



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 octobre 2018

vérapamil

VERAPAMIL MYLAN LP 120 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 335 603 9 3)

Laboratoire MYLAN SAS

Code ATC	C08DA01 (Inhibiteur calcique sélectif à effets cardiaques directs)
Motifs de l'examen	Renouvellement de l'inscription dans l'hypertension artérielle Extension d'indication dans l'angor stable
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	- « Hypertension artérielle. - Traitement de l'angor stable.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 12/11/1992 Extension d'indication dans l'angor stable : 29/12/2017 Rectificatifs d'AMM du 29/12/2017 (cf. 04.2 Tolérance).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I VERAPAMIL MYLAN LP 120 mg fait l'objet d'une RTU dans le traitement prophylactique de l'angie vasculaire de la face (octroyée le 03/08/2015).
Classification ATC	2017 C Système cardiovasculaire C08 Inhibiteur calcique C08D Inhibiteur calcique sélectifs à effets cardiaques directs C08DA Dérivé de phénylalkylamine C08DA01 vérapamil

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 06/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 20/07/2011, la Commission avait considéré que le SMR de VERAPAMIL MYLAN LP 120 mg restait important dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Dans le cadre d'une harmonisation des indications avec la spécialité ISOPTINE LP 240 mg, une extension d'indication dans le traitement de l'angor stable a été octroyée par l'ANSM en décembre 2017 à la spécialité VERAPAMIL MYLAN LP 120 mg.

Le laboratoire sollicite ce jour l'inscription de la spécialité VERAPAMIL MYLAN LP 120 mg sur les listes des médicaments agréés à l'usage des collectivités et des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans cette extension d'indication.

A noter que la spécialité VERAPAMIL MYLAN LP 240 mg ne fait pas l'objet de cet avis étant un générique de la spécialité ISOPTINE LP 240 mg.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

03.2 Posologie

« Hypertension artérielle

2 comprimés à 120 mg le matin ; si nécessaire, ajouter un comprimé à 120 mg le matin ou le soir.

Traitement de l'angor stable

2 à 4 comprimés par jour (soit 240 à 480 mg/j).

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Hypertension artérielle

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

Traitement de l'angor stable

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

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 2 novembre 2009 au 31 mars 2012). L'exposition cumulée des patients au traitement a été estimée à 1 499 534 patient-années. Durant cette période, 171 effets indésirables ont été rapportés dont 149 graves et 68 inattendus. Durant cette période, aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatifs du 29 décembre 2017), dans le cadre d'une procédure d'harmonisation européenne sur la spécialité princeps, et ont notamment concerné les rubriques « Indications thérapeutiques », « Contre-indications », « Mises en garde et précautions d'emploi », « Interactions médicamenteuses » et « Effets indésirables » (cf. Annexe).

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

04.3 Données 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 VERAPAMIL MYLAN LP 120 mg est estimé à 61 997. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Hypertension artérielle^{1,2,3,4}

¹ HAS. Évaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. Mars 2013.

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 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. 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 ARAlI), d'un inhibiteur calcique et d'un diurétique thiazidique à dose optimale.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, la place de VERAPAMIL MYLAN LP 120 mg dans la stratégie thérapeutique n'a donc pas été modifiée.

Angor stable^{5,6,7}

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

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

² HAS/SFHTA. Rapport d'élaboration. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

³ HAS/SFHTA. Fiche mémo. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

⁴ 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

⁵ HAS. Guide parcours de soin. Maladie coronarienne stable. Juillet 2014.

⁶ National Clinical Guidelines Centre. Stable Angina. Methods, Evidence & Guidance NICE Clinical Guidelines. 2011.

⁷ ESC Guidelines 2013. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

05.1 Service Médical Rendu

Hypertension artérielle

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VERAPAMIL MYLAN LP 120 mg reste important dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Angor stable

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VERAPAMIL MYLAN LP 120 mg est important dans le traitement de l'angor stable.

05.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Hypertension artérielle

Sans objet.

Angor stable

VERAPAMIL MYLAN LP 120 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'angor stable.

05.3 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 l'indication « hypertension artérielle » et à l'inscription sur les listes des médicaments agréés à l'usage des collectivités et des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans l'extension d'indication « traitement de l'angor stable » et aux posologies de l'AMM.

