



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mai 2018

vérapamil / trandolapril

TARKA LP 180 mg/2 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

Boite de 30 comprimés (CIP : 34009 371 255 7 4)

Boite de 90 comprimés (CIP : 34009 371 368 6 0)

TARKA LP 240 mg/2 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

Boite de 30 comprimés (CIP : 34009 393 142 0 4)

Boite de 90 comprimés (CIP : 34009 393 144 3 3)

TARKA LP 240 mg/4 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

Boite de 30 comprimés (CIP : 34009 393 169 6 3)

Boite de 90 comprimés (CIP : 34009 393 171 0 6)

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC	C09BB10 (inhibiteur de l'enzyme de conversion et inhibiteur calcique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<u>TARKA LP 180 mg/2 mg :</u> « Hypertension artérielle après échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. » <u>TARKA LP 240 mg/2 mg :</u> « Traitement de l'hypertension artérielle : - chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par 240 mg de vérapamil en monothérapie, - chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses. » <u>TARKA LP 240 mg/4 mg :</u> « Traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédures nationales) : - TARKA LP 180 mg/2 mg : 24/10/2001 - TARKA LP 240 mg/2 mg et TARKA LP 240 mg/4 mg : 01/07/2009 Rectificatifs d'AMM du 10/11/2014, du 04/04/2017 et du 08/08/2017 (cf. 04.2 Tolérance).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 C Système cardiovasculaire C09 Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine C09B Inhibiteurs de l'enzyme de conversion en association C09BB Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et inhibiteur calcique C09BB10 trandolapril et 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 20/03/2013 pour TARKA LP 180 mg/2 mg. Renouvellement conjoint de TARKA LP 240 mg/2 mg et TARKA LP 240 mg/4 mg inscrits à compter du 01/02/2015 (JO du 28/01/2015).

Dans ses derniers avis¹, la Commission a considéré que le SMR des spécialités TARKA LP était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

TARKA LP 180 mg/2 mg :

« Hypertension artérielle après échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. »

TARKA LP 240 mg/2 mg :

« Traitement de l'hypertension artérielle :

- chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par 240 mg de vérapamil en monothérapie,
- chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses. »

TARKA LP 240 mg/4 mg :

« Traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses. »

¹ Avis de renouvellement d'inscription du 05/12/2012 pour TARKA LP 180 mg/2 mg et avis d'inscription du 08/01/2014 pour les compléments de gamme TARKA LP 240 mg/2 mg et TARKA LP 240 mg/4 mg.

03.2 Posologies

TARKA LP 180 mg/2 mg :

« 1 comprimé par jour à prendre le matin. »

TARKA LP 240 mg/2 mg :

« TARKA LP 240 mg/2 mg est administré par voie orale à la posologie d'un comprimé par jour à prendre le matin, de préférence à heure fixe, au moins une demi-heure avant le petit déjeuner. [...] »

TARKA LP 240 mg/4 mg :

« TARKA LP 240 mg/4 mg est administré par voie orale à la posologie d'un comprimé par jour à prendre le matin, de préférence à heure fixe, au moins une demi-heure avant le petit déjeuner. [...] »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

► Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité :

- Une sous-analyse² de l'étude INVEST³ randomisée en ouvert qui a évalué l'efficacité sur la morbi-mortalité de stratégies thérapeutiques à base de vérapamil LP ou d'aténolol chez 22 576 patients coronariens atteints d'hypertension artérielle. Cette sous-analyse, prévue au protocole, avait pour objectif d'évaluer l'effet de ces stratégies thérapeutiques sur la mesure ambulatoire de la pression artérielle chez 117 patients. A 6 mois de traitement, près de 67 % des patients traités par vérapamil LP et 61 % de ceux traités par aténolol avaient reçu du trandolapril et/ou de l'hydrochlorothiazide en raison d'une pression artérielle non contrôlée (prévu au protocole). Aucune différence n'a été mise en évidence entre les stratégies thérapeutiques à base de vérapamil LP et d'aténolol sur la diminution de la pression artérielle à un an de traitement.
- Deux études cliniques^{4,5}, réalisées au Mexique, ont comparé l'efficacité du trandolapril à l'association fixe vérapamil/trandolapril sur la réduction du taux circulant de résistine ou l'augmentation du taux plasmatique d'adiponectine chez des patients présentant un diabétique de type 2 associé à une hypertension. Compte tenu des faiblesses méthodologiques de ces études, elles ne seront pas détaillées dans cet avis.

► Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

² Denardo SJ *et al.* Effects of Verapamil SR and Atenolol on 24-Hour Blood Pressure and Heart Rate in Hypertension Patients with Coronary Artery Disease: An International Verapamil SR-Trandolapril Ambulatory Monitoring Substudy. PLoS ONE. 2015.

³ Pepine CJ *et al.* A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized controlled Trial. JAMA. 2003; 290: 2805-16

⁴ Rubio-Guerra AF *et al.* Beneficial effect of combination therapy using an angiotensin-converting enzyme inhibitor plus verapamil on circulating resistin levels in hypertensive patients with type 2 diabetes. Exp Clin Cardiol. 2012; 17: 202-4

⁵ Rubio-Guerra AF *et al.* Impact of trandolapril therapy and its combination with a calcium channel blocker on plasma adiponectin levels in patients with type 2 diabetes and hypertension. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2011; 5: 193-7.

04.2 Tolérance

► Les nouvelles données de tolérance fournies par le laboratoire reposent sur les deux derniers PSUR couvrant la période du 16 mars 2013 au 15 mars 2017. Ils ont permis d'estimer l'exposition des patients au traitement à 1 071 391 patient-année. Durant cette période, 417 effets indésirables ont été rapportés dont 144 graves et 68 inattendus.

Au cours de cette période, 11 signaux de sécurité ont été détectés ; 7 ont été clôturés et ont fait l'objet de modifications du RCP :

- Interaction médicamenteuse avec l'ivabradine ;
- Interaction médicamenteuse avec le dabigatran ;
- Interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs de mTOR ;
- Interaction médicamenteuse avec d'autres agents agissant sur le système rénine-angiotensine ;
- Dyspnée ;
- Insuffisance rénale et hyperkaliémie ;
- Utilisation dans l'infarctus du myocarde.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications des RCP ont été réalisées (rectificatifs du 10/11/2014, du 04/04/2017 et du 08/08/2017) et ont notamment concerné les rubriques « Contre-indications », « Mises en garde et précautions d'emploi », « Interactions médicamenteuses » et « Grossesse et allaitement » (cf. Annexes).

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

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 annuel hiver 2017), le nombre de prescriptions des spécialités TARKA LP est estimé à 331 916 dont 236 162 pour TARKA LP 180 mg/2 mg.

Ces spécialités sont majoritairement prescrites dans l'hypertension artérielle (80 % des prescriptions) par des médecins généralistes (92 % des prescriptions) et des cardiologues (8 %).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science concernant l'hypertension artérielle et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte^{6,7,8,9}.

La prise en charge de l'hypertension artérielle repose en première intention sur des mesures hygiéno-diététiques associées ou non à un traitement médicamenteux et sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires associés. Chez les patients dont le risque cardiovasculaire est élevé (HTA de grade 1 avec insuffisance rénale chronique, de grade 2 avec ≥ 3 facteurs de risque ou de grade 3), un traitement médicamenteux peut être débuté d'emblée.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, le choix thérapeutique doit être adapté selon la physiopathologie de l'hypertension artérielle et les comorbidités associées. Il est recommandé d'instaurer en 1^{ère} intention une monothérapie par l'une des 4 classes

⁶ HAS. Évaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. Mars 2013.

⁷ HAS/SFHTA. Rapport d'élaboration. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

⁸ HAS/SFHTA. Fiche mémo. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

⁹ 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

d'antihypertenseurs ayant démontré un bénéfice sur la prévention des complications cardiovasculaires chez les hypertendus :

- les diurétiques thiazidiques (y compris chlorthalidone et indapamide), ou les diurétiques de l'anse en cas d'insuffisance rénale sévère, de syndrome néphrotique ou d'insuffisance cardiaque,
- les inhibiteurs calciques,
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les bêtabloquants peuvent également être utilisés mais apparaissent moins efficaces que les autres classes thérapeutiques vis à vis du risque d'accident vasculaire cérébral. Bien qu'ils ne soient plus une classe de choix en prévention primaire, ces médicaments restent un traitement de première intention en prévention secondaire des événements cardiaques chez les patients présentant un IDM récent ou une insuffisance cardiaque.

