des indications avec ISOPTINE LP 240 mg, une extension d'indication dans le traitement de l'angor stable a été octroyée par l'ANSM le 2 octobre 2017 aux spécialités VERAPAMIL TEVA LP 240 mg. Le laboratoire sollicite l'inscription de la spécialité VERAPAMIL TEVA LP 240 mg sur les listes des médicaments agréés à l'usage des collectivités et des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans cette nouvelle d'indication.

Dans son avis du 16 mai 2018, la commission a considéré que le SMR de ISOPTINE LP 240 mg était important dans cette indication.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

VERAPAMIL TEVA 40 mg

«Traitement de l'angor sous toutes ses formes.

Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires.

VERAPAMIL TEVA LP 240 mg

« Hypertension artérielle.

Traitement de l'angor stable. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des données de pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 1^{er} février 2013 au 31 janvier 2018).

► Des modifications du RCP sont survenues depuis la dernière évaluation par la Commission (cf. annexe). Elles concernent les rubriques « mises en garde et précautions d'emploi », « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « effets indésirables ». L'harmonisation des RCP des spécialités à base de vérapamil conduit à la nouvelle indication dans l'angor instable pour le dosage à 240 mg et une mise à jour des effets indésirables pour les 2 dosages.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile été 2018), le nombre de prescriptions de VERAPAMIL TEVA est estimé à environ 6 000. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement de l'hypertension artérielle ainsi que ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 28 mai 2014, la place de VERAPAMIL TEVA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Angor^{4,5,6}

Outre les mesures de prévention secondaire (mesures hygiéno-diététiques, contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire) qui sont indiqués chez le patient coronarien, le traitement symptomatique de l'angor stable a pour objectifs de soulager les symptômes et de prévenir les récurrences de crises angineuses. Il repose en première ligne sur les dérivés nitrés d'action rapide associés aux bêtabloquants ou aux antagonistes calciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem) pour contrôler la fréquence cardiaque et les symptômes angineux.

Les antagonistes calciques dihydropyridiques, les dérivés nitrés retard, le nicorandil et la ranolazine (non remboursable à ce jour) peuvent être utilisés en deuxième ligne de traitement.

¹ HAS/SFHTA. Rapport d'élaboration. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

² HAS/SFHTA. Fiche mémo. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

³ Joint ESC Guidelines. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Heart Journal. 2016; 37: 2315–81

⁴ HAS. Guide parcours de soin. Maladie coronarienne stable. Juillet 2014.

⁵ National Clinical Guidelines Centre. Stable Angina. Methods, Evidence & Guidance NICE Clinical Guidelines. 2011.

⁶ ESC Guidelines 2013. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

Hypertension artérielle

- ▮ L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il s'agit d'un médicament de 1^{ère} intention.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VERAPAMIL TEVA LP 240 mg reste important dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Angor

- ▮ L'angor chronique stable est le plus souvent l'expression d'une cardiopathie ischémique. Il s'agit d'une affection fréquente et grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital en raison du risque de survenue de syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde).
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique ayant comme objectif d'améliorer les symptômes et de prévenir les récurrences des crises angineuses.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important au même titre que les spécialités à base de vérapamil.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première ou de deuxième intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VERAPAMIL TEVA 40 mg et LP 240 mg est important dans cette indication.

05.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Hypertension artérielle

Sans objet.

Angor

VERAPAMIL TEVA LP 240 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'angor stable par rapport aux autres spécialités à base de vérapamil.

05.3 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur les listes des médicaments agréés à l'usage des collectivités et des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans l'extension d'indication « traitement de l'angor stable » et aux posologies de l'AMM de VERAPAMIL TEVA LP 240 mg et au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les autres indications et aux posologies de l'AMM de VERAPAMIL TEVA 40 mg et LP 240 mg.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnement :**

Concernant VERAPAMIL TEVA LP 240 mg, ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Concernant VERAPAMIL TEVA 40 mg, la boîte de 75 comprimés n'est pas adapté. Un conditionnement plus réduit est préférable.