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

▮ **Conditionnement :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE :

Tableau comparatif des RCP de VERAPAMIL MYLAN L.P. 120 mg

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

Ancien RCP (mai 2011)	Nouveau RCP (décembre 2017)
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chlorhydrate de vérapamil 120,00 mg Pour un comprimé pelliculé à libération prolongée. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chlorhydrate de vérapamil 120,00 mg Pour un comprimé pelliculé à libération prolongée. Excipient(s) à effet notoire : lactose, jaune orangé S. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Hypertension artérielle	4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques * Hypertension artérielle * Traitement de l'angor instable.
4.2. Posologie et mode d'administration 1 comprimé à 240 mg le matin; si nécessaire, ajouter un comprimé à 120 mg le matin ou le soir.	4.2. Posologie et mode d'administration Hypertension artérielle 2 comprimés à 120 mg le matin; si nécessaire, ajouter un comprimé à 120 mg le matin ou le soir. Traitement de l'angor stable 2 à 4 comprimés par jour (soit 240 à 480 mg/j). Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, la posologie sera de 1 à 2 comprimés par jour. Insuffisance rénale Le vérapamil doit être utilisé avec précaution et sous surveillance étroite chez les patients ayant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.4). Insuffisance hépatique Chez les patients insuffisants hépatiques, la métabolisation du médicament est plus ou moins retardée selon la sévérité de l'insuffisance hépatique, ce qui potentialise ou prolonge l'effet du chlorhydrate de vérapamil. Par conséquent, la posologie doit être adaptée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique et la posologie initiale sera diminuée (voir rubrique 4.4). Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité Vérapamil Mylan L.P. 120 mg, comprimé à libération prolongée n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Mode d'administration Voie orale. Les comprimés doivent être pris sans être sucés ou mâchés, avec une quantité suffisante de liquide, de préférence pendant ou juste après le repas.
4.3. Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de: blocs auriculoventriculaires du 2^e et du 3^e degré non appareillés;	4.3. Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de: hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Ancien RCP (mai 2011)	Nouveau RCP (décembre 2017)
- insuffisance cardiaque non contrôlée; - hypotension artérielle (systolique inférieure à 90 mm Hg); - dysfonction sinusale; - enfant, en l'absence de travaux cliniques spécifiques; - en association avec: - le dantrolène, - le sultopride (voir rubrique 4.5).	- blocs auriculo-ventriculaires du 2ème et des 3ème degrés non appareillés. - choc cardiogénique. - insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite, inférieure à 35% et/ou une pression capillaire pulmonaire supérieure à 20 mmHg (excepté si elle est secondaire à une tachycardie supraventriculaire nécessitant un traitement par le vérapamil) non contrôlée, infarctus du myocarde aigu avec complications (bradycardie, hypotension et/ou insuffisance ventriculaire gauche). - hypotension artérielle (systolique inférieure à 90 mm Hg). - dysfonction sinusale. - fibrillation/flutter auriculaire en présence d'une voie de conduction supplémentaire (par exemple associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White). Ces patients ont un risque de développer une tachyarythmie ventriculaire incluant une fibrillation ventriculaire en cas d'administration de chlorhydrate de vérapamil. - enfant, en l'absence de travaux cliniques effectués sur cette catégorie de sujets. - en association avec : le dantrolène (perfusion), l'aliskiren, le millepertuis, le sertindole, le sultopride (voir rubrique 4.5), l'ivabradine (voir rubrique 4.5).
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Tenir compte de la présence de lactose en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. Atteinte hépatique : des atteintes cytolitiques et cholestatiques d'origine immunoallergique, accompagnées ou non de symptômes cliniques à type de malaise, fièvre, ictère et/ou douleurs du quadrant supérieur droit de l'abdomen ont été rarement rapportées chez les patients recevant du vérapamil. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé de procéder à un dosage des enzymes hépatiques.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Insuffisance cardiaque Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection supérieure à 35%, celle-ci doit être contrôlée avant de commencer le traitement par vérapamil et doit être traitée de manière adéquate tout au long du traitement. Dans le cas où un digitalique est prescrit, il est nécessaire : - de surveiller étroitement la conduction auriculoventriculaire (effets additifs), - de contrôler les concentrations de digoxine et d'adapter la posologie (car le vérapamil peut augmenter de façon importante les concentrations plasmatiques de digoxine). Troubles de la conduction/Bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré/Bradycardie/Asystole Le chlorhydrate de vérapamil déprime les noeuds auriculo-ventriculaires et sinusaux et prolonge le temps de conduction auriculo-ventriculaires. Utiliser ce médicament avec précaution car l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré (contre-indication) ou unifasciculaire, d'un bloc de branche bifasciculaire ou trifasciculaire nécessite l'arrêt des doses suivantes ou l'arrêt du chlorhydrate de vérapamil et l'instauration d'un traitement approprié, si nécessaire. Le chlorhydrate de vérapamil déprime les noeuds auriculo-ventriculaires et sinusaux et peut rarement entraîner un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, une bradycardie, et, dans les cas extrêmes, une asystolie. Ces troubles sont plus susceptibles de survenir chez les patients présentant une maladie du sinus (maladie du sinus auriculoventriculaire), qui est plus fréquente chez les patients âgés. Une asystolie chez les patients qui n'ont pas de maladie du sinus est généralement de courte durée (quelques secondes ou moins), avec un retour spontané à un rythme nodal auriculo-ventriculaire ou sinusal normal. Si cela ne se produit pas rapidement, un traitement approprié doit être instauré immédiatement (voir rubrique 4.8). Insuffisance hépatique Le vérapamil doit être utilisé avec précaution chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. [...] Sujets âgés [...] Atteinte hépatique [...] Traitement de l'angor stable Dans tous les cas l'augmentation de la posologie devra être progressive avec une surveillance de la