En cas de pression artérielle non contrôlée, il est recommandé d'instaurer une bithérapie qui comportera préférentiellement une association de deux classes parmi les quatre recommandées en 1^{ère} intention, en tenant compte du profil du patient, de l'historique de son traitement antihypertenseur ainsi que des thérapies associées. Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, il est recommandé de recourir à une trithérapie qui comportera idéalement l'association d'un bloqueur du système rénine angiotensine (IEC ou ARAI), d'un inhibiteur calcique et d'un diurétique thiazidique à dose optimale.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, la place de TARKA LP dans la stratégie thérapeutique n'a donc pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 05/12/2012 et du 08/01/2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TARKA LP 180 mg/2 mg, TARKA LP 240 mg/2 mg et TARKA LP 240 mg/4 mg reste important dans les indications respectives de leur AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications respectives de leur AMM.

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

▮ **Conditionnement :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, les posologies et les durées de traitement.

06 ANNEXES

Annexe 1 : Tableau comparatif des RCP de TARKA L.P. 180 mg/2 mg

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés**, les suppressions en caractères **barrés**, et modifications en caractères **surlignés**. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau

RCP en vigueur en juin 2012	RCP actuellement en vigueur
4.3. Contre-indications Liées au vérapamil Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de: • blocs auriculoventriculaires du 2^e et du 3^e degrés 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 (en perfusion), • le sultopride (voir rubrique 4.5); Liées au trandolapril Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de: • hypersensibilité au trandolapril, • antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, • insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/mn), • 2^e et 3^e trimestre de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).	4.3. Contre-indications Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de : • hypersensibilité au trandolapril, à un inhibiteur de l'enzyme de conversion, au vérapamil ou à l'un des excipients, • dialyse (voir rubrique 5.2), • cirrhose hépatique avec ascite (voir rubrique 5.2), • utilisation chez les enfants et les adolescents (< 18 ans), • patients traités simultanément par les antagonistes aux récepteurs β-adrénergiques par voie intraveineuse (à l'exception d'un usage en soins intensifs), • aldostérionisme primaire. Liées au vérapamil Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de : • bloc auriculoventriculaire du 2^{ème} ou 3^{ème} degré non appareillé, • choc cardiogénique, • bloc sino-auriculaire, • insuffisance cardiaque congestive, • antécédent récent d'infarctus du myocarde avec complications, • hypotension artérielle (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg), • dysfonction sinusale, notamment maladie sinusale chez les patients sans pacemaker fonctionnel, • fibrillation auriculaire/flutter auriculaire associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White, • en association avec (voir rubrique 4.5) : - o le dantrolène (en perfusion), - o l'ivabradine, - o le millepertuis, - o les bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque. Liées au trandolapril Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de : • antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, • 2^e et 3^e trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6), • angio-œdème héréditaire ou idiopathique, • sténose aortique ou mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, • insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/mn). L'association de TARKA à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

RCP en vigueur en juin 2012	RCP actuellement en vigueur
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Liées au trandolapril Ce médicament EST GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ en cas de : ☐ sténose bilatérale de l'artère rénale ou sur rein fonctionnellement unique, ☐ hyperkaliémie, ☐ allaitement, ☐ grossesse : Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement IEC soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6). ☐ Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou une dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés : - o à doses élevées, - o chez des patients insuffisants rénaux associant des maladies de système (collagénoses telles que lupus érythémateux disséminé ou sclérodermie), avec un traitement immunosuppresseur et/ou potentiellement leucopéniant. Le strict respect des posologies préconisées semble constituer la meilleure prévention de la survenue de ces événements. Toutefois, si un inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être administré chez ce type de patients, le rapport bénéfice/risque sera soigneusement mesuré. ☐ Angio-œdème (œdème de Quincke) Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, trandolapril inclus. Dans de tels cas, le trandolapril doit être arrêté immédiatement et le patient surveillé jusqu'à disparition de l'œdème. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes. L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml), doit être administrée rapidement et les autres traitements appropriés doivent être appliqués. La prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ne doit plus être envisagée par la suite chez ces patients (voir Rubrique 4.3 "Contre-indications"). Les patients ayant un antécédent d'œdème de Quincke non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ont un risque accru d'œdème de Quincke sous inhibiteur de l'enzyme de conversion. ☐ Hémodialyse Des réactions anaphylactoïdes (œdèmes de la langue et des lèvres avec dyspnée et baisse tensionnelle) ont également été observées au cours d'hémodialyses utilisant des membranes de haute perméabilité (polyacrylonitrile) chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est recommandé d'éviter cette association. Mises en garde spéciales 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. Précautions d'emploi Liées au vérapamil • Insuffisance cardiaque : Celle-ci doit être contrôlée avant la mise sous traitement. Dans le cas où un digitalique est prescrit, il est nécessaire.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Communes aux deux constituants La lecture de la pression artérielle dans le cadre de l'évaluation de la réponse thérapeutique au TARKA LP doit toujours être réalisée avant la prochaine dose. Altération de la fonction hépatique En cas d'insuffisance hépatique, la métabolisation du vérapamil est considérablement ralentie ; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée. La posologie doit être fortement diminuée, par exemple par un facteur 5. Le trandolapril étant transformé en métabolite actif dans le foie, ce traitement nécessite des précautions particulières et une surveillance étroite. Une adaptation posologique des deux principes actifs étant nécessaire, TARKA LP 180 mg/2 mg n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère. TARKA LP 180 mg/2 mg est contre-indiqué en cas de cirrhose hépatique avec ascite (voir rubrique 4.3). Les IEC ont été rarement associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite qui peut évoluer jusqu'à une nécrose fulminante hépatique et (parfois) à un décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Chez les patients recevant du vérapamil, 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. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé de doser les enzymes hépatiques. En cas d'élévation des enzymes hépatiques et à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement par TARKA LP 180 mg/2 mg doit être interrompu de manière définitive et les patients doivent recevoir un suivi médical. Maladies affectant la transmission neuro-musculaire TARKA LP 180 mg/2 mg doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie dans laquelle la transmission neuro-musculaire est affectée (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton, dystrophie musculaire de Duchenne avancée). Patient âgé TARKA LP 180 mg/2 mg a été étudié chez un nombre limité de patients hypertendus âgés. Les données de pharmacocinétique montrent que la biodisponibilité de TARKA LP est supérieure chez les patients âgés par rapport aux sujets plus jeunes. Certains patients âgés peuvent présenter un effet antihypertenseur majoré. L'évaluation de la fonction rénale en début de traitement est recommandée. Enfant et adolescent de moins de 18 ans TARKA LP 180 mg/2 mg n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, en l'absence de travaux cliniques effectués sur cette catégorie de patients (voir rubrique 4.3). Allaitement L'allaitement est déconseillé durant le traitement par TARKA LP 180 mg/2 mg (voir rubrique 4.6). Lactose Ce médicament contient du lactose. Chaque comprimé pelliculé contient 107 mg de lactose (sous forme monohydrate). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Sodium Ce médicament contient 1,12 mmol (soit 25,71 mg) de sodium par comprimé. Il faut en tenir compte chez les patients qui suivent un régime hyposodé strict. Associations déconseillées L'utilisation de TARKA LP 180 mg/2 mg est déconseillée en cas de traitement concomitant par les bêta-bloquants, par l'esmolol en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche, le triazolam, la colchicine, le fingoimod, l'eribuline, la fidaxomicine, la quinidine, les diurétiques épargneurs de potassium, les sels de potassium, le lithium et l'estrémustine (voir rubrique 4.5).