06 ANNEXE

► VERAPAMIL TEVA 40 mg, comprimé pelliculé

RCP en vigueur en février 2014	RCP actuel
4.1 Indications thérapeutiques - Traitement de l'angor sous toutes ses formes. - Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires.	4.1 Indications thérapeutiques - Traitement de l'angor sous toutes ses formes. - Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires.
4.2 Posologie et mode d'administration Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires: 1 à 2 comprimés (à 40 mg), 3 fois par jour de préférence au cours du repas. Traitement de l'angor sous toutes ses formes: la posologie initiale est de 240 mg/jour soit 2 comprimés (à 40 mg), 3 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 le sujet âgé de plus de 70 ans : la posologie sera de 120 à 240 mg/jour, soit 1 à 2 comprimés (à 40 mg) 3 fois par jour. Enfant : 5 mg/kg en moyenne. Si la posologie doit être augmentée, il ne faut pas dépasser 10 mg/kg.	4.2 Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires : 1 à 2 comprimés (à 40 mg), 3 fois par jour de préférence au cours du repas. Traitement de l'angor sous toutes ses formes : la posologie initiale est de 240 mg/jour soit 2 comprimés (à 40 mg), 3 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 le sujet âgé de plus de 70 ans : la posologie sera de 120 à 240 mg/jour, soit 1 à 2 comprimés (à 40 mg) 3 fois par jour. <u>Population pédiatrique</u> 5 mg/kg en moyenne. Si la posologie doit être augmentée, il ne faut pas dépasser 10 mg/kg.
4.3 Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de : - blocs auriculoventriculaires du 2^{ème} et du 3^{ème} degré non appareillés; - insuffisance cardiaque non contrôlée - hypotension artérielle (systolique inférieure à 90 mm Hg)	4.3 Contre-indications - hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ; - blocs auriculoventriculaires du 2^e et du 3^e degré non appareillés ; - choc cardiogénique, insuffisance cardiaque non contrôlée, infarctus du myocarde aigu avec complications (bradycardie, hypotension et/ou

- dysfonctions sinusales - en association avec : le dantrolène (perfusion), le sultopride (voir rubrique 4.5).	insuffisance ventriculaire gauche) ; - hypotension artérielle (systolique inférieure à 90 mm Hg) ; - dysfonctions sinusales ; fibrillation/flutter auriculaire associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White ; - en association avec le dantrolène (perfusion), l'askiren, le millepertuis, l'ivabradine, (voir rubrique 4.5).
4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi Insuffisance cardiaque : celle-ci doit être contrôlée avant la mise au traitement. Dans le cas où un digitalique est prescrit, il est nécessaire : - de surveiller étroitement la conduction auriculoventriculaire (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). Bloc auriculoventriculaire du 1^{er} degré : celui-ci peut être majoré et conduire à un bloc complet (en particulier au pic de concentration). Fibrillation/Flutter auriculaires + voie accessoire : le vérapamil peut faciliter la conduction antérograde dans la voie accessoire, aboutissant à une accélération marquée de la fréquence ventriculaire. Insuffisance hépatique : 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.	4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi Insuffisance cardiaque : celle-ci doit être contrôlée avant la mise au traitement. Dans le cas où un digitalique est prescrit, il est nécessaire : - de surveiller étroitement la conduction auriculoventriculaire (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). Bloc auriculoventriculaire du 1^{er} degré : celui-ci peut être majoré et conduire à un bloc complet (en particulier au pic de concentration). Bradycardie : utiliser ce médicament avec précaution en cas de bradycardie. Insuffisance hépatique : 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.	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, l'amiodarone (avec le vérapamil injectable), l'eribuline, la fidaxomicine, le fingolimod, la quinidine (voir rubrique 4.5).
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Le vérapamil a des propriétés antiarythmiques et, du point de vue des interactions médicamenteuses, il est à considérer comme tel. Sa co-prescription aux antiarythmiques est déconseillée du fait de l'augmentation possible des effets indésirables cardiaques par effets additifs. Son association à un autre antiarythmique est en effet TRES DELICATE, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. 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 de vérapamil et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse.	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, des digitaliques, 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 de vérapamil et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse.

Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient. + Sultopride Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Associations déconseillées + Certains bêta-bloquants indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol) 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 (synergie des effets). + Esmolol Association déconseillée en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche. Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). + Triazolam Augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation).	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. + 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 du vérapamil. 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 (synergie des effets). • 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. + Eribuline Augmentation des concentrations plasmatiques d'éribuline par le vérapamil. + 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 auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). + Colchicine Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil.
--	---

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. + Baclofène Majoration de l'effet antihypertenseur. 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 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.	+ Fidaxomicine Augmentation des concentrations plasmatiques de la fidaxomicine. + Fingolimod Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêta-bloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénérergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose + Amiodarone Avec le vérapamil injectable, risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez les personnes âgées. 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. 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. + 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, fosphénytoïne, 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'anticonvulsivant et après son arrêt. + Dabigatran Lors de l'administration concomitante de dabigatran éxetilate (150 mg), un substrat de la P-gp, avec du vérapamil par voie orale, la Cmax et l'ASC du dabigatran ont augmenté, mais l'amplitude de ce changement varie en fonction du moment de l'administration et de la forme pharmaceutique du vérapamil. Lors de
---	--

+ Autres bêta-bloquants (sauf esmolol) Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement. + 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. + Anticholinestérasiqes: donépézil, galantamine, rivastigmine, tacrine, néostigmine, pyridostigmine, ambémonium Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière. + Atorvastatine, simvastatine Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'hypocholestérolémiant, utilisation d'une autre statine.	l'administration de vérapamil 120 mg à libération immédiate une heure avant l'administration d'une dose unique de dabigatran éxexilate, la C_{max} du dabigatran a augmenté d'environ 180 % et l'ASC d'environ 150 %. Aucune interaction significative n'a été observée lorsque le vérapamil était administré 2 heures après le dabigatran éxexilate (augmentation de la C_{max} d'environ 10 % et de l'ASC d'environ 20 %). Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le vérapamil est associé au dabigatran éxexilate et particulièrement en cas de saignement, notamment chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. + Afatinib Augmentation des concentrations plasmatique 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 un intervalle de 6 heures ou de 12 heures par rapport à la prise d'afatinib. + Ibrutinib Augmentation des concentrations plasmatiques d'ibrutinib par diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil. Surveillance clinique étroite et réduction de la dose d'ibrutinib à 140 mg par jour pendant la durée de l'association. + 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
--	--

+ 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, tacrolimus Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (diminution de son métabolisme hépatique). + Esmolol (si la fonction ventriculaire gauche est normale) Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Surveillance clinique et ECG. + Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride) : • antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide); • antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol); • certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide); • autres : bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV. Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.	(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 par diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil, avec augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire. + Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus, temsirolimus) Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (diminution de son métabolisme hépatique) et majoration du risque de gingivopathies avec la ciclosporine. 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 auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Surveillance clinique et ECG. + Médicaments donnant des torsades de pointes : amiodarone, amisulpride, arsenieux, bépripil, chlorpromazine, cisapride, cyamémazine, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasétron IV, dropéridol, érythromycine IV, fluphenazine, halofantrine, halopéridol, hydroquinidine, ibutilide, levomepromazine, luméfantrine, 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 pendant le traitement par le vérapamil.

+ Digoxine (et par extension le deslanoside)

Bradycardie excessive et bloc auriculoventriculaire, 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, E.C.G. et éventuellement 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.

+ 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.

Associations à prendre en compte

+ Alpha-bloquants à visée urologique (~~alfuzosine, doxazosine, prazosine,~~

+ Midazolam

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

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

+ Digoxine

Bradycardie excessive et bloc auriculoventriculaire, 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, E.C.G. 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.

