

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LODIXAL 240 mg, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le vérapamil. Elle est présente sous forme de chlorhydrate de vérapamil.

Un comprimé de LODIXAL 240 mg, comprimés à libération prolongée contient 240 mg de chlorhydrate de vérapamil.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

LODIXAL 240 mg, comprimés à libération prolongée est indiqué dans le traitement de l'hypertension.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'adulte, la posologie sera d'un comprimé le matin. Si nécessaire, on peut administrer $\frac{1}{2}$ à 1 comprimé supplémentaire le soir, mais il faut laisser un intervalle de 12 h entre les 2 prises. L'augmentation éventuelle de la dose ne peut avoir lieu qu'après une semaine de traitement. On ne dépassera pas une dose journalière de 2 comprimés comme thérapie d'entretien. Cependant, si l'état du patient l'exige, cette dose pourra être augmentée temporairement. Les enfants et les adultes nécessitant des doses réduites prendront le vérapamil à 40 ou 80 mg.

Populations particulières

Population pédiatrique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 12 ans.

Insuffisance rénale

Les données disponibles actuellement sont décrites sous la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie, néanmoins le chlorhydrate de vérapamil doit être utilisé avec prudence et sous surveillance étroite chez les patients qui présentent une diminution de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

Les patients souffrant d'insuffisance hépatique, en fonction du degré de l'insuffisance, connaîtront une métabolisation et une élimination plus lente du médicament. Le traitement devra être instauré avec prudence en commençant par une posologie de $\frac{1}{2}$ comprimé de Lodixal 240 mg comprimés à libération prolongée par jour (voir la rubrique « Mises en garde

spéciales et précautions d'emploi »).

Population âgée

Chez les patients de plus de 70 ans la dose sera de 120 à 240 mg/jour, un demi à 1 comprimé par jour.

Un traitement à long terme à base de vérapamil ne sera pas arrêté brusquement. Il est cependant recommandé de diminuer progressivement la posologie.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés sans les mâcher avec un peu de liquide, de préférence pendant ou juste après le repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Choc cardiogénique ou hypotension sévère
- Infarctus du myocarde récent avec complications
- Bloc AV. du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré, sauf chez des patients avec un pacemaker
- Syndrome du nœud sino-auriculaire (syndrome de bradycardie-tachycardie), sauf chez des patients avec un pacemaker
- Insuffisance cardiaque congestive
- Combinaison avec l'ivabradine (voir rubrique 4.5)
- Fibrillation supraventriculaire / flutter supraventriculaire associés à un syndrome de préexcitation, par exemple les syndromes de Wolf-Parkinson-White ou Lown-Ganong-Levine

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Utilisez avec prudence en cas de:

Bloc cardiaque/bloc AV du 1^{er} degré :le chlorhydrate de vérapamil affecte les nœuds AV et SA et allonge la vitesse de conduction AV.

Anti-arythmiques (par exemple. flécaïnide), bêta-bloquants (par exemple propranolol, métoprolol, timolol).

Potentiation mutuelle des effets cardiovasculaires (bloc AV de degré supérieur, ralentissement plus important de la fréquence cardiaque, induction d'une insuffisance cardiaque et potentialisation de l'hypotension). Une bradycardie asymptomatique (36 battements par minute) avec un « wandering pacemaker » a été observée chez un patient qui utilisait simultanément du timolol (un bêta bloquant) sous la forme de gouttes oculaires et du chlorhydrate de vérapamil par voie orale.

Digoxine

En cas d'administration concomitante de vérapamil et de digoxine, la posologie de la digoxine sera réduite. Voir la rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction".

Insuffisance cardiaque

Chez les patients insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection supérieure à 35%, il faut compenser l'insuffisance cardiaque avant de débiter le traitement par le vérapamil. Ces patients doivent être continuellement traités de manière adéquate.

Hypotension: le vérapamil produit souvent une hypotension qui est généralement transitoire et asymptomatique, mais qui peut entraîner des vertiges.

Inhibiteurs de l'enzyme HMG-CoA réductase ("Statines") – Voir la rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »

Troubles de la jonction neuromusculaire

Pathologies neuromusculaires (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton, ou dystrophie musculaire de Duchenne avancée).