RCP en vigueur en juin 2012	RCP actuellement en vigueur
- o de surveiller étroitement la conduction auriculo-ventriculaire (effets additifs); - o 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 auriculo-ventriculaire du premier 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. • 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. • 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. Liées au trandolapril □ Toux Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée. □ Enfant L'efficacité et la tolérance du trandolapril chez l'enfant n'ont pas été établies. □ Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc.) Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone est observée, en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé), chez les patients à pression artérielle initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, de cirrhose oedémato-ascitique ou d'insuffisance cardiaque congestive. Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou, quoique rarement et dans un délai plus variable, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle parfois aiguë. L'hypotension artérielle peut comporter un risque particulier chez les sujets ayant une insuffisance coronaire ou une insuffisance circulatoire cérébrale. Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit alors être progressive. □ Sujet âgé La fonction rénale et la kaliémie sont appréciées avant le début du traitement. La dose de départ est ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, a fortiori en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute hypotension de survenue brutale. □ Sujet ayant une athérosclérose connue	Liées au vérapamil <i>Bloc auriculoventriculaire du premier degré</i> Celui-ci peut être majoré et conduire à un bloc complet (en particulier au pic de concentration). Utiliser TARKA LP 180 mg/2 mg avec précaution. Bradycardie Utiliser TARKA LP 180 mg/2 mg avec précaution. Liées au trandolapril <i>Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc.)</i> Chez les patients hypertendus sans complication, une hypotension symptomatique peut être observée après la première administration ou après une augmentation de la dose. Ce risque est élevé chez les patients ayant une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone, en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé, dialyse, déshydratation, diarrhées ou vomissements), en cas de sténose artérielle rénale, de diminution de la fonction ventriculaire gauche, d'hypertension rénovasculaire, de cirrhose oedémato-ascitique ou d'insuffisance cardiaque congestive. En effet, le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone chez ces patients par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou, quoique rarement et dans un délai plus variable, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle parfois aiguë. Chez ces patients, la volémie et la déplétion sodique doivent être corrigées avant traitement et il est préférable d'initier le traitement en milieu hospitalier. Si une hypotension survient pendant la titration, le patient doit être mis en position couchée et si nécessaire, un remplissage volémique peut être effectué par une supplémentation orale de liquide ou par une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium isotonique. Une réponse hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra généralement être poursuivi sans problème une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit être réalisée sous stricte surveillance médicale et de façon progressive et un ajustement posologique envisagé. L'hypotension artérielle peut comporter un risque particulier chez les sujets ayant une insuffisance coronaire ou une insuffisance circulatoire cérébrale (par exemple, risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral). En cas d'hypotension artérielle ou d'insuffisance rénale durant le traitement, une diminution de la posologie ou l'arrêt du trandolapril peut être nécessaire. Hypertension rénovasculaire Le traitement de l'hypertension artérielle rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les IEC peuvent être utiles aux malades présentant une hypertension rénovasculaire dans l'attente de l'intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible. Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose sur rein fonctionnellement unique sont traités avec des IEC. La perte de la fonction rénale peut survenir avec seulement des modifications mineures de la créatinine sérique. Chez ces patients, le traitement sera initié sous surveillance médicale étroite avec de faibles doses puis avec une augmentation progressive de la posologie et un contrôle de la fonction rénale. Le traitement par diurétique étant un facteur supplémentaire de risque, celui-ci doit être arrêté et la fonction rénale ainsi que la kaliémie doivent être surveillées pendant les premières semaines de traitement. Insuffisance rénale (voir rubrique 4.3) Certains patients hypertendus sans altération rénale préexistante ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique lorsque le trandolapril a été prescrit en même temps qu'un diurétique.

RCP en vigueur en juin 2012	RCP actuellement en vigueur
Puisque le risque d'hypotension existe chez tous les patients, on sera particulièrement prudent chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en débutant le traitement à faible posologie. Ne pas interrompre brutalement un traitement par bêta-bloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne: l'inhibiteur de l'enzyme de conversion sera ajouté dans un premier temps au bêta-bloquant. ☐ Hypertension rénovasculaire Le traitement de l'hypertension artérielle rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utiles aux malades présentant une hypertension rénovasculaire dans l'attente de l'intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible. Une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie doit être exercée, certains patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement. ☐ Autres populations à risque Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (stade IV) ou chez les patients diabétiques insulino-dépendants (tendance spontanée à l'hyperkaliémie), l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite. ☐ Anémie Une anémie avec baisse du taux d'hémoglobine a été mise en évidence chez des patients transplantés rénaux ou hémodialysés, baisse d'autant plus importante que les valeurs de départ sont plus élevées. Cet effet ne semble pas dose-dépendant mais serait lié au mécanisme d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Cette baisse est modérée; elle survient dans un délai de 1 à 6 mois puis reste stable. Elle est réversible à l'arrêt du traitement. Celui-ci peut être poursuivi chez ce type de patient, en pratiquant un contrôle hématologique régulier. ☐ Intervention chirurgicale En cas d'anesthésie, et plus encore lorsque l'anesthésie est pratiquée avec des agents à potentiel hypotenseur, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont à l'origine d'une hypotension. L'interruption thérapeutique, lorsqu'elle est possible, est donc recommandée l'avant-veille de l'intervention chirurgicale, notamment pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à durée d'action longue comme le trandolapril.	Une protéinurie peut être observée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou une sténose bilatérale des artères rénales ou sténose de l'artère sur rein unique, il y a un risque d'altération aiguë de la fonction rénale (insuffisance rénale aiguë). Si elle est diagnostiquée rapidement, cette altération de la fonction rénale est réversible après l'arrêt du traitement. <u>Surveillance de la fonction rénale</u> La fonction rénale des patients ayant une insuffisance rénale modérée doit être surveillée avant l'initiation du traitement puis au cours du traitement. <u>Transplantation rénale</u> Il n'existe pas de données relatives à l'administration de trandolapril chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente. Un traitement par le trandolapril n'est donc pas recommandé. <u>Protéinurie</u> Une protéinurie peut être observée chez des patients présentant une altération de la fonction rénale ou en cas d'administration de doses relativement élevées d'IEC. <u>Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)</u> Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1). Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. <u>Angio-œdème (œdème de Quincke)</u> [...] Des précautions sont à prendre chez les patients ayant un antécédent d'angio-œdème idiopathique. TARKA LP 180 mg/2 mg est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC (voir rubrique 4.3). Il a été rapporté une incidence plus élevée d'angio-œdème sous IEC dans la population noire par rapport aux autres races. <u>Angio-œdème intestinal</u> Un angio-œdème intestinal a été très rarement rapporté chez des patients traités par IEC. Ces patients ont présenté des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements); dans certains cas, il n'y avait pas d'angio-œdème de la face préalable et les taux de C-1 estérase étaient normaux. L'angio-œdème était diagnostiqué par différents moyens incluant le scanner, l'échographie ou lors d'une intervention chirurgicale et les symptômes ont disparu après l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit être inclus dans le diagnostic différentiel des patients sous IEC présentant des douleurs abdominales (voir rubrique 4.8). [...] <u>Hyperkaliémie</u> Des augmentations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités par IEC, trandolapril inclus. Les facteurs augmentant le risque de présenter une hyperkaliémie comprennent une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), un diabète, des événements intercurrents, en particulier déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et prise concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple: spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), de suppléments potassiques ou de sels de remplacement contenant du potassium ou de médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (par exemple, héparine). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium ou de sels de remplacement contenant

RCP en vigueur en juin 2012	RCP actuellement en vigueur
	du potassium en particulier chez les patients ayant une altération de la fonction rénale peut induire une augmentation importante du potassium sérique. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante de trandolapril et de l'un des médicaments mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être administrés avec précaution et sous contrôle fréquent de la kaliémie (voir rubrique 4.5). [...] <i>Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé</i> Le risque de neutropénie semble être dépendant du type d'IEC, de la dose et de l'état clinique du patient. Des IEC ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou une dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés : • à doses élevées, • chez des patients insuffisants rénaux associant des maladies de système (collagénoses telles que lupus érythémateux disséminé ou sclérodermie), avec un traitement immunosuppresseur et/ou potentiellement leucopéniant. La neutropénie est réversible après l'arrêt de l'IEC. Le strict respect des posologies préconisées semble constituer la meilleure prévention de la survenue de ces événements. Toutefois, si un inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être administré chez ce type de patients, le rapport bénéfice/risque sera soigneusement mesuré. Le trandolapril doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant une maladie du collagène vasculaire, un traitement immunosuppresseur, un traitement par allopurinol ou procainamide ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, particulièrement en cas d'insuffisance rénale pré-existante. Chez ces patients, un contrôle régulier des leucocytes et des protéines urinaires doit être réalisé. [...] <i>Patients diabétiques</i> Chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou par l'insuline, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement par l'IEC (voir rubrique 4.5). [...].

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

LIÉES AU VÉRAPAMIL

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.

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, carvedilol, 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).

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, 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.

+ 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.

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

Les interactions avec d'autres médicaments peuvent être le résultat d'une interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou d'une association des deux. Dans le cas où les effets sont associés à des interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, une référence croisée à la rubrique concernée est inclus.

Liées à l'association :

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Allopurinol, cytostatiques, immunosuppresseurs, corticoïdes ou procainamide

Une administration concomitante avec un IEC peut entraîner à une augmentation du risque de leucopénie (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).

+ Anesthésiques

Augmentation des effets hypotenseurs de certains anesthésiques (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).

+ Antihypertenseurs

Augmentation de l'effet hypotenseur de TARKA LP (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).

+ Baclofène

[...]

+ Myorelaxant

L'effet des relaxants musculaires (tels que les bloquants neuromusculaires) peut être accru.

+ Stupéfiants/Antipsychotiques

Hypotension orthostatique.

+ Tranquillisants/antidépresseurs

Comme avec tous les antihypertenseurs, les tranquillisants ou antidépresseurs contenant de l'imipramine peuvent augmenter le risque d'hypotension orthostatique lors de l'association avec TARKA LP (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).