+ 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.

+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (clarithromycine, érythromycine, itraconazole, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, télichromycine, voriconazole)

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

tamsulosine, térazosine) Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré. + Amifostine Majoration de l'effet antihypertenseur. + Antidépresseurs imipraminiques Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif). + Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) (sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison) Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes). + Neuroleptiques Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif). + Clonidine, guanfacine Troubles de l'automatisme et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets indésirables.	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. + Antidépresseurs imipraminiques Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. + Neuroleptiques Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. + Clonidine 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. + Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique Risque de majoration d'une 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.
---	---

4.6 Grossesse et allaitements 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 Le vérapamil est fortement lié aux protéines plasmatiques et les concentrations 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 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, l'allaitement est possible, à condition de prendre le médicament juste après la tétée, d'attendre 4 heures avant la suivante et d'assurer une surveillance clinique régulière chez l'enfant.	4.6 Grossesse et allaitements 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 Sans objet.	4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet.
4.8 Effets indésirables • Nervosité et/ou fatigue à l'initiation du traitement. • Cardiovasculaires : hypotension, œdème périphérique, bradycardie, bloc	4.8 Effets indésirables Les principaux effets indésirables devant faire l'objet d'une attention particulière sont les suivants : le risque d'aggravation d'insuffisance cardiaque, l'hypotension et les troubles conductifs cardiaques. • Nervosité et/ou fatigue à l'initiation du traitement ; • Affections cardiovasculaires : hypotension, œdème périphérique, bradycardie,

auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique. • Appareil digestif et métabolisme : essentiellement constipation. Des atteintes hépatiques cytolitiques et/ou cholestatiques d'origine immunoallergique à traduction clinique (ictère et/ou douleurs abdominales, malaise, fièvre) ou purement biologique (augmentation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines) réversibles à l'arrêt du traitement ont été rapportées. • Bien qu'elles n'aient pas été notifiées depuis le début de commercialisation, des atteintes gingivales de type gonflement léger des gencives, gingivite ou hyperplasie gingivale ont été rarement signalées après l'utilisation d'autres inhibiteurs calciques. Ces atteintes sont le plus souvent régressives à l'arrêt du traitement et nécessitent une hygiène bucco-dentaire soignée. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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.ansm.sante.fr.	bloc auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique, pause sinusale, flushs ; • Affections gastro-intestinales : essentiellement constipation ; • Ont été rapportés : rarement, des atteintes gingivales de type gonflement léger des gencives, gingivite ou hyperplasie gingivale. Ces atteintes sont le plus souvent régressives à l'arrêt du traitement et nécessitent une hygiène bucco-dentaire soignée ; • Ont également été observés : nausées, vomissements, constipation quelques fois sévère imposant l'arrêt du traitement ; • Affections hépato-biliaires : Des atteintes hépatiques cytolitiques et/ou cholestatiques d'origine immunoallergique à traduction clinique (ictère et/ou douleurs abdominales, malaise, fièvre) ou purement biologique (augmentation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines) réversibles à l'arrêt du traitement ont été rapportées ; • Affections du système nerveux : céphalées, étourdissements, paresthésies, tremblements, somnolence ; • Affections de l'oreille et du labyrinthe : sensations vertigineuses ; • Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson, urticaire, prurit, érythème polymorphe ; • Affections musculo-squelettiques et systémiques : faiblesse musculaire, douleurs musculaires ou articulaires ; • Affections des organes de reproduction et du sein : impuissance, gynécomastie, galactorrhée, élévation du taux de prolactine ; • Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés ; • Dans de rares cas d'hypersensibilité, un bronchospasme a été rapporté. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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.ansm.sante.fr.
---	---