Ancien RCP (mai 2011)	Nouveau RCP (décembre 2017)
En cas d'élévation des enzymes hépatiques et à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement doit être interrompu de manière définitive. 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. Insuffisance cardiaque : celle-ci doit être contrôlée avant la mise au traitement. Dans le cas où un digitalique est prescrit, il est nécessaire: - de surveiller étroitement la conduction auriculoventriculaire (effets additifs), - de contrôler les concentrations de digoxine et d'adapter la posologie (car le vérapamil peut augmenter de façon importante les concentrations plasmatiques de digoxine). Bloc auriculoventriculaire du 1^{er} degré : celui-ci peut être majoré et conduire à un bloc complet (en particulier au pic de concentration). Fibrillation/Flutter auriculaires + voie accessoire : le vérapamil peut faciliter la conduction antérograde dans la voie accessoire, aboutissant à une accélération marquée de la fréquence ventriculaire. 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.	pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Pathologies neuromusculaires Le vérapamil doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie affectant la transmission neuromusculaire (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton) ou une dystrophie musculaire de Duchenne avancée. Atteinte rénale Le vérapamil doit être utilisé avec précaution et sous surveillance étroite chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. Le vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse. La prise de ce médicament est déconseillée avec les bêta-bloquants, la colchicine, l'esmolol, le triazolam, l'amiodarone (avec le vérapamil injectable), la quinidine (voir rubrique 4.5). Médicaments antiarythmiques / Bêta-bloquants Potentialisation réciproque des effets cardio-vasculaires (bloc auriculo-ventriculaire de grade supérieur, diminution de la fréquence cardiaque de grade supérieur, apparition d'insuffisance cardiaque et potentialisation de l'hypotension). Une bradycardie asymptomatique (36 battements/minute) avec un stimulateur cardiaque instable a été observée chez un patient recevant de façon concomitante du timolol (un bêta-bloquant) en gouttes oculaires et le chlorhydrate de vérapamil par voie orale. Digoxine Réduire la posologie de digoxine en cas d'administration concomitante avec le vérapamil (voir rubrique 4.5). Inhibiteurs de la HMG-CoA réductases (« statines ») Voir rubrique 4.5. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'app ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110, jaune orangé S) et peut provoquer des réactions allergiques.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Le vérapamil a des propriétés antiarythmiques et, du point de vue des interactions médicamenteuses, il est à considérer comme tel. Sa coprescription aux antiarythmiques est déconseillée du fait de l'augmentation possible des effets indésirables cardiaques par effets additifs. Son association à un autre antiarythmique est en effet TRES DELICATE, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG.	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions 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 TRES DELICATE, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidines, sotalol...) est contre-indiquée. L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques. L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG. Médicaments bradycardisants De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques...etc. Des études in vitro sur le métabolisme ont montré que le chlorhydrate de vérapamil est métabolisé par les