Insuffisance rénale

Bien que des études comparatives robustes aient montré que l'altération de la fonction rénale n'exerce aucun effet sur la pharmacocinétique du vérapamil chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale, plusieurs observations cliniques semblent indiquer que la prudence et une surveillance étroite s'imposent lorsque le vérapamil est utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Le vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

Insuffisance hépatique grave. Suivant la sévérité de l'insuffisance et le ralentissement du métabolisme, l'action du vérapamil sera renforcée et prolongée. Aussi dans de pareils cas, on établira le traitement avec un soin tout particulier et on commencera par des doses peu élevées (par exemple chez les patients souffrant de cirrhose du foie: ½ comprimé de Lodixal 240 mg comprimés à libération prolongée).

Atteinte hépatique

Des atteintes hépatiques cytolytiques et cholestatiques d'origine immunoallergique, accompagnées ou non de symptômes cliniques de type 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.

Sodium

Ce médicament contient 37,1 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 1,9% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Des études de métabolisation réalisées in vitro ont démontré que le vérapamil est métabolisé par le cytochrome P450 : CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C18. Il a été établi que le vérapamil est un inhibiteur des enzymes CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp). Des interactions cliniquement significatives ont été rapportées avec des inhibiteurs du CYP3A4, causant une augmentation des taux plasmatiques du vérapamil, et avec des inducteurs du CYP3A4, causant une diminution des taux plasmatiques du vérapamil. L'administration concomitante de vérapamil et d'un médicament qui est principalement métabolisé par le CYP3A4 ou qui est un substrat de la P-gp peut induire une augmentation de la concentration de ce médicament, ce qui peut renforcer ou prolonger tant les effets thérapeutiques que les effets indésirables du médicament concomitant.

Le tableau ci-dessous décrit les interactions pharmacocinétiques connues.

Interactions potentielles en relation avec des enzymes appartenant au système du cytochrome 450		
Médicament	Effet potentiel sur le vérapamil ou le médicament concomitant	Commentaire
Alpha-bloquants		
Prazosine	Augmentation du Cmax (~40%) de la prazosine, sans effet sur la demi-vie	Effet hypotenseur additif
Térazosine	Augmentation de l'ASC (~24%) et du Cmax (~25%) de la térazosine	
Anti-arythmiques		
Flécaïnide	Effet minimal sur la clairance plasmatique de la flécaïnide (<~10%) ; pas d'effet sur la clairance plasmatique de vérapamil	Voir la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».
Quinidine	Diminution de la clairance de la quinidine (~35%) après administration orale	Hypotension. Un œdème pulmonaire peut survenir chez les patients qui présentent une cardiomyopathie

		hypertrophique obstructive.
Antiasthmatiques		
Théophylline	Diminution de l'élimination de la théophylline (~20%) à la suite d'une administration orale et systémique	La diminution de l'élimination est atténuée chez les fumeurs (~11%)
Anticonvulsivants/Antiépileptiques		
Carbamazépine	Augmentation de l'ASC (~46%) de la carbamazépine chez des patients atteints d'une épilepsie partielle réfractaire	Elévation des taux de carbamazépine pouvant induire des effets secondaires de la carbamazépine comme une diplopie, des céphalées, de l'ataxie ou des vertiges.
Phénytoïne	Diminution des concentrations plasmatiques du vérapamil	
Antidépresseurs		
Imipramine	Augmentation de l'ASC de l'imipramine (~15%)	Pas d'effets sur la concentration du métabolite actif, la désipramine.
Antidiabétiques		
Glyburide	Augmentation du C _{mac} (~28%) et de l'ASC (~26%) du glyburide	
Médicaments contre la goutte		
Colchicine	Elévation de l'ASC de la colchicine (~2,0 fois) et du pic de concentration (C _{max}) (~1,3 fois)	Réduire la dose de colchicine (voir la notice de la colchicine)
Anti-infectieux		
Clarithromycine	Une augmentation des taux de vérapamil est possible	
Erythromycine	Une augmentation des taux de vérapamil est possible	
Rifampicine	Diminution de l'ASC (~97%), du C _{max} (~94%) et de la biodisponibilité orale (~92%) du vérapamil	Réduction possible de l'effet hypotenseur
Télithromycine	Une augmentation des taux de vérapamil est possible	
Antinéoplasiques		
Doxorubicine	Augmentation de l'ASC (104%) et du C _{max} (61%) de la doxorubicine après administration orale du vérapamil (chez des patients souffrant d'un cancer bronchique à petites cellules.	Chez les patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules
	Pas de modification significative de la pharmacocinétique de la doxorubicine lors de l'administration de vérapamil en intraveineux	Chez les patients avec un cancer de stade avancé
Barbituriques		
Phénobarbital	Augmentation de la clairance du vérapamil (~ facteur 5) après administration orale	
Benzodiazépines et autres anxiolytiques		
Buspirone	Augmentation de l'ASC et du C _{max} du buspirone (~facteur 3.4)	
Midazolam	Augmentation de l'ASC (~ facteur 3) et du C _{max} du midazolam (~ facteur 2)	
Bêtabloquants		
Métoprolol	Augmentation de l'ASC (~32.5%) et du C _{max} (~41%) du métoprolol chez des	Voir la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions

	patients souffrant d'angine de poitrine	d'emploi »
Propranolol	Augmentation de l'ASC (~65%) et du Cmax (~94%) du propranolol chez des patients souffrant d'angine de poitrine	
Glycosides cardiaques		
Digitoxine	Diminution de la clairance totale (~27%) et de la clairance extrarénale (~29%) de la digitoxine	
Digoxine	Chez des sujets sains : augmentation du Cmax (~44%), de la C12h (~53%), de la C _{ss} (~44%) et de l'ASC (~50%) de la digoxine	Réduire la posologie de la digoxine. Voir également la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
Antagonistes des récepteurs H2		
Cimétidine	Augmentation de l'ASC du R- (~25%) et S- (~40%) vérapamil avec une diminution correspondante de l'élimination du R- et S-vérapamil	
Traitements immunologiques/immunosuppresseurs		
Cyclosporine	Augmentation de l'ASC, de la C _{ss} et du Cmax (~45%) de la cyclosporine	
Évérolimus	Évérolimus: augmentation de l'ASC (~3,5 fois) et augmentation du Cmax (~2,3 fois) Vérapamil: augmentation de la concentration à la vallée (~2,3 fois)	Des mesures de la concentration d'évérolimus ainsi que des ajustements de la dose peuvent s'avérer nécessaires.
Sirolimus	Sirolimus: augmentation de l'ASC (~2, 2 fois); S-vérapamil : augmentation de l'ASC (~1, 5 fois)	Des mesures de la concentration de sirolimus et des ajustements de la dose peuvent s'avérer nécessaires.
Tacrolimus	Une augmentation des taux de tacrolimus est possible	
Hypolipémiants (Inhibiteurs de l'enzyme HMG CoA réductase)		
Atorvastatine	Une augmentation des taux d'atorvastatine est possible. Augmentation de l'ASC du vérapamil (~43%).	Des informations complémentaires suivent.
Lovastatine	Une augmentation des taux de lovastatine est possible Augmentation de l'ASC du vérapamil (~63%) et du Cmax (~32%)	
Simvastatine	Augmentation de l'ASC (~ facteur 2.6) et du Cmax (~ facteur 4.6)	
Agonistes des récepteurs de la sérotonine		
Almotriptan	Augmentation de l'ASC (~20%) et du Cmax (~24%) de l'almotriptan	
Uricosuriques		
Sulfapyrazone	Augmentation de la clairance de vérapamil (~ facteur 3) après administration orale. Diminution de la biodisponibilité (~60%)	Réduction possible de l'effet hypotenseur.
Autres traitements cardiovasculaires		
Ivabradine	L'administration concomitante de vérapamil et d'ivabradine est contre-indiquée en raison de l'effet bradycardisant additionnel du vérapamil (voir section 4.3)	