4.9 Surdosage En cas de surdosage, peuvent être constatés des troubles conductionnels graves : hypotension marquée, voire choc cardiogénique. L'antidote est représenté par l'isoprénaline (voie intraveineuse). Les troubles conductionnels peuvent bénéficier d'un entraînement électrosystolique; le glucagon et les sels de calcium peuvent être utilisés en cas de choc cardiogénique.	4.9. Surdosage En cas de surdosage, des troubles conductifs graves ont été rapportés : bloc auriculoventriculaire 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. Le vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.
--	---

► VERAPAMIL TEVA LP 240 mg, gélule à libération prolongée

RCP en vigueur en février 2014	RCP en vigueur au 19/06/2018
4.1 Indications thérapeutiques Hypertension artérielle.	4.1 Indications thérapeutiques - Hypertension artérielle. - Traitement de l'angor stable.
4.2 Posologie et mode d'administration 1 gélule à 240 mg le matin; si nécessaire, ajouter une gélule à 120 mg le matin ou le soir.	4.2 Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> <u>Hypertension artérielle :</u> 1 gélule à 240 mg le matin; si nécessaire, ajouter 120 mg le matin ou le soir. <u>Traitement de l'angor stable :</u> 1 à 2 gélules par jour (soit 240 à 480 mg/j). Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, la posologie sera de 120 mg à 240 mg par jour. <u>Population pédiatrique</u> La sécurité et l'efficacité de VERAPAMIL TEVA L.P. 240 mg, gélule à libération prolongée chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
4.3 Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de : - blocs auriculoventriculaires du 2^e et du 3^e degré non appareillés; - insuffisance cardiaque non contrôlée; - hypotension artérielle (systolique inférieure à 90 mm Hg); - dysfonctions sinusales; - enfant, en l'absence de travaux cliniques effectués sur cette catégorie de sujets; - en association avec : - le dantrolène,	4.3 Contre-indications - hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, - blocs auriculoventriculaires du 2^{ème} et du 3^{ème} degré non appareillés, - choc cardiogénique, - insuffisance cardiaque non contrôlée, - infarctus du myocarde aigu avec complications (bradycardie, hypotension marquée et/ou insuffisance ventriculaire gauche), - hypotension artérielle (systolique inférieure à 90 mm Hg), - dysfonctions sinusales,

o le sultopride (voir rubrique 4.5).	• fibrillation / flutter auriculaire associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White, • 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, (voir rubrique 4.5).
4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi Tenir compte de la présence de saccharose en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase. Insuffisance cardiaque : celle-ci doit être contrôlée avant la mise au traitement. Dans le cas où un digitalique est prescrit, il est nécessaire : • de surveiller étroitement la conduction auriculoventriculaire (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). Bloc auriculoventriculaire du 1^{er} degré : celui-ci peut être majoré et conduire à un bloc complet (en particulier au pic de concentration). Fibrillation/Flutter auriculaires + voie accessoire : le vérapamil peut faciliter la conduction antérograde dans la voie accessoire, aboutissant à une accélération marquée de la fréquence ventriculaire. Insuffisance hépatique : 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	4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi Insuffisance cardiaque : celle-ci doit être contrôlée avant la mise au traitement. Dans le cas où un digitalique est prescrit, il est nécessaire : • de surveiller étroitement la conduction auriculoventriculaire (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). Bloc auriculoventriculaire du 1^{er} degré : celui-ci peut être majoré et conduire à un bloc complet (en particulier au pic de concentration). Bradycardie : utiliser ce médicament avec précaution en cas de bradycardie. Insuffisance hépatique : 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.	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. <u>Pathologies neuromusculaires :</u> 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. <u>Atteinte rénale :</u> 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). Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Le vérapamil a des propriétés antiarythmiques et, du point de vue des interactions médicamenteuses, il est à considérer comme tel. Sa coprescription aux antiarythmiques est déconseillée du fait de l'augmentation possible des effets indésirables cardiaques par effets additifs. Son association à un autre antiarythmique est en effet TRES DELICATE, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG.	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Médicaments anti-arythmiques</u> 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. <u>Médicaments bradycardisants</u> 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.