Ancien RCP (mai 2011)	Nouveau RCP (décembre 2017)
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.	cytochromes P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C18. Il a été montré que le vérapamil est un inhibiteur des enzymes du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp). Des interactions cliniquement significatives ont été rapportées avec des inhibiteurs du CYP3A4, entraînant une augmentation des taux plasmatiques de chlorhydrate de vérapamil alors que les inducteurs du CYP3A4 ont entraîné une diminution des taux plasmatiques de chlorhydrate de vérapamil. Par conséquent, les patients doivent être surveillés en ce qui concerne les interactions médicamenteuses. Associations contre-indiquées + Dantrolène (perfusion) (par mesure de prudence) [...] L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient. + Aliskiren Augmentation des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration du risque de ses effets indésirables. + Millepertuis Réduction importante des concentrations de vérapamil, avec risque de perte de son effet thérapeutique. + Sertindole Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. + Ivabradine L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec des inhibiteurs calciques réduisant la fréquence cardiaque comme le vérapamil ou le diltiazem est contre-indiquée en raison d'un risque supplémentaire d'abaissement de la fréquence cardiaque lié à l'ivabradine (voir rubrique 4.3). Associations déconseillées + Bêta-bloquants (sauf esmolol) - dans l'indication traitement de l'insuffisance cardiaque (concerne le bisoprolol, le carvedilol, le métoprolol et le nébivolol) : effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculo-ventriculaire. - dans les autres indications : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), trouble de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement. + Esmolol, en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche [...] + Colchicine Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil. + Triazolam [...] + Amiodarone Avec le vérapamil injectable, risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et ECG continu. + Quinidine Risque de majoration importante des effets hémodynamiques du vérapamil, avec hypotension et bradycardie sévères. + Fingolimod Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales.
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).	

Ancien RCP (mai 2011)	Nouveau RCP (décembre 2017)
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Lithium Risque de neurotoxicité avec éventuellement augmentation de la lithémie. Surveillance clinique et adaptation de la posologie du lithium. + Baclofène Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire. + Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques: carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt. + Carbamazépine Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage (inhibition de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine. + Autres bêta-bloquants (sauf esmolol) Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement. + Rifampicine Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt. + Anticholinestérasiques: donépézil, galantamine, rivastigmine, tacrine, néostigmine, pyridostigmine, ambéonium Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière. + Atorvastatine, simvastatine Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'hypocholestérolémiant, utilisation d'une autre statine. + Buspirone Augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone (diminution de son métabolisme hépatique) avec augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire. + Ciclosporine, 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.	Surveillance clinique et ECG continu pendant 24 heures suivant la première dose. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Baclofène Majoration du risque d'hypotension notamment orthostatique. [...] + Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques: carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone [...] + Carbamazépine (voir aussi anticonvulsivants inducteurs enzymatiques) [...] + Rifampicine [...] + Atorvastatine, [...] Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction. [...] + Simvastatine [...] Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/j de simvastatine ou utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction. + Buspirone [...] + Ciclosporine, Augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine (diminution de son métabolisme hépatique) et majoration du risque de gingivopathies. Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt. + Evérolimus Augmentation des concentrations sanguines de l'évérolimus par diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt. + Sirolimus Augmentation des concentrations sanguines du sirolimus (diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil). Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt. + Tacrolimus Augmentation des concentrations sanguines du tacrolimus (diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil). Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt. + Esmolol si la fonction ventriculaire gauche est normale [...] + Médicaments donnant des torsades de pointes : amiodarone, amisulpride, arsénieux, bépripil, chlorpromazine, cisapride, cyaméazine, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasétron IV, dropéridol, érythromycine IV, fluphenazine, halofantrine, halopéridol, hydroquinidine, ibutilide, lévomépromazine, luméfantrine, méquitazine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozone, pipamperone, pipotiazine, quinidine, sertindole, sotalol, spiramycine IV, sulpiride, tiapride, toremifène, vincamine IV, zuclopenthixol) (pour amiodarone, quinidine et sotalol voir aussi associations déconseillées) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. + Midazolam