Associations à prendre en compte

+ Alcool

Augmentation de l'effet antihypertenseur de TARKA LP.

+ Alphabloquants à visée urologique : alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine

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

+ Amifostine

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antihypertenseurs alpha-bloquants

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

+ Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Comme avec tous les antihypertenseurs, les AINS (incluant l'acide acétylsalicylique à des doses plus importantes en tant que médicament anti-inflammatoire, par exemple pour le soulagement des douleurs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur du trandolapril. Le contrôle de la pression artérielle doit être renforcé lors de la prise concomitante d'AINS ou le traitement par AINS doit être arrêté chez un patient traité par trandolapril. De plus, il a été décrit que les AINS et les IEC ont un effet additif sur l'augmentation du potassium sérique, alors que la fonction rénale peut être

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). <u>Surveillance clinique régulière.</u> + Atorvastatine, simvastatine Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). <u>Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'hypocholestérolémiant, utilisation d'une autre statine.</u> + 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). 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, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, 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, ECG 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. <u>Associations à prendre en compte</u> + Clonidine, guanfacine	diminuée. Ces effets sont en principe réversibles, et apparaissent en particulier chez des patients qui ont une fonction rénale altérée. Chez les patients avec une insuffisance cardiaque, la prise d'AINS incluant l'acide acétylsalicylique, sauf si celui-ci est utilisé à doses faibles comme inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, en association avec des IEC doit être évitée. L'association d'acide acétylsalicylique avec le vérapamil peut modifier le profil de tolérance de l'acide acétylsalicylique (peut augmenter le risque de saignement). Liées au vérapamil : Médicaments antiarythmiques De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques. L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidines, sotalol...) est contre-indiquée. L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques. L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG. Médicaments bradycardisants De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques... etc. Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil Les études <i>in vitro</i> sur le métabolisme montrent que le vérapamil est métabolisé par les cytochromes P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C18. Le vérapamil est un inhibiteur connu des enzymes CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp). Des interactions cliniquement significatives ont été rapportées avec les inhibiteurs du CYP3A4, entraînant des augmentations des taux plasmatiques de vérapamil alors que les inducteurs du CYP3A4 ont entraîné une diminution des taux plasmatiques de vérapamil. Par conséquent, les patients doivent être surveillés en ce qui concerne les interactions médicamenteuses. Exemples de ce type d'interactions : • Le vérapamil peut augmenter les concentrations plasmatiques de : almotriptan, buspirone, carbamazépine, ciclosporine, digoxine, digitoxine, doxorubicine, évérolimus, glyburide (glibenclamide), imipramine, métoprolol, midazolam, prazosine, propranolol, quinidine, sirolimus, tacrolimus, térazosine et theophylline, ce qui peut augmenter le risque de toxicité de ces produits. Si nécessaire, des ajustements posologiques ou une surveillance renforcée des concentrations plasmatiques devront être mis en place. • Le vérapamil peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'hmg-CoA reductase : une augmentation de l'exposition a été rapportée avec la simvastatine (métabolisée par le CYP3A4) lorsqu'elle était administrée avec le vérapamil. L'administration concomitante de vérapamil et de hautes doses de simvastatine augmente le risque de myopathie / rhabdomyolyse. • Les concentrations de vérapamil peuvent être augmentées par : atorvastatine, cimétidine, clarithromycine, érythromycine et télicycline. • Les concentrations de vérapamil peuvent être diminuées par : phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, sulfapyrazone et millepertuis. Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3) + Dantrolène (perfusion) (par mesure de prudence) Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de
---	---

Troubles de l'automatisme et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets indésirables.

LIEES AU TRANDOLAPRIL

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie: les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprim.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risque associés.

Ce risque est majoré en cas d'association aux médicaments suscités.

Associations déconseillées

+ **Diurétiques épargneurs de potassium : seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamterène)**

Hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémisants).

Association déconseillée sauf s'il existe une hypokaliémie.

+ **Potassium (sels)**

Hyperkaliémie (potentiellement létale) surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémisants).

Association déconseillée sauf s'il existe une hypokaliémie.

+ **Lithium**

Augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie.

+ **Estramustine**

Risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **AINS (voie générale), y compris les inhibiteurs sélectifs de cox-2 et acide acétylsalicylique (Aspirine) ≥ 3 g/j**

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due au AINS ou à l'Aspirine).

Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ **Diurétiques épargneurs de potassium : seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamterène)**

Pour en moyenne 25 mg de spironolactone par jour.

Dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque classes III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection inférieure à 35% et préalablement traitée par l'association IEC + diurétique de l'anse: risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association.

Vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale préalables. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).

+ **Diurétiques hypokaliémisants**

Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée pré-existante. Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée (en particulier, chez les patients récemment traités par diurétiques, en cas de régime hyposodé, chez les hémodialysés), il faut:

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.

+ **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.

+ **Millepertuis**

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

+ **Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque**

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.

Associations déconseillées

(voir rubrique 4.4)

+ **Bêta-bloquants par voie intraveineuse**

L'association de vérapamil avec des bêta-bloquants peut provoquer une forte perturbation de la conduction auriculo-ventriculaire, qui peut entraîner une bradycardie sévère dans certains cas. Un effet cardiodépresseur important peut aussi se produire.

+ **Autres bêta-bloquants (sauf esmolol)**

[...]

+ **Colchicine**

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

La colchicine est un substrat du CYP3A et du transporteur glycoprotéine P (P-gp). Le vérapamil est connu pour inhiber le CYP3A et la P-gp. Lorsque le vérapamil et la colchicine sont administrés ensemble, l'inhibition de la P-gp et / ou du CYP3A par le vérapamil peut conduire à une exposition accrue à la colchicine.

+ **Eribuline**

Augmentation des concentrations plasmatiques d'eribuline.

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

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque.

+ **Fidaxomicine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de fidaxomicine.

+ **Fingolimod**

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

+ **Lithium**

[...]

+ **Quinidine**

Risque de majoration importante des effets hémodynamiques du vérapamil, avec hypotension et bradycardie sévères (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).

+ **Triazolam**

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Aliskiren**

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

+ **Amiodarone**

□ soit arrêter le diurétique avant de débiter le traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement.

□ soit administrer des doses initiales réduites d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et augmenter progressivement la posologie.

Surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.

+ Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiants)

Décrit pour le captopril, l'énalapril.

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiants. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline).

Renforcer l'autosurveillance glycémique.

LIEES A L'ASSOCIATION

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur.

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

Associations à prendre en compte

+ Alpha-bloquants à visée urologique : alfuzosine, prazosine, térazosine, tamsulosine

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

+ Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques

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).

+ Amifostine

Majoration de l'effet antihypertenseur.

Risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez les personnes âgées.

Surveillance clinique et ECG.

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

[...]

+ Atorvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse par 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.**

+ 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.

+ Ciclosporine

Augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine (diminution de son métabolisme hépatique) **et majoration du risque de gingivopathie.** Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt.

+ Dabigatran

L'administration concomitante de vérapamil et de dabigatran peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du dabigatran. Des précautions doivent être prises étant donné le risque de saignement. Lorsque le dabigatran éxétilate (150 mg) a été co-administré avec le vérapamil par voie orale, la C_{max} et l'ASC du dabigatran ont augmenté, mais l'importance de ce changement diffère en fonction du moment de l'administration et de la forme pharmaceutique du vérapamil. L'exposition au dabigatran a augmenté en cas d'administration concomitante de vérapamil 240 mg à libération prolongée (augmentation de la C_{max} d'environ 90 % et de l'ASC d'environ 70 %).

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

+ Digoxine et digitoxine

Il a été rapporté qu'une utilisation concomitante de digoxine et de vérapamil a entraîné une augmentation de 50 à 75% des concentrations plasmatiques de digoxine, nécessitant une diminution des doses de digoxine et digitoxine. Il a également été montré que le vérapamil diminuait l'élimination rénale et extrarénale de la digitoxine de 27% et de 29% respectivement (voir Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).

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, 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.

+ 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

[...]

+ Esmolol, si la fonction ventriculaire gauche est normale

[...]

+ 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.