Autres		
Jus de pamplemousse	Augmentation de l'ASC du R- (~49%) et du S- (~37%) vérapamil Augmentation du Cmax du R- (~75%) et du S- (~51%) vérapamil	La demi-vie d'élimination et la clairance rénale ne sont pas affectées. C'est pourquoi il ne faut pas consommer de jus de pamplemousse avec le vérapamil.
Millepertuis	Diminution de l'ASC du R- (~78%) et S- (~80%) vérapamil avec des diminutions correspondantes du Cmax	
Aliskiren	Augmentation de l'ASC et du Cmax (≈ 2 fois) de l'aliskiren	

Autres interactions et informations supplémentaires

Antiarythmiques, bêta-bloquants

Potentialisation mutuelle des effets cardiovasculaires (bloc AV de haut degré, diminution de la fréquence cardiaque de haut degré, induction d'insuffisance cardiaque et hypotension potentialisée).

Une étude chez des volontaires sains a démontré que l'administration concomitante de vérapamil et de flécaïnide peut avoir des effets additifs sur la réduction de la contractilité myocardique, l'allongement de la conduction AV et l'allongement de la repolarisation.

Antihypertenseurs, diurétiques, vasodilatateurs

Ces médicaments peuvent augmenter l'effet anti-hypertenseur.

Agents antiviraux anti-VIH

Les concentrations plasmatiques de vérapamil peuvent augmenter à cause du potentiel métabolique inhibiteur de certains agents antiviraux, comme le ritonavir ou l'amprénavir. Le vérapamil doit être utilisé avec prudence ou la posologie du vérapamil peut être réduite.

Lithium

Augmentation de la neurotoxicité du lithium.

Bloquants neuromusculaires

Des données cliniques et des études chez des animaux suggèrent que l'activité des bloquants neuromusculaires peut être potentialisée. Une diminution de la dose du vérapamil ou du bloquant neuromusculaire peut être nécessaire si ces médicaments sont associés.

Acide acétylsalicylique

L'usage simultané de vérapamil et de l'acide acétylsalicylique peut induire une tendance accrue au saignement.

Ethanol (alcool)

Augmentation des taux plasmatiques d'éthanol

Inhibiteurs de l'HMG Co-A Réductase ("Statines")

Le traitement avec des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (p.ex. simvastatine, atorvastatine, lovastatine) chez un patient prenant le vérapamil, sera instauré à la plus petite dose possible et la dose sera ensuite augmentée. Si le vérapamil doit être administré à des patients déjà traités avec des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (p.ex. simvastatine, atorvastatine, lovastatine), une réduction de la dose des statines sera envisagée et sera adaptée en fonction des concentrations sériques du cholestérol.

La fluvastatine, la pravastatine et la rosuvastatine ne sont pas métabolisées par le CYP3A4, et il est donc moins probable qu'il y ait une interaction entre ces médicaments et le vérapamil.

Résérpine et alpha-méthylidopa

L'administration simultanée de ces médicaments peut provoquer une aggravation de la bradycardie.

Digitaliques

L'administration intraveineuse du vérapamil en combinaison avec des préparations digitaliques, n'a pas été associée à l'apparition d'effets indésirables graves. Cependant, vu que les deux médicaments ralentissent la conduction AV, il faut surveiller les patients pour l'apparition d'un bloc AV ou d'une bradycardie excessive.

Disopyramide

Il n'y a pas de données sur l'interaction potentielle entre le vérapamil et le disopyramide. Pour cette raison, le disopyramide ne sera pas administré dans les 48 heures avant et les 24 heures après l'administration de vérapamil.

Anesthésiques volatiles

En cas d'association d'un anesthésique volatil avec un antagoniste du calcium, comme le vérapamil, il faut être prudent en déterminant les doses de ces deux médicaments afin d'éviter une dépression cardiovasculaire excessive.

Caféine

La concentration sérique de la caféine est augmentée lors d'une prise simultanée de vérapamil.

Calcium

L'administration intraveineuse de calcium peut diminuer l'action des antagonistes calciques.

Itraconazole

L'administration simultanée de l'itraconazole peut augmenter les concentrations sériques du vérapamil.

Dabigatran

Lorsque du vérapamil par voie orale était co-administré avec le dabigatran éxétilate (150 mg), un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), la C_{max} et l'ASC du dabigatran étaient augmentées mais l'amplitude de cette modification diffère en fonction du moment de l'administration et de la formulation du vérapamil. L'administration de vérapamil 240 mg à libération prolongée en même temps que le dabigatran éxétilate entraînait une exposition accrue au dabigatran (augmentation de la C_{max} d'environ 90 % et de l'ASC d'environ 70 %).

Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque du vérapamil est associé au dabigatran éxétilate, en particulier en cas d'apparition de saignements, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.

Autres anticoagulants oraux directs (AOD)

Les AOD étant des substrats de la P-gp, leur absorption accrue, mais aussi, le cas échéant, l'élimination réduite des AOD qui sont métabolisés par le CYP3A4, peuvent accroître la biodisponibilité systémique des AOD.

Certaines données indiquent un risque hémorragique potentiellement accru, particulièrement chez les patients qui présentent également d'autres facteurs de risque (patients atteints d'insuffisance rénale, patients âgés, patients en insuffisance pondérale et patients sous polymédication). La posologie des AOD devra éventuellement être réduite en cas d'administration concomitante de vérapamil (voir la notice de l'AOD pour des instructions plus détaillées concernant la posologie).

Metformine

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

On ne dispose pas de données adéquates et bien contrôlées issues d'études chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Lodixal au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse.

Pendant le troisième trimestre, l'administration du vérapamil peut être envisagée uniquement en cas de nécessité.

Le vérapamil passe la barrière placentaire et a été détecté dans le sang du cordon ombilical.

Allaitement

Le vérapamil passe dans le lait maternel. Le vérapamil ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si ce traitement est essentiel pour la santé de la mère.

Le vérapamil peut augmenter la sécrétion de prolactine dans des cas isolés et produire une galactorrhée.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant la fertilité.

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

En raison de son effet antihypertenseur, qui dépend de la réponse individuelle, le Lodixal peut affecter les capacités de réaction au point d'altérer l'aptitude à conduire un véhicule, à utiliser des machines ou à travailler dans des conditions dangereuses. Cela s'applique surtout au début du traitement, lors de l'augmentation de la dose, lors du transfert d'un autre médicament ou en cas d'association avec l'alcool. Le Lodixal peut augmenter le taux d'alcool dans le sang et ralentir son élimination. Les effets de l'alcool peuvent dès lors être renforcés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées étaient les suivantes : céphalées, vertiges, troubles gastrointestinaux (nausées, constipation et douleurs abdominales), bradycardie, tachycardie, palpitations, hypotension, bouffées vasomotrices, œdèmes périphériques et fatigue.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pour le vérapamil sur base des données des essais cliniques, de la pharmacovigilance après commercialisation et des essais cliniques de phase IV. Ils figurent ci-dessous par classe de système d'organes.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$); fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Certains des effets indésirables ont été rapportés au cours des essais cliniques avec les fréquences indiquées ci-dessous.

Certains des effets indésirables ont été signalés spontanément lors de l'utilisation post-commercialisation. Une fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles et est donc classée comme « fréquence inconnue ».

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence inconnue
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hyperkaliémie
Affections endocriniennes				Augmentation de la concentration de prolactine, hypoglycémie et hypokaliémie. Une tolérance plus faible au glucose peut également survenir
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité

Affections du système nerveux	Troubles de l'équilibre, Céphalées		Paresthésies Tremblements	Etourdissements, agitation, neuropathie, syndrome extrapyramidal, paralysie (tétraparésie) ¹ , convulsions
Affections oculaires				Troubles de la vision
Affections psychiatriques			Somnolence	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Bourdonnements d'oreille	Vertiges
Affections cardiaques	Bradycardie	Palpitations, Tachycardie		Bloc AV. (du 1er, du 2ème, du 3ème degré), Insuffisance cardiaque, arrêt sinusal, bradycardie sinusale, asystolie
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices , Hypotension			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Bronchospasme, dyspnée et œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Constipation, Nausées	Maux de ventre	Vomissements	Inconfort abdominal, hyperplasie gingivale, iléus, diarrhée
Affections hépatobiliaires				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.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Hyperhidrose	Angio-œdème (œdème de Quincke), Syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, alopecie, démangeaisons, prurit, purpura, rash maculopapulaire, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Arthralgie, myasthénie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires				Insuffisance rénale
Affections des organes de reproduction et du sein				Dysfonction érectile, galactorrhée, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Fatigue		
Investigations				Augmentation des taux de