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 de vérapamil et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse.

Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

+ Sultopride

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

Associations déconseillées**+ Certains bêta-bloquants indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol)**

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 (synergie des effets).

+ Esmolol

Association déconseillée en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche.

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets).

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 de vérapamil 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.

Associations déconseillées**Bêta-bloquants (sauf esmolol)**

- dans l'indication traitement de l'insuffisance cardiaque (concerne le bisoprolol, le carvédilol, le métoprolol et le 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 (synergie des effets).
- 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 auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets).

Colchicine

Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de

+ Triazolam Augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation). 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. + Baclofène Majoration de l'effet antihypertenseur. 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 Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage (inhibition de son métabolisme hépatique).	ses concentrations plasmatiques par le vérapamil. Triazolam Augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation). Amiodarone Avec le vérapamil injectable, risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et ECG continu. 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. Si l'association ne peut être évitée, surveillance étroite de la fréquence cardiaque. Quinidine Risque de majoration importante des effets hémodynamiques du vérapamil, avec hypotension et bradycardie sévères. 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. + Autres bêta-bloquants (sauf esmolol) Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement. + 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. + Anticholinestérasiques : donépézil, galantamine, rivastigmine, tacrine, néostigmine, pyridostigmine, ambéonium Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière. + Atorvastatine, simvastatine Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'hypocholestérolémiant, utilisation d'une autre statine. + 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 (et, par extrapolation, tacrolimus et sirolimus) Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (diminution de son métabolisme hépatique), et majoration du risque de gingivopathies. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la	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 ou 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. Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus) Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (diminution de son métabolisme hépatique), et majoration du risque de gingivopathies. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la
---	---

fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt. + Esmolol (si la fonction ventriculaire gauche est normale) Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Surveillance clinique et ECG. + Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride) : • antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide); • antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol); • certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide); • autres : bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, spiramycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, vincamine IV 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 pendant le traitement par le vérapamil. + Digoxine (et par extension le deslanoside) Bradycardie excessive et bloc auriculoventriculaire, 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, E.C.G. et éventuellement 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.	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 auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Surveillance clinique et ECG. Médicaments donnant des torsades de pointes : amiodarone, amisulpride, arsenieux, bépripil, chlorpromazine, cisapride, cyamémazine, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasétron IV, dropéridol, érythromycine IV, fluphenazine, halofantrine, halopéridol, hydroquinidine, ibutilide, levomepromazine, 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 pendant le traitement par le vérapamil. Digoxine Bradycardie excessive et bloc auriculoventriculaire, 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, E.C.G. 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-
---	---

+ 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. 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. + Amifostine Majoration de l'effet antihypertenseur. + Antidépresseurs imipraminiques	ventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG. Dabigatran Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran avec majoration du risque de saignement. Surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire sans excéder 150 mg/j, voire 75 mg/j en cas d'insuffisance rénale. 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. Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, téliithromycine, voriconazole) 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
--	--