	+ 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. + Médicaments dépresseurs cardiaques L'utilisation simultanée de vérapamil et de dépresseurs cardiaques, à savoir de médicaments qui inhibent la génération et la conduction de l'impulsion au niveau cardiaque (par exemple, bêta-bloquants, antiarythmiques, anesthésiques par voie inhalée) peut conduire à des effets additifs indésirables (voir Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil). + Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide); antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol) ; certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide, fluphenazine, pipamperone, pipotiazine, zuclopenthixole), autre : bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfántrine, mizolastine, moxifloxacin, méthadone, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV. [...] + Midazolam [...] + Quinidine Chez les patients atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique (obstructive), une hypotension et un œdème pulmonaire ont été rapportés dans un petit nombre de cas lors de l'utilisation concomitante de quinidine et de vérapamil par voie orale (voir Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil). + Rifampicine [...] + 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. + 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. + 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 + Clonidine, guanfacine Troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets négatifs sur la conduction). + Doxorubicine Risque de majoration de la toxicité de la doxorubicine par augmentation de ses concentrations plasmatiques. + Jus de pamplemousse Augmentation des concentrations plasmatiques de vérapamil, avec risque de survenue d'effets indésirables.
--	---

	+ Pilocarpine Risque de bradycardie excessive (addition des effets). + Ticagrelor Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrelor par diminution de son métabolisme hépatique. Liées au trandolapril Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1). Médicaments hyperkaliémants Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprim. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprim, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapitre. Associations contre-indiquées + Aliskiren (chez le patient diabétique ou insuffisant rénal) Risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Associations déconseillées + Aliskiren Risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. + Diurétiques épargneurs de potassium : seuls ou associés (amiloride, spironolactone, triamtérene), sauf pour l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en cas d'hypokaliémie Risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémants). Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale. + Estramustine Risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique (angio-œdème). + Lithium Augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie. + Potassium (sels), sauf s'il existe une hypokaliémie Hyperkaliémie (potentiellement létale) surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémants) sauf s'il existe une hypokaliémie. Si l'association est justifiée, contrôle régulier de la kaliémie.
--	---

	Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Antidiabétiques : insulines, sulfamides hypoglycémiants L'utilisation des IEC peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiants. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline ou en sulfamides hypoglycémiants). Renforcer l'autosurveillance glycémique et une adaptation posologique des antidiabétiques ou de TARKA LP peut être nécessaire, surtout au début du traitement car risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4). + Diurétiques hypokaliémiants Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée pré-existante et/ou hypovolémie. Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut : • soit arrêter le diurétique avant de débiter le traitement par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ; • soit administrer des doses initiales réduites d'IEC et augmenter progressivement la posologie. • soit en augmentant la volémie et la prise de sel avant le traitement. Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé. Surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC. + Eplérénone Majoration du risque d'hyperkaliémie, notamment chez le sujet âgé. Contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale pendant l'association. + Spironolactone Avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC. Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque classes III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection inférieure à 35% et préalablement traitée par l'association IEC + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale préalables. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite). Associations à prendre en compte + Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II Dans les indications où cette association est possible, risque accru de dégradation de la fonction rénale, voire insuffisance rénale aiguë, et majoration de l'hyperkaliémie, ainsi que de l'hypotension et des syncopes. + Antiacides Diminution de la biodisponibilité des IEC. + Gliptines Majoration du risque de la survenue d'angio-oedèmes, par réduction de l'activité de l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) par la gliptine, chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion. + Sels d'or Avec les sels d'or administrés par voie IV : risque de réaction « nitritoïde » à l'introduction de l'IEC (nausées, vomissements, effets vasomoteurs à type de flush, hypotension, éventuellement collapsus). + Sympathomimétiques Réduction de l'effet anti-hypertenseur des IEC ; les patients doivent être étroitement surveillés pour s'assurer que l'effet souhaité est bien obtenu.
--	---

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de TARKA LP 180 mg/2 mg est déconseillée au cours du premier trimestre de la grossesse.

La découverte fortuite d'une grossesse à ce terme ne justifie pas une interruption de celle-ci.

En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par TARKA LP 180 mg/2 mg doit être arrêté

immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'utilisation de TARKA LP 180 mg/2 mg est contre-indiquée à partir du second trimestre de la grossesse.

Données liées au trandolapril:

L'utilisation d'IEC est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).

L'utilisation des IEC est contre-indiquée au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. A moins que le traitement IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf. aussi rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

Données liées au vérapamil:

□ Premier et second trimestres

Les données cliniques sont insuffisantes, bien que les données animales soient rassurantes.

□ Troisième trimestre

Les données animales ainsi que les données cliniques en nombre limité sont rassurantes.

Allaitement

L'allaitement est déconseillé lors de l'utilisation de TARKA LP 180 mg/2 mg.

Le trandolapril et le vérapamil sont excrétés dans le lait maternel.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Données liées au trandolapril :

[...]

Données liées au vérapamil :

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.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vérapamil lorsqu'il est administré pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le vérapamil pendant le premier et le deuxième trimestre 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 au cours du troisième trimestre de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire.

Le vérapamil peut inhiber les contractions s'il est utilisé à la fin de la grossesse. Une bradycardie fœtale et une hypotension ne peuvent être exclues compte-tenu des propriétés pharmacologiques.

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du trandolapril au cours de l'allaitement, le trandolapril est déconseillé et il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

L'allaitement est déconseillé lors de l'utilisation de TARKA LP (voir rubrique 4.4), le trandolapril et le vérapamil étant excrétés dans le lait maternel.

Le passage du vérapamil dans le lait maternel est faible. Cependant, compte-tenu des propriétés pharmacologiques du produit, l'allaitement est déconseillé.

Annexe 2 : Tableau comparatif des RCP de TARKA L.P. 240 mg/2 mg et TARKA L.P. 240 mg/4 mg

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés**, les suppressions en caractères **barrés**, et modifications en caractères **surlignés**. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau

RCP en vigueur en juin 2012	RCP actuellement en vigueur
4.3. Contre-indications Liées aux deux constituants : Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de : - hypersensibilité à l'un des constituants, - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/mn), dialyse (voir rubrique 5.2), - cirrhose hépatique avec ascite (voir rubrique 5.2). Liées au vérapamil : Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de : - bloc auriculoventriculaire du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré non appareillé, - choc cardiogénique, - insuffisance cardiaque congestive, - hypotension artérielle (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg), - dysfonction sinusale, - fibrillation auriculaire/flutter auriculaire associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White, - en association avec (voir rubrique 4.5) : - l'aliskiren, - le dantrolène (en perfusion), - le sertindole, - le millepertuis. Liées au trandolapril : Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de : - antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6). angio-œdème héréditaire ou idiopathique,	4.3. Contre-indications Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de : - hypersensibilité au trandolapril, à un inhibiteur de l'enzyme de conversion, au vérapamil ou à l'un des excipients, - dialyse (voir rubrique 5.2), - cirrhose hépatique avec ascite (voir rubrique 5.2), - utilisation chez les enfants et les adolescents (< 18 ans), - patients traités simultanément par les antagonistes aux récepteurs β-adrénergiques par voie intraveineuse (à l'exception d'un usage en soins intensifs), - aldostéronisme primaire. Liées au vérapamil Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de : - bloc auriculoventriculaire du 2^{ème} ou 3^{ème} degré non appareillé, - choc cardiogénique, - bloc sino-auriculaire, - insuffisance cardiaque congestive, - antécédent récent d'infarctus du myocarde avec complications, - hypotension artérielle (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg), - dysfonction sinusale, notamment maladie sinusale chez les patients sans pacemaker fonctionnel, - fibrillation auriculaire/flutter auriculaire associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White, - en association avec (voir rubrique 4.5) : - le dantrolène (en perfusion), - l'ivabradine, - le millepertuis, - les bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque. Liées au trandolapril Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de : - antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6), - angio-œdème héréditaire ou idiopathique, - sténose aortique ou mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/mn). L'association de TARKA à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Communes aux deux constituants : Altération de la fonction hépatique En cas d'insuffisance hépatique, la métabolisation du vérapamil est considérablement ralentie ; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée. La posologie doit être fortement diminuée, par exemple par un facteur 5. Le trandolapril étant transformé en métabolite actif dans le foie, ce traitement nécessite des	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Communes aux deux constituants La lecture de la pression artérielle dans le cadre de l'évaluation de la réponse thérapeutique au TARKA LP doit toujours être réalisée avant la prochaine dose. Altération de la fonction hépatique En cas d'insuffisance hépatique, la métabolisation du vérapamil est considérablement ralentie ; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée. La posologie doit être fortement diminuée, par exemple par un facteur