				prolactine, augmentation des enzymes hépatiques
--	--	--	--	---

¹Après la commercialisation du vérapamil, il y a eu un seul rapport de paralysie (tétraparésie) associée à l'utilisation concomitante du vérapamil et de la colchicine. Il est possible que cette paralysie soit causée par le passage de la colchicine à travers la barrière hémato-encéphalique due à l'inhibition du CYP3A4 et du P-gp par le vérapamil. Voir la rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction ».

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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Le surdosage peut provoquer de l'hypotension, une bradycardie (aussi bloc AV de haut degré et arrêt sinusal), de l'hyperglycémie, un état stuporeux, une acidose métabolique, le syndrome de détresse respiratoire aiguë. Quelques cas de décès ont été rapportés lors d'un surdosage.

Traitement

Le traitement d'un surdosage sera principalement un traitement de soutien, mais l'administration parentérale du calcium, la stimulation bêta-adrénergique et l'irrigation gastro-intestinale ont été utilisées dans le traitement d'un surdosage avec le vérapamil. Une asystolie doit être traitée par les mesures habituelles, y compris par un agoniste bêta adrénergique tel que le (chlorhydrate d'isoprotérénol. Suite à l'absorption retardée de la formulation à libération prolongée, il peut être nécessaire d'observer et d'hospitaliser les patients jusqu'à 48 heures. Le chlorhydrate de vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : inhibiteurs calciques sélectifs à effets cardiaques directs. Dérivés de la phénylalkylamine. Code ATC: C08DA01

Mécanisme d'action

Le vérapamil appartient à la classe des antagonistes du calcium; il freine l'influx de Ca⁺⁺ par les canaux lents (*calcium entry blockers*) lors de la dépolarisation de la membrane cellulaire.

Effets pharmacodynamiques

Il en résulte :

- une diminution de la consommation en oxygène du muscle cardiaque par son action directe sur l'ATPase dépendant du calcium qui contrôle la consommation d'énergie au niveau du métabolisme des fibres myocardiques et indirectement en diminuant les résistances périphériques (postcharge). Par son effet vasodilatateur sur les coronaires, le vérapamil améliore la circulation coronarienne.

- une diminution du tonus de la musculature lisse des vaisseaux sanguins qui prévient l'apparition des spasmes coronariens et abaisse la pression sanguine.

- un effet anti-arythmique prononcé, principalement dans les arythmies supra-ventriculaires. Il ralentit le temps de conduction au niveau du nœud auriculo-ventriculaire et ainsi, selon le genre d'arythmie, restaure le rythme sinusal et/ou normalise la fréquence cardiaque.

Ces aspects pharmacologiques sont en rapport avec une déplétion intracellulaire du Ca^{++} . Le vérapamil n'a pas d'influence sur le calcium sérique total. Le vérapamil possède des propriétés anti-arythmiques, antiangineuses et antihypertensives. L'action inotrope négative du vérapamil est compensée par la diminution de la postcharge.

Population pédiatrique:

L'administration de Lodixal ne doit pas être envisagée chez les enfants de moins de 12 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Administré oralement le vérapamil subit un métabolisme de premier passage rapide. Plus de 90% du vérapamil est absorbé rapidement par l'intestin grêle.

Après une seule administration de vérapamil à libération immédiate (IR), la disponibilité systémique moyenne de la molécule inchangée est de 22% et celle du vérapamil à libération prolongée (SR) est d'environ 33%, en raison de l'important métabolisme de premier passage hépatique.

La biodisponibilité est environ deux fois plus élevée en cas d'administration répétée.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 1 à 2 heures après administration orale des comprimés pelliculés à libération immédiate, et quatre à cinq heures après l'administration de la forme à libération prolongée.

Le pic de concentration plasmatique du nor-vérapamil est atteint respectivement environ une et cinq heures après l'administration de vérapamil à libération immédiate ou à libération prolongée. La présence d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité du vérapamil.