Ancien RCP (mai 2011)	Nouveau RCP (décembre 2017)
+ 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 (<i>synergie des effets</i>). 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: bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, spiramycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, vincamine Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. + Midazolam Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation). Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par le vérapamil. + Digoxine (et par extension le deslanoside) Bradycardie excessive et bloc auriculoventriculaire, par majoration des effets de la digoxine sur l'automatisme et la conduction et par diminution de l'élimination rénale et extrarénale de la digoxine. Surveillance clinique, E.C.G. et éventuellement de la digoxinémie.; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par le vérapamil et après son arrêt. + Erythromycine Bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'érythromycine. Surveillance clinique et ECG; s'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt. Associations à prendre en compte + Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré + Amifostine Majoration de l'effet antihypertenseur. + Antidépresseurs imipraminiques Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif). + Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) (sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison) Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes). + Neuroleptiques Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif). + Clonidine, guanfacine Troubles de l'automatisme et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets indésirables	[...] + Digoxine [...] + Amiodarone Avec le vérapamil, par voie orale, risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG. + Dabigatran Lors de l'administration concomitante de vérapamil par voie orale et de dabigatran étxilate (150 mg), un substrat de la P-gp, la Cmax et l'ASC du dabigatran ont augmentée, mais l'importance de ce changement diffère en fonction du délai entre les administrations ainsi que de la forme pharmaceutique du vérapamil. La co-administration de vérapamil 240 mg à libération prolongée en même temps que le dabigatran étxilate a entraîné une augmentation de l'exposition (augmentation de la Cmax d'environ 90 % et de l'ASC d'environ 70 %). Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le vérapamil est associé au dabigatran étxilate et particulièrement en cas de saignement, notamment chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée. + Dronédarone Risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez le sujet âgé. Par ailleurs, légère augmentation des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme par le vérapamil. Débuter le traitement par le vérapamil aux posologies minimales recommandées, et ajuster les doses en fonction de l'ECG. + Erythromycine [...] + Inhibiteurs puissants du CYP3A4 Bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'inhibiteur enzymatique. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique, et après son arrêt, le cas échéant. + Tamsulosine Risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt, le cas échéant. Associations à prendre en compte + Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) [...] + Antihypertenseurs alpha-bloquants (prazosine, trimazosine, urapidil) Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré. + Amifostine Majoration du risque d'hypotension notamment orthostatique). + Antidépresseurs imipraminiques Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. + Neuroleptiques Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. + Clonidine, guanfacine Troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets négatifs sur la conduction). + Dérivés nitrés et apparentés Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. + Jus de pamplemousse Augmentation des concentrations plasmatiques de vérapamil, avec risque de survenue d'effets indésirables. + Doxorubicine Risque de majoration de la toxicité de la doxorubicine par augmentation de ses concentrations plasmatiques.