RCP en vigueur en juin 2012	RCP actuellement en vigueur
précautions particulières et une surveillance étroite. Une adaptation posologique des deux principes actifs étant nécessaire, TARKA LP 240 mg/2 mg n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère. Les IEC ont été rarement associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite qui peut évoluer jusqu'à une nécrose fulminante hépatique et (parfois) à un décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Chez les patients recevant du vérapamil, 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. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé de doser les enzymes hépatiques. En cas d'élévation des enzymes hépatiques et à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement par TARKA LP 240 mg/2 mg doit être interrompu de manière définitive <u>Patient âgé</u> [...] <u>Enfant et adolescent de moins de 18 ans.</u> [...] <u>Allaitement</u> [...] <u>Lactose</u> Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). <u>Liées au vérapamil :</u> [...] <u>Liées au trandolapril :</u> <u>Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc...)</u> Chez les patients hypertendus sans complication, une hypotension symptomatique est rarement observée après la première administration ou après une augmentation de la dose. Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone est observée dans certaines conditions, en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé, dialyse, diarrhées ou vomissements), en cas de sténose artérielle rénale, de cirrhose œdémato-ascitique ou d'insuffisance cardiaque congestive. Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou, quoique rarement et dans un délai plus variable, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle parfois aiguë. L'hypotension artérielle peut comporter un risque particulier chez les sujets ayant une insuffisance coronaire ou une insuffisance circulatoire cérébrale (par exemple, risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral). Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit être réalisée sous stricte surveillance médicale et de façon progressive.	5. Le trandolapril étant transformé en métabolite actif dans le foie, ce traitement nécessite des précautions particulières et une surveillance étroite. Une adaptation posologique des deux principes actifs étant nécessaire, TARKA LP 240 mg/2 mg n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère. TARKA LP 240 mg/2 mg est contre-indiqué en cas de cirrhose hépatique avec ascite (voir rubrique 4.3). Les IEC ont été rarement associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite qui peut évoluer jusqu'à une nécrose fulminante hépatique et (parfois) à un décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Chez les patients recevant du vérapamil, 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. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé de doser les enzymes hépatiques. En cas d'élévation des enzymes hépatiques et à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement par TARKA LP 240 mg/2 mg doit être interrompu de manière définitive et les patients doivent recevoir un suivi médical. Maladies affectant la transmission neuro-musculaire TARKA LP 240 mg/2 mg doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie dans laquelle la transmission neuro-musculaire est affectée (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton, dystrophie musculaire de Duchenne avancée). <u>Patient âgé</u> [...] <u>Enfant et adolescent de moins de 18 ans.</u> [...] <u>Allaitement</u> [...] <u>Lactose</u> Ce médicament contient du lactose. Chaque comprimé pelliculé contient 107 mg de lactose (sous forme monohydrate). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Sodium Ce médicament contient 1,49 mmol (soit 34,3 mg) de sodium par comprimé. Il faut en tenir compte chez les patients qui suivent un régime hyposodé strict. <u>Associations déconseillées</u> L'utilisation de TARKA LP 240 mg/2 mg est déconseillée en cas de traitement concomitant par les bêta-bloquants, par l'esmolol en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche, le triazolam, la colchicine, le fingolimod, l'eribuline, la fidaxomicine, la quinidine, les diurétiques épargneurs de potassium, les sels de potassium, le lithium et l'estrามustiné (voir rubrique 4.5). <u>Liées au vérapamil</u> [...] <u>Liées au trandolapril</u> <u>Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc.)</u> Chez les patients hypertendus sans complication, une hypotension symptomatique peut être observée après la première administration ou après une augmentation de la dose. Ce risque est élevé chez les patients ayant une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone, en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé, dialyse, déshydratation, diarrhées ou vomissements), en cas de sténose artérielle rénale, de

RCP en vigueur en juin 2012	RCP actuellement en vigueur
En cas d'hypotension artérielle ou d'insuffisance rénale durant le traitement, une diminution de la posologie ou l'arrêt du trandolapril peut être nécessaire. Si une hypotension survient, le patient doit être mis en position couchée et si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium isotonique. Une réponse hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra généralement être poursuivi sans problème une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. <u>Hypertension rénovasculaire</u> [...] <u>Insuffisance rénale</u> Certains patients hypertendus sans altération rénale préexistante ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique lorsque le trandolapril a été prescrit en même temps qu'un diurétique. Une protéinurie peut être observée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou une sténose bilatérale des artères rénales ou sténose de l'artère sur rein unique, il y a un risque d'altération de la fonction rénale. Si elle est diagnostiquée rapidement, cette altération de la fonction rénale est réversible après l'arrêt du traitement. <u>Transplantation rénale</u> [...] <u>Surveillance de la fonction rénale</u> [...] <u>Angio-œdème (œdème de Quincke)</u> [...] Les patients ayant un antécédent d'œdème de Quincke non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ont un risque accru d'œdème de Quincke sous inhibiteur de l'enzyme de conversion. Il a été rapporté une incidence plus élevée d'angio-œdème sous IEC dans la population noire par rapport aux autres races. Un angio-œdème intestinal a été très rarement rapporté chez des patients traités par IEC. Ces patients ont présenté des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, il n'y avait pas d'angio-œdème de la face préalable et les taux de C-1 estérase étaient normaux. L'angio-œdème était diagnostiqué par différents moyens incluant le scanner, l'échographie ou lors d'une intervention chirurgicale et les symptômes ont disparu après l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit être inclus dans le diagnostic différentiel des patients sous IEC présentant des douleurs abdominales (voir rubrique 4.8). <u>Toux</u> [...] <u>Hyperkaliémie</u> [...] <u>Intervention chirurgicale</u> [...] <u>Sténose des valves aortique et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique</u> Comme tous les vasodilatateurs, les IEC doivent être prescrits avec précaution chez les patients ayant une sténose de la valve mitrale et une obstruction du débit ventriculaire gauche telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique. <u>Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé</u> Des IEC ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou une dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés : à doses élevées,	diminution de la fonction ventriculaire gauche, d'hypertension rénovasculaire, de cirrhose œdémato-ascitique ou d'insuffisance cardiaque congestive. En effet, le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone chez ces patients par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou, quoique rarement et dans un délai plus variable, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle parfois aiguë. Chez ces patients, la volémie et la déplétion sodique doivent être corrigées avant traitement et il est préférable d'initier le traitement en milieu hospitalier. Si une hypotension survient pendant la titration, le patient doit être mis en position couchée et si nécessaire, un remplissage volémique peut être effectué par une supplémentation orale de liquide ou par une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium isotonique. Une réponse hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra généralement être poursuivi sans problème une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit être réalisée sous stricte surveillance médicale et de façon progressive et un ajustement posologique envisagé. L'hypotension artérielle peut comporter un risque particulier chez les sujets ayant une insuffisance coronaire ou une insuffisance circulatoire cérébrale (par exemple, risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral). En cas d'hypotension artérielle ou d'insuffisance rénale durant le traitement, une diminution de la posologie ou l'arrêt du trandolapril peut être nécessaire. <u>Hypertension rénovasculaire</u> [...] <u>Insuffisance rénale</u> (voir rubrique 4.3) Certains patients hypertendus sans altération rénale préexistante ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique lorsque le trandolapril a été prescrit en même temps qu'un diurétique. Une protéinurie peut être observée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou une sténose bilatérale des artères rénales ou sténose de l'artère sur rein unique, il y a un risque d'altération aiguë de la fonction rénale (insuffisance rénale aiguë). Si elle est diagnostiquée rapidement, cette altération de la fonction rénale est réversible après l'arrêt du traitement. <u>Surveillance de la fonction rénale</u> [...] <u>Transplantation rénale</u> [...] <u>Protéinurie</u> Une protéinurie peut être observée chez des patients présentant une altération de la fonction rénale ou en cas d'administration de doses relativement élevées d'IEC. <u>Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)</u> Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1). Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. <u>Angio-œdème (œdème de Quincke)</u> [...] Les patients ayant un antécédent d'œdème de Quincke non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de