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif). + Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) (sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison) Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes). + Neuroleptiques Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif). + Clonidine, guanfacine Troubles de l'automatisme et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets indésirables.	Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Neuroleptiques Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Clonidine, guanfacine Troubles de l'automatisme et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets indésirables. 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).
4.6 Grossesse et allaitements <u>Grossesse</u> Les études 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	4.6 Grossesse et allaitements <u>Grossesse</u> 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 Le vérapamil est fortement lié aux protéines plasmatiques et les concentrations 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 n'ont pas rapportés d'effets indésirables chez l'enfant. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques dans le sang de l'enfant ne sont pratiquement pas détectables. En conséquence, l'allaitement est possible, à condition de prendre le médicament juste après la tétée, d'attendre 4 heures avant la suivante et d'assurer une surveillance clinique régulière chez l'enfant.	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 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 Sans objet.	4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet.
4.8 Effets indésirables - Appareil digestif et métabolisme : essentiellement constipation. Des atteintes hépatiques cytolytiques et/ou cholestatiques d'origine immunoallergique à traduction clinique (<i>ictère et/ou douleurs abdominales, malaise, fièvre</i>) ou purement biologique (<i>augmentation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines</i>) réversibles à l'arrêt du traitement ont été rapportées. - Cardio-vasculaires : hypotension, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque congestive. - Bien qu'elles n'aient pas été notifiées depuis le début de commercialisation, des atteintes gingivales de type gonflement léger des gencives, gingivite ou hyperplasie gingivale ont été rarement signalées après l'utilisation d'autres inhibiteurs calciques. Ces atteintes sont le plus souvent régressives à l'arrêt du traitement et nécessitent une hygiène bucco-dentaire soignée.	4.8 Effets indésirables Les effets indésirables présentés ci-dessous sont classés par système organe et par ordre de fréquence. La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : Effets très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$; $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1000$; $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$) et Très rare ($< 1/10000$) ; Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) <u>Affections du système immunitaire</u> Fréquence rare : hypersensibilité avec bronchospasme <u>Affections du système nerveux</u> Fréquence indéterminée : céphalées, étourdissements, paresthésies, tremblements, somnolence. Cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal <u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u> Fréquence indéterminée : sensations vertigineuses <u>Affections cardiaques</u> Fréquence indéterminée : bradycardie, pause sinusale, bloc auriculoventriculaire, choc cardiogénique, œdème périphérique, insuffisance cardiaque congestive, hypotension et flushs.

	<u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquence indéterminée : nausées, vomissements, constipation quelques fois sévère imposant l'arrêt du traitement, Des atteintes gingivales de type gonflement léger des gencives, gingivite ou hyperplasie gingivale ont été rarement signalées. Ces atteintes sont le plus souvent régressives à l'arrêt du traitement et nécessitent une hygiène bucco-dentaire soignée. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Fréquence indéterminée : réaction allergique (urticaire, prurit), syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe. <u>Affections musculo-squelettiques et systémique :</u> Fréquence indéterminée : faiblesse musculaire, douleurs musculaires ou articulaires. <u>Affections hépato-biliaires:</u> Fréquence indéterminée : des atteintes hépatiques cytolytiques et/ou cholestatiques d'origine immunoallergique à traduction clinique (ictère et/ou douleurs abdominales, malaise, fièvre) ou purement biologique (augmentation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines) réversibles à l'arrêt du traitement ont été rapportées. <u>Affections des organes de reproduction et du sein</u> Fréquence indéterminée : impuissance, gynécomastie galactorrhée, élévation du taux de prolactine. <u>Investigations</u> Altération réversible de la fonction hépatique caractérisée par une augmentation des transaminases et/ou de la phosphatase alcaline (le plus probablement une réaction d'hypersensibilité), augmentation des taux de prolactine dans le sang. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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.ansm.sante.fr.
4.9 Surdosage	4.9 Surdosage

En cas de surdosage, peuvent être constatés des troubles conductionnels graves : hypotension marquée, voire choc cardiogénique.	En cas de surdosage, des troubles conductifs graves ont été rapportés : bloc auriculoventriculaire de haut degré, arrêt sinusal voire choc cardiogénique ainsi que des hypotensions sévères et des convulsions. Ont aussi été rapportés des hyperglycémies et une acidose métabolique. Dans certains cas, l'évolution a été fatale.
L'antidote est représenté par l'isoprénaline (voie intraveineuse).	L'antidote est représenté par l'isoprénaline (voie intraveineuse).
Les troubles conductionnels peuvent bénéficier d'un entraînement électrosystolique; le glucagon et les sels de calcium peuvent être utilisés en cas de choc cardiogénique.	Les troubles conductifs peuvent bénéficier d'un entraînement électrosystolique; le glucagon et les sels de calcium peuvent être utilisés en cas de choc cardiogénique. 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.