Distribution

Le vérapamil est largement distribué dans les tissus de l'organisme, le volume de distribution étant compris entre 1,8 et 6,8 l/kg chez les personnes en bonne santé. Le taux de fixation du vérapamil aux protéines plasmatiques est d'environ 90%.

Biotransformation

Le vérapamil est largement métabolisé. Des études in vitro de la métabolisation ont montré que le vérapamil est métabolisé par les iso-enzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C18 des cytochromes P450. Chez des personnes en bonne santé, le chlorhydrate de vérapamil administré par voie orale subit une importante métabolisation dans le foie, 12 métabolites ayant été identifiés, principalement à l'état de traces. Les principaux métabolites ont été identifiés sous différentes formes de métabolites N et O désalkylés. Une étude menée sur des chiens a montré que parmi ces métabolites, seul le nor-vérapamil possède des effets pharmacologiques notables (environ 20% des effets de la substance mère).

Élimination

Après perfusion intraveineuse, le vérapamil est éliminé de manière bi-exponentielle, avec une phase de distribution précoce rapide (demi-vie d'environ quatre minutes) et une phase d'élimination terminale plus lente (demi-vie de deux à cinq heures). Après administration orale, la demi-vie d'élimination est de trois à sept heures. Environ 50% d'une dose administrée est éliminée par les reins dans les 24 heures, et 70% dans les cinq jours. Jusqu'à 16% d'une dose sont éliminés dans les selles. Environ 3 à 4% du médicament éliminé par les reins le sont sous une forme inchangée. La clairance totale du vérapamil est presque aussi élevée que le débit sanguin hépatique, soit environ 1 l/h/kg (de 0,7 à 1,3 l/h/kg).

Populations particulières

Population pédiatrique: les données concernant la pharmacocinétique dans la population pédiatrique sont limitées. Après administration intraveineuse, la demi-vie moyenne du vérapamil était de 9,17 heures et la clairance moyenne était de 30 l/heure, alors qu'elle est d'environ 70 l/heure chez un adulte de 70 Kg. Il semble que les concentrations plasmatiques

observées dans la population pédiatrique à l'état d'équilibre après administration orale soient un peu plus faibles que celles observées chez l'adulte.

Population gériatrique : le vieillissement peut affecter la pharmacocinétique du vérapamil administré à des patients hypertendus.

La demi-vie d'élimination peut être allongée chez les personnes âgées. Il a été observé que les effets antihypertenseurs du vérapamil ne sont pas liés à l'âge.

Insuffisance rénale: une diminution de la fonction rénale n'affecte pas la pharmacocinétique du vérapamil, comme l'ont montré des études comparatives portant sur des patients en insuffisance rénale terminale et sur des personnes avec des reins en bonne santé. Le vérapamil et le nor-vérapamil ne sont pas éliminés de manière significative par hémodialyse.

Insuffisance hépatique: la demi-vie du vérapamil est allongée chez les patients en insuffisance hépatique à cause d'une élimination hépatique réduite et d'un plus grand volume de distribution.

Linéarité / non linéarité

La linéarité n'a pas été étudiée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de reproduction menées chez le lapin et le rat avec du vérapamil administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 180 mg/m²/jour et 360 mg/m²/jour (alors que la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme est de 300 mg/m²) n'ont mis en évidence aucun signe de tératogénicité. Chez le rat, une dose équivalente à la dose clinique (360 mg/m²) s'est cependant avérée embryocide et s'est révélée retarder la croissance et le développement du fœtus. Ces effets sont apparus en cas de toxicité observée chez les mères (reflétée par une diminution de la consommation de nourriture et de la prise de poids chez ces mères).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé : cellulose microcristalline – alginate de sodium – polyvidone – stéarate de magnésium – eau purifiée

Pellicule du comprimé : hypromellose 2910 – macrogol 400 – macrogol 6000 – talc – dioxyde de titane(E171) – gommes laques [jaune de quinoléine(E104) ; indigotine(E132)] – Cire E (derog 42/481)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

A conserver dans l'emballage d'origine. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 30 comprimés sécables à libération prolongée.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Viartis Healthcare
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE139736

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

Date de première autorisation : 8 janvier 1988

Date de dernier renouvellement: 09/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit : 01/2026

Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 02/2026