RCP en vigueur en juin 2012	RCP actuellement en vigueur
chez des patients insuffisants rénaux associant des maladies de système (collagénoses telles que lupus érythémateux disséminé ou sclérodermie), avec un traitement immunosuppresseur et/ou potentiellement leucopéniant. La neutropénie est réversible après l'arrêt de l'IEC. Le strict respect des posologies préconisées semble constituer la meilleure prévention de la survenue de ces événements. Toutefois, si un inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être administré chez ce type de patients, le rapport bénéfice/risque sera soigneusement mesuré. Le trandolapril doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant une maladie du collagène vasculaire, un traitement immunosuppresseur, un traitement par allopurinol ou procainamide ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, particulièrement en cas d'insuffisance rénale pré-existante. Chez ces patients, un contrôle régulier des leucocytes et des protéines urinaires doit être réalisé. <u>Anémie</u> [...] <u>Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux piqûres d'hyménoptères</u> [...] <u>Réactions anaphylactoïdes lors d'aphérèses des LDL</u> [...] <u>Patients diabétiques</u> [...] <u>Différences ethniques</u> [...] <u>Grossesse</u> Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6). <u>Associations déconseillées</u> L'utilisation de TARKA LP 240 mg/2 mg est déconseillée en cas de traitement concomitant par les diurétiques épargneurs de potassium, les sels de potassium, le lithium et l'estramustine (voir rubrique 4.5).	conversion ont un risque accru d'œdème de Quincke sous inhibiteur de l'enzyme de conversion. Des précautions sont à prendre chez les patients ayant un antécédent d'angio-œdème idiopathique. TARKA LP 240 mg/2 mg est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC (voir rubrique 4.3). Il a été rapporté une incidence plus élevée d'angio-œdème sous IEC dans la population noire par rapport aux autres races. <u>Angio-œdème intestinal</u> [...] <u>Toux</u> [...] <u>Hémodialyse</u> Des réactions anaphylactoïdes (œdèmes de la langue et des lèvres avec dyspnée et baisse tensionnelle) ont également été observées au cours d'hémodialyses utilisant des membranes de haute perméabilité (polyacrylonitrile) chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est recommandé d'éviter cette association. <u>Hyperkaliémie</u> [...] <u>Intervention chirurgicale</u> [...] <u>Sténose des valves aortique et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique</u> TARKA LP 240 mg/2 mg est contre-indiqué chez les patients ayant une sténose de la valve mitrale et une obstruction du débit ventriculaire gauche telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique (voir rubrique 4.3). <u>Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé</u> Le risque de neutropénie semble être dépendant du type d'IEC, de la dose et de l'état clinique du patient. [...] <u>Anémie</u> [...] <u>Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux piqûres d'hyménoptères</u> [...] <u>Réactions anaphylactoïdes lors d'aphérèses des LDL</u> [...] <u>Patients diabétiques</u> [...] <u>Différences ethniques</u> [...] <u>Grossesse</u> [...] <u>Sujet ayant une athérosclérose connue</u> Puisque le risque d'hypotension existe chez tous les patients, on sera particulièrement prudent chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en débutant le traitement à faible posologie. Ne pas interrompre brutalement un traitement par bêta-bloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne : l'inhibiteur de l'enzyme de conversion sera ajouté dans un premier temps au bêta-bloquant.

RCP en vigueur en juin 2012	RCP actuellement en vigueur
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Liées à l'association :</u> <u>Associations déconseillées</u> + Lithium (déplacé dans « Lié au trandolapril ») Augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage de cette association est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Baclofène Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire. <u>Associations à prendre en compte</u> + Alphabloquants à visée urologique: alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré. + Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. + Antihypertenseurs alpha -bloquants (prazosine, trimazosine, urapidil) Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique. + Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes). + Amifostine Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. + Dérivés nitrés et apparentés Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. <u>Liées au vérapamil :</u> Médicaments antiarythmiques 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, quinidiniqes, 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. <u>Associations contre-indiquées</u> (voir rubrique 4.3) + Aliskiren Augmentation des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration du risque de ses effets indésirables.	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Les interactions avec d'autres médicaments peuvent être le résultat d'une interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou d'une association des deux. Dans le cas où les effets sont associés à des interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, une référence croisée à la rubrique concernée est inclus. <u>Liées à l'association :</u> <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Allopurinol, cytostatiques, immunosuppresseurs, corticoïdes ou procainamide Une administration concomitante avec un IEC peut entraîner à une augmentation du risque de leucopénie (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil). + Anesthésiques Augmentation des effets hypotenseurs de certains anesthésiques (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil). + Antihypertenseurs Augmentation de l'effet hypotenseur de TARKA LP (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil). + Baclofène [...] + Myorelaxant L'effet des relaxants musculaires (tels que les bloquants neuromusculaires) peut être accru. + Stupéfiants/Antipsychotiques Hypotension orthostatique. + Tranquillisants/antidépresseurs Comme avec tous les antihypertenseurs, les tranquillisants ou antidépresseurs contenant de l'imipramine peuvent augmenter le risque d'hypotension orthostatique lors de l'association avec TARKA LP (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil). <u>Associations à prendre en compte</u> + Alcool Augmentation de l'effet antihypertenseur de TARKA LP. + Alphabloquants à visée urologique : alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré. + Amifostine Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. + Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. + Antihypertenseurs alpha-bloquants Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique. + Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) Comme avec tous les antihypertenseurs, les AINS (incluant l'acide acétylsalicylique à des doses plus importantes en tant que médicament anti-inflammatoire, par exemple pour le soulagement des douleurs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur du trandolapril. Le contrôle de la pression artérielle doit être renforcé lors de la prise concomitante d'AINS ou le traitement par AINS doit être arrêté chez un patient traité par trandolapril. De plus, il a été décrit que les AINS et les IEC ont un effet additif sur l'augmentation du potassium sérique, alors que la fonction rénale peut être diminuée. Ces effets sont en principe réversibles, et apparaissent en particulier chez des patients qui ont une fonction rénale altérée. Chez les patients avec une insuffisance cardiaque, la prise d'AINS incluant l'acide acétylsalicylique, sauf si celui-ci est utilisé à doses faibles comme inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, en association avec des IEC doit être évitée. L'association d'acide acétylsalicylique avec le vérapamil peut modifier le profil de tolérance de l'acide acétylsalicylique (peut augmenter le risque de saignement).

RCP en vigueur en juin 2012	RCP actuellement en vigueur
+ 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. + Sertindole Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. + Millepertuis Réduction importante des concentrations de vérapamil, avec risque de perte de son effet thérapeutique. <u>Associations déconseillées</u> (voir rubrique 4.4) + Bêta-bloquants (sauf esmolol) Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire 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. + Esmolol, en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire 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). <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Esmolol, si la fonction ventriculaire gauche est normale Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Surveillance clinique et ECG. + Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide); antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol); certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide fluphenazine, pipamperone, pipotiazine, zuclopenthixole), autre : bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfántrine, mizolastine, moxifloxacine, méthadone, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV. Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. + Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, 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. + Atorvastatine, simvastatine Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse par 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.	+ Dérivés nitrés et apparentés Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. + Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes). + Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique. Liées au vérapamil : Médicaments antiarythmiques De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques. L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidines, sotalol...) est contre-indiquée. L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques. L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG. Médicaments bradycardisants De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques... etc. Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil Les études <i>in vitro</i> sur le métabolisme montrent que le vérapamil est métabolisé par les cytochromes P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C18. Le vérapamil est un inhibiteur connu des enzymes CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp). Des interactions cliniquement significatives ont été rapportées avec les inhibiteurs du CYP3A4, entraînant des augmentations des taux plasmatiques de vérapamil alors que les inducteurs du CYP3A4 ont entraîné une diminution des taux plasmatiques de vérapamil. Par conséquent, les patients doivent être surveillés en ce qui concerne les interactions médicamenteuses. Exemples de ce type d'interactions : - Le vérapamil peut augmenter les concentrations plasmatiques de : almotriptan, buspirone, carbamazépine, ciclosporine, digoxine, digitoxine, doxorubicine, évérolimus, glyburide (glibenclamide), imipramine, métoprolol, midazolam, prazosine, propranolol, quinidine, sirolimus, tacrolimus, térazosine et theophylline, ce qui peut augmenter le risque de toxicité de ces produits. Si nécessaire, des ajustements posologiques ou une surveillance renforcée des concentrations plasmatiques devront être mis en place. - Le vérapamil peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'hmg-CoA reductase : une augmentation de l'exposition a été rapportée avec la simvastatine (métabolisée par le CYP3A4) lorsqu'elle était administrée avec le vérapamil. L'administration concomitante de vérapamil et de hautes doses de simvastatine augmente le risque de myopathie / rhabdomyolyse. - Les concentrations de vérapamil peuvent être augmentées par : atorvastatine, cimétidine, clarithromycine, érythromycine et téli-thromycine. - Les concentrations de vérapamil peuvent être diminuées par : phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, sulfapyrazone et millepertuis. Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3) + 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

