

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fibrocard 180 mg, gélules à libération prolongée
Fibrocard 240 mg, gélules à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de vérapamil 180 mg/240 mg.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules contenant des mini-granules à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle.
La forme orale n'est pas indiquée dans les troubles du rythme.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'adulte, la posologie sera d'une gélule à 180 mg ou 240 mg le matin. Si nécessaire, 180 mg ou 240 mg supplémentaire le soir mais il faut laisser un intervalle de 12 h entre les prises.
Une telle augmentation de la dose ne peut avoir lieu qu'après une semaine de traitement.
En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, se référer à la rubrique " Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ".

Thérapie d'entretien

Une dose journalière de 2 gélules ne sera pas dépassée.
Cependant, si l'état du patient l'exige, cette dose pourra être augmentée temporairement.
Les gélules doivent être avalées sans les mâcher avec un peu de liquide, de préférence pendant ou juste après le repas.

Mode d'administration

Voie orale.

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 A.V. de degré II et III, sauf chez des patients avec un stimulateur cardiaque.
- Syndrome du nœud sino-auriculaire (syndrome de bradycardie-tachycardie), sauf chez des patients avec un stimulateur cardiaque.
- Insuffisance cardiaque congestive.
- Fibrillation/flutter supra-ventriculaire associés à un syndrome de préexcitation, par exemple le syndrome de Wolf-Parkinson-White.

- Administration intraveineuse de chlorhydrate de vérapamil simultanée avec administration intraveineuse de bêtabloquants (par exemple le propranolol). Ces médicaments ne peuvent pas être donnés simultanément (endéans quelques heures), car ils peuvent tous les deux diminuer la contractilité du myocarde et la conduction A.V.
- Tachycardie ventriculaire: administration intraveineuse de chlorhydrate de vérapamil à des patients atteints de tachycardie ventriculaire avec un complexe QRS large (QRS > 0,12 secondes) peut provoquer une détérioration hémodynamique et fibrillation ventriculaire.
- Combinaison avec l'ivabradine (voir section 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Utilisez avec prudence en cas de:

- Bloc A.V. de degré I: le vérapamil prolonge le temps de conduction AV.
- Hypotension: le vérapamil produit souvent une hypotension qui est généralement transitoire et asymptomatique, mais peut aboutir à des vertiges.
- Bradycardie/Asystole: le vérapamil agit sur les nœuds AV et SA, et peut rarement causer un bloc A.V. de degré II ou III, bradycardie, et, dans des cas extrêmes, une asystole. Ceci est plus probable chez des patients atteints du syndrome du nœud sino-auriculaire, ce qui est plus commun chez des patients âgés. Une asystole chez des patients sans syndrome du nœud sino-auriculaire est en général de courte durée (quelques secondes ou moins), avec un retour spontané au rythme sinusal ou nodal (AV) normal. Si ceci ne se produit pas rapidement, un traitement approprié doit être instauré immédiatement.
- Insuffisance hépatique grave : les patients souffrant d'insuffisance hépatique, en fonction du degré de l'insuffisance, connaîtront une métabolisation et une élimination plus lente du médicament et le dosage devra être instauré avec prudence en commençant par des doses peu élevées.
- Insuffisance cardiaque: si l'insuffisance cardiaque n'est pas relatée à la fréquence cardiaque, elle sera contrôlée avec des glycosides digitaliques et des diurétiques, avant d'utiliser le vérapamil. Chez des patients avec une insuffisance modérément sévère ou sévère (pression pulmonaire supérieure à 20 mm Hg, fraction d'éjection inférieure à 30 %), une aggravation aiguë de l'insuffisance cardiaque est possible. En cas d'insuffisance coronaire aiguë, on utilisera une administration intraveineuse, après examen minutieux permettant d'exclure un infarctus du myocarde et avec un suivi attentif du patient.
- Il est conseillé d'accorder une attention particulière aux personnes souffrant d'insuffisance rénale.

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

Des études métaboliques 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. 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.

Le tableau ci-dessous décrit les interactions pharmacocinétiques connues.

Médicament	Effet potentiel sur le vérapamil ou le médicament concomitant
Alphabloquants	
Prazosine	Augmentation du Cmax (~40 %) de la prazosine, sans effet sur la demi-vie
Terazosine	Augmentation de l'AUC (~24 %) et Cmax (~25 %) de la térazosine.
Anti-arythmiques	
Flécaïnide