Ancien RCP (mai 2011)	Nouveau RCP (décembre 2017)
	+ Pilocarpine Risque de bradycardie excessive (addition des effets). + Ticagrelor Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrelor par diminution de son métabolisme hépatique. Autres interactions + Agents bloquants neuromusculaires Les données cliniques et les études chez l'animal suggèrent que le chlorhydrate de vérapamil peut potentialiser l'activité des agents bloquants neuromusculaires (curare et dépolarisants). Il peut être nécessaire de diminuer la dose de chlorhydrate de vérapamil et/ou la dose de l'agent bloquant neuromusculaire, lorsque les médicaments sont utilisés de façon concomitante. + Ethanol (alcool) Augmentation des taux plasmatiques d'éthanol. + Almotriptan Augmentation de la Cmax (d'environ 24%) et de l'ASC (d'environ 20%) de l'almotriptan. + Cimétidine Diminution de l'élimination du vérapamil par la cimétidine après administration de vérapamil par voie intraveineuse. Augmentation de l'ASC du vérapamil (d'environ 25% pour l'énantiomère-R et d'environ 40% pour l'énantiomère-S) par diminution de l'élimination des énantiomères R et S. + Clarithromycine, érythromycine et téliithromycine Possible augmentation des taux de vérapamil. + Flécaïne Faible effet sur la clairance plasmatique de la flécaïne (effet inférieur à 10%) mais pas d'effet sur la clairance plasmatique du chlorhydrate de vérapamil. + Glyburide Augmentation de la Cmax (d'environ 28%) et de l'ASC (d'environ 26%) du glyburide. + Quinidine Diminution de la clairance de la quinidine administrée par voie orale d'environ 35%. Risque d'hypotension. Un oedème pulmonaire peut survenir chez les patients avec une cardiomyopathie hypertrophique obstructive. + Propranolol Augmentation de la Cmax (d'environ 94%) et de l'ASC (d'environ 65%) du propranolol chez les patients avec un angor. + Sulfapyrazone L'effet hypotenseur peut être réduit en raison de l'augmentation (d'environ 3 fois) de l'élimination du vérapamil administré par voie orale et par diminution de la biodisponibilité d'environ 60%. Il n'y a pas de modification de la pharmacocinétique lors de l'administration du vérapamil par voie intraveineuse. + Théophylline Diminution de l'élimination de la théophylline d'environ 20%. La diminution de l'élimination est moindre chez les fumeurs (environ 11%).
4.8. Effets indésirables - Appareil digestif et métabolisme: essentiellement constipation. Des atteintes hépatiques cytolytiques et/ou cholestatiques d'origine immunoallergique à traduction clinique (ictère et/ou douleurs abdominales, malaise, fièvre) ou purement biologique (augmentation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines) réversibles à l'arrêt du traitement ont été rapportées. - Appareil cardio-vasculaire: hypotension, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque congestive. - Bien qu'elles n'aient pas été notifiées depuis le début de commercialisation, des atteintes gingivales de type gonflement léger des gencives, gingivite ou hyperplasie gingivale	4.8. Effets indésirables Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées avec le vérapamil lors d'essais cliniques, lors de la surveillance après commercialisation ou lors d'essai cliniques de phase IV et sont listés par classe d'organes. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; inconnue (ne peut pas être estimée d'après les données disponibles). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : céphalées, sensations vertigineuses, troubles gastro-intestinaux (nausées, constipation et douleurs abdominales) ainsi que bradycardie, tachycardie, palpitations, hypotension, flushs, oedème périphérique et fatigue. Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques avec le vérapamil et lors de la surveillance après

Ancien RCP (mai 2011)	Nouveau RCP (décembre 2017)				
ont été rarement signalées après l'utilisation d'autres inhibiteurs calciques. Ces atteintes sont le plus souvent régressives à l'arrêt du traitement et nécessitent une hygiène bucco-dentaire soignée. En raison de la présence de jaune orangé S, risque de réactions allergiques.	commercialisation				
	Système organe / classe (MedDRA)	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Inconnues
	Affections du système immunitaire				Hypersensibilité
	Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses, céphalées		Paresthésie, tremblements	Syndrome extrapyramidal

Ancien RCP (mai 2011)	Nouveau RCP (décembre 2017)				
	Système organe / classe (MedDRA)	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Inconnues
					paralysie (tétraparésie)¹, crise d'épilepsie
	Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hyperkaliémie
	Affections psychiatriques			Somnolence	
	Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes	Vertiges
	Affections cardiaques	Bradycardie	Palpitations, tachycardie		Bloc auriculo-ventriculaire (1er, 2ème et 3ème degré), insuffisance cardiaque, pause sinusale, bradycardie sinusale, asystolie
	Affections vasculaires	Flushs, hypotension			
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Bronchospasme, dyspnée
	Affections gastro-intestinales	Constipation, nausées	Douleurs abdominales	Vomissements	Inconfort intestinal, hyperplasie gingivale, iléus
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Hyperhydrose	Angioedème, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, alopecie, démangeaisons, prurit, purpura, éruption maculopapuleuse, urticaire
	Affections musculo-squelettiques et systémiques				Arthralgie, faiblesse musculaire, myalgie
	Affections du rein et des voies urinaires				Insuffisance rénale
	Affections des organes de reproduction et du sein				Dysfonction érectile, galactorrhée, gynécomastie
	Troubles généraux et anomalies au site	Cedème périphérique	Fatigue		

Ancien RCP (mai 2011)	Nouveau RCP (décembre 2017)															
	<table><tr><th>Système organe / classe (MedDRA)</th><th>Fréquents</th><th>Peu fréquents</th><th>Rares</th><th>Inconnues</th></tr><tr><td>d'administration</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Investigations</td><td></td><td></td><td></td><td>Elévation du taux de prolactine, augmentation des enzymes hépatiques</td></tr></table> *Il y a eu un seul cas de paralysie (tétraparésie) rapporté après commercialisation, lors d'une utilisation simultanée de vérapamil et de colchicine. Elle peut avoir été causée par la colchicine passant la barrière hémato-encéphalique en raison de l'inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par le vérapamil (voir rubrique 4.5) Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.	Système organe / classe (MedDRA)	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Inconnues	d'administration					Investigations				Elévation du taux de prolactine, augmentation des enzymes hépatiques
Système organe / classe (MedDRA)	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Inconnues												
d'administration																
Investigations				Elévation du taux de prolactine, augmentation des enzymes hépatiques												
4.9. Surdosage En cas de surdosage, peuvent être constatés des troubles conductionnels graves: hypotension marquée, voire choc cardiogénique. L'antidote est représenté par l'isoprénaline (voie intraveineuse). Les troubles conductionnels peuvent bénéficier d'un entraînement électrosystolique; le glucagon et les sels de calcium peuvent être utilisés en cas de choc cardiogénique.	4.9. Surdosage En cas de surdosage, des troubles conductifs graves ont été rapportés : bloc auriculo-ventriculaire de haut degré, arrêt sinusal voire choc cardiogénique ainsi que des hypotensions sévères et des convulsions. Ont aussi été rapportées des hyperglycémies et une acidose métabolique. Dans certains cas, l'évolution a été fatale. L'antidote est représenté par l'isoprénaline (voie intraveineuse). Les troubles conductifsconductionnels peuvent bénéficier d'un entraînement électrosystolique; le glucagon et les sels de calcium peuvent être utilisés en cas de choc cardiogénique. Une asystolie peut être prise en charge par les mesures habituelles incluant l'utilisation d'une stimulation adrénergique (par exemple, le chlorhydrate d'isoprotérénol), d'autres agents vasopresseurs ou une réanimation cardio-respiratoire. Le vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse. En raison d'une possible absorption retardée du produit à libération prolongée, les patients doivent être surveillés pendant une période suffisante en fonction des symptômes cliniques.															
5.2. Propriétés pharmacocinétiques Le vérapamil administré par voie orale: - est absorbé à plus de 90 %; - subit un intense effet de premier passage hépatique expliquant sa faible biodisponibilité absolue (20 à 35 %); - le pic de concentration est établi en 6 heures environ; - la demi-vie apparente d'élimination est d'environ 11 heures; - la liaison aux protéines plasmatiques: 90 %; - la très forte métabolisation hépatique conduit à de nombreux métabolites (plus de 12) dont le plus important est le nor-vérapamil qui peut atteindre, à l'équilibre, des concentrations voisines de celles de la substance mère. Il s'agit d'un métabolite actif; - l'élimination, presque exclusivement sous forme de métabolites, est rénale pour 70 %, digestive pour 20 à 25 %.	5.2. Propriétés pharmacocinétiques Le chlorhydrate de vérapamil est un mélange racémique constitué de l'énantiomère-R et de l'énantiomère-S en proportions égales. La métabolisation du vérapamil est importante. Le norvérapamil est un des 12 métabolites identifiés dans les urines, il a une activité pharmacologique équivalente à 10 à 20% de celle du vérapamil et représente 6% du médicament éliminé. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de norvérapamil et de vérapamil sont similaires. L'état d'équilibre après administration répétée en une prise est atteint après trois à quatre jours. Absorption Plus de 90% du vérapamil est rapidement absorbé à partir de l'intestin grêle après administration orale. La disponibilité systémique moyenne du composé inchangé après une dose unique de vérapamil à libération immédiate est de 22% et celle de vérapamil à libération prolongée est d'environ 33%, en raison d'un métabolisme de premier passage hépatique. La biodisponibilité est environ deux fois plus élevée avec une administration répétée. Les concentrations plasmatiques maximales de vérapamil sont atteintes une à deux heures après l'administration de la forme à libération immédiate, et quatre à cinq heures après l'administration de la forme à libération prolongée. Le pic de concentration plasmatique de norvérapamil est atteint environ en une heure et en cinq heures, respectivement après l'administration de la forme à libération immédiate ou de la forme à libération prolongée. La présence de nourriture															

Ancien RCP (mai 2011)	Nouveau RCP (décembre 2017)
	n'a pas d'effet sur la biodisponibilité du vérapamil. Distribution Le vérapamil est largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution est compris entre 1,8 et 6,8 l/kg chez les sujets sains. La liaison du vérapamil aux protéines plasmatiques est de 90%. Biotransformation La métabolisation du vérapamil est importante. In vitro, les études concernant le métabolisme indiquent que le vérapamil est métabolisé par les cytochromes P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C18. Chez l'homme sain, le chlorhydrate de vérapamil administré oralement subit une importante métabolisation dans le foie, avec 12 métabolites identifiés, la plupart seulement à l'état de traces. Les principaux métabolites identifiés sont divers dérivés du vérapamil N et O désalkylés. Parmi ces métabolites, seul le norvérapamil a un effet pharmacologique visible (environ 20% de celui du composé parent) qui a été observé dans une étude chez le chien. Élimination Après perfusion intraveineuse, le vérapamil est éliminé de façon bi-exponentielle, avec une phase de distribution rapide précoce (demi-vie d'environ 4 minutes) et une phase d'élimination terminale plus lente (demi-vie de 2 à 5 heures). Après administration orale, la demi-vie d'élimination est de 3 à 7 heures. Environ 50% de la dose administrée est éliminée par le rein en 24 heures, 70% en 5 jours. Jusqu'à 16% de la dose est éliminée dans les fèces. Environ 3 à 4% de la dose éliminée par voie rénale l'est sous forme inchangée. La clairance totale du vérapamil est presque aussi élevée que le débit sanguin hépatique, environ 1 l/h/kg (intervalle : 0,7 à 1,3 l/h/kg). Populations particulières Population pédiatrique Il y existe peu d'information concernant la pharmacocinétique dans la population pédiatrique. Après administration intraveineuse, la demi-vie moyenne du vérapamil était de 9,17 heures et la clairance moyenne de 30l/h alors qu'elle est d'environ 70l/h chez un adulte de 70kg. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre après administration orale semblent être un peu plus faibles dans la population pédiatrique que celles observées chez l'adulte. Sujets âgés Le vieillissement peut affecter la pharmacocinétique du vérapamil administré à des patients hypertendus. La demi-vie d'élimination peut être prolongée chez les personnes âgées. L'effet antihypertenseur du vérapamil n'est pas lié à l'âge. Insuffisance rénale Comme observé dans des études comparatives chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et chez des sujets avec une fonction rénale normale, l'altération de la fonction rénale n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du vérapamil. Le vérapamil et le norvérapamil ne sont pas éliminés par hémodialyse. Insuffisance hépatique La demi-vie du vérapamil est plus longue chez les patients insuffisants hépatiques en raison d'une clairance plus faible lors d'une administration orale et d'un volume de distribution plus important.
5.3. Données de sécurité préclinique Sans objet.	5.3. Données de sécurité préclinique Des études sur la reproduction ont été effectuées chez le lapin et le rat avec des doses de vérapamil par voie orale allant, respectivement, jusqu'à 1,5 fois (15 mg/kg/jour) et 6 fois (60 mg/kg/jour) les doses journalières chez l'homme et n'ont pas mis en évidence une tératogénicité. Cependant, chez le rat, ce multiple de la dose utilisée chez l'homme était embryocide et a retardé la croissance et le développement foetal, probablement en raison d'effets indésirables maternels montrés par une diminution de la prise de poids chez la femelle gravide. Il a été également montré que cette dose orale entraînait une hypotension chez le rat. Il n'y a, cependant, aucune étude appropriée et contrôlée chez la femme enceinte.