RCP en vigueur en juin 2012	RCP actuellement en vigueur
+ 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. + 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, ECG 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 (voir aussi médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes pour érythromycine IV) 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. + Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus) Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (diminution de son métabolisme hépatique) et majoration du risque de gingivopathie. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt. + 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. + 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. <u>Associations à prendre en compte</u> + Clonidine, guanfacine Troubles de l'automatisme et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets indésirables. + Doxorubicine Risque de majoration de la toxicité de la doxorubicine par augmentation de ses concentrations plasmatiques. <u>Liées au trandolapril :</u> Médicaments hyperkaliémiants Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprim. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.	potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient. + 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. + Millepertuis Réduction importante des concentrations de vérapamil, avec risque de perte de son effet thérapeutique. + Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque 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. <u>Associations déconseillées</u> (voir rubrique 4.4) + Bêta-bloquants par voie intraveineuse L'association de vérapamil avec des bêta-bloquants peut provoquer une forte perturbation de la conduction auriculo-ventriculaire, qui peut entraîner une bradycardie sévère dans certains cas. Un effet cardiodépresseur important peut aussi se produire. + Autres bêta-bloquants (sauf esmolol) Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque. 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. + Colchicine Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil. La colchicine est un substrat du CYP3A et du transporteur glycoprotéine P (P-gp). Le vérapamil est connu pour inhiber le CYP3A et la P-gp. Lorsque le vérapamil et la colchicine sont administrés ensemble, l'inhibition de la P-gp et / ou du CYP3A par le vérapamil peut conduire à une exposition accrue à la colchicine. + Eribuline Augmentation des concentrations plasmatiques d'éribuline. + Esmolol, en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque. + Fidaxomicine Augmentation des concentrations plasmatiques de fidaxomicine. + Fingolimod Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Surveillance clinique et ECG continu pendant 24 heures suivant la première dose. + Lithium Des cas d'augmentation ou de diminution des effets du lithium utilisé en association avec le vérapamil ont été rapportés. Surveillance fréquente de la lithémie (voir rubrique 4.4). + Quinidine Risque de majoration importante des effets hémodynamiques du vérapamil, avec hypotension et bradycardie sévères (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil). + Triazolam Augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u>

RCP en vigueur en juin 2012	RCP actuellement en vigueur
Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprim, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau. <u>Associations déconseillées</u> + Diurétiques épargneurs de potassium : seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtérène) Hyperkaliémie (potentiellement létale) surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémisants) sauf s'il existe une hypokaliémie. + Potassium (sels) Hyperkaliémie (potentiellement létale) surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémisants) sauf s'il existe une hypokaliémie. + Estramustine Risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Acide acétylsalicylique Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (= 1 g par prise et/ou = 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500 mg par prise et/ou <3 g par jour) : Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement. + AINS Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement. + Diurétiques hypokaliémisants Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée pré-existante. Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut : - soit arrêter le diurétique avant de débiter le traitement par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement; - soit administrer des doses initiales réduites d'IEC et augmenter progressivement la posologie. <u>Dans tous les cas :</u> surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC. + Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémisants) <u>Décrit pour le captopril, l'énalapril :</u> L'utilisation des IEC peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémisants. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline). <u>Renforcer l'autosurveillance glycémique.</u> <u>Associations à prendre en compte</u> + Sels d'or Avec les sels d'or administrés par voie IV : risque de réaction « nitritoïde » à l'introduction de l'IEC (nausées, vomissements, effets vasomoteurs à type de flush, hypotension, éventuellement	+ Aliskiren Augmentation des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration du risque de ses effets indésirables. Surveillance clinique. + Amiodarone Risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG. + Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, 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. + Atorvastatine Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse par 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. + 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. + Ciclosporine Augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine (diminution de son métabolisme hépatique) et majoration du risque de gingivopathie. Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt. + Dabigatran L'administration concomitante de vérapamil et de dabigatran peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du dabigatran. Des précautions doivent être prises étant donné le risque de saignement. Lorsque le dabigatran éxilate (150 mg) a été co-administré avec le vérapamil par voie orale, la C_{max} et l'ASC du dabigatran ont augmenté, mais l'importance de ce changement diffère en fonction du moment de l'administration et de la forme pharmaceutique du vérapamil. L'exposition au dabigatran a augmenté en cas d'administration concomitante de vérapamil 240 mg à libération prolongée (augmentation de la C_{max} d'environ 90 % et de l'ASC d'environ 70 %). Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le vérapamil est associé au dabigatran éxilate et particulièrement en cas de saignement, notamment chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée. + Digoxine et digitoxine Il a été rapporté qu'une utilisation concomitante de digoxine et de vérapamil a entraîné une augmentation de 50 à 75% des concentrations plasmatiques de digoxine, nécessitant une diminution des doses de digoxine et digitoxine. Il a également été montré que le vérapamil diminuait l'élimination rénale et extrarénale de la digitoxine de 27% et de 29% respectivement (voir Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil). 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, 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. + 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.

RCP en vigueur en juin 2012	RCP actuellement en vigueur
collapsus).	+ 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. + Esmolol, si la fonction ventriculaire gauche est normale [...] + Évérolimus 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. + 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. + Médicaments dépresseurs cardiaques L'utilisation simultanée de vérapamil et de dépresseurs cardiaques, à savoir de médicaments qui inhibent la génération et la conduction de l'impulsion au niveau cardiaque (par exemple, bêta-bloquants, antiarythmiques, anesthésiques par voie inhalée) peut conduire à des effets additifs indésirables (voir Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil). + Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide); antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol) ; certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide, fluphenazine, pipamperone, pipotiazine, zuclopenthixole), autre : bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfántrine, mizolastine, moxifloxacine, méthadone, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV. [...] + Midazolam [...] + Quinidine Chez les patients atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique (obstructive), une hypotension et un œdème pulmonaire ont été rapportés dans un petit nombre de cas lors de l'utilisation concomitante de quinidine et de vérapamil par voie orale (voir Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil). + Rifampicine [...] + 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. + 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. + Tamsulosine

RCP en vigueur en juin 2012	RCP actuellement en vigueur
	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 + Clonidine, guanfacine Troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets négatifs sur la conduction). + Doxorubicine Risque de majoration de la toxicité de la doxorubicine par augmentation de ses concentrations plasmatiques. + Jus de pamplemousse Augmentation des concentrations plasmatiques de vérapamil, avec risque de survenue d'effets indésirables. + Pilocarpine Risque de bradycardie excessive (addition des effets). + Ticagrelor Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrelor par diminution de son métabolisme hépatique. Liées au trandolapril Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1). Médicaments hyperkaliémiants [...] Associations contre-indiquées + Aliskiren (chez le patient diabétique ou insuffisant rénal) Risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Associations déconseillées + Aliskiren Risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. + Diurétiques épargneurs de potassium : seuls ou associés (amiloride, spironolactone, triamterène), sauf pour l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en cas d'hypokaliémie Risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale. + Estramustine Risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique (angio-œdème). + Lithium Augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie. + Potassium (sels), sauf s'il existe une hypokaliémie Hyperkaliémie (potentiellement létale) surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants) sauf s'il existe une hypokaliémie. Si l'association est justifiée, contrôle régulier de la kaliémie. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Antidiabétiques : insulines, sulfamides hypoglycémifiants

RCP en vigueur en juin 2012	RCP actuellement en vigueur
	L'utilisation des IEC peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémians. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline ou en sulfamides hypoglycémians). Renforcer l'autosurveillance glycémique et une adaptation posologique des antidiabétiques ou de TARKA LP peut être nécessaire, surtout au début du traitement car risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4). + Diurétiques hypokaliémiants Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée pré-existante et/ou hypovolémie. Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut : • soit arrêter le diurétique avant de débiter le traitement par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ; • soit administrer des doses initiales réduites d'IEC et augmenter progressivement la posologie. • soit augmenter la volémie et la prise de sel avant le traitement. Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé. Surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC. + Eplérénone Majoration du risque d'hyperkaliémie, notamment chez le sujet âgé. Contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale pendant l'association. + Spironolactone Avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC. Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque classes III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection inférieure à 35% et préalablement traitée par l'association IEC + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale préalables. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite). Associations à prendre en compte + Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II Dans les indications où cette association est possible, risque accru de dégradation de la fonction rénale, voire insuffisance rénale aiguë, et majoration de l'hyperkaliémie, ainsi que de l'hypotension et des syncopes. + Antiacides Diminution de la biodisponibilité des IEC. + Gliptines Majoration du risque de la survenue d'angio-oedèmes, par réduction de l'activité de l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) par la gliptine, chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion. + Sels d'or Avec les sels d'or administrés par voie IV : risque de réaction « nitritoïde » à l'introduction de l'IEC (nausées, vomissements, effets vasomoteurs à type de flush, hypotension, éventuellement collapsus). + Sympathomimétiques Réduction de l'effet anti-hypertenseur des IEC ; les patients doivent être étroitement surveillés pour s'assurer que l'effet souhaité est bien obtenu.

RCP en vigueur en juin 2012	RCP actuellement en vigueur
4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Données liées au trandolapril : [...] Données liées au vérapamil : [...] <u>Allaitement</u> [...]	4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Données liées au trandolapril : [...] Données liées au vérapamil : [...] Le vérapamil peut inhiber les contractions s'il est utilisé à la fin de la grossesse. Une bradycardie fœtale et une hypotension ne peuvent être exclues compte-tenu des propriétés pharmacologiques. <u>Allaitement</u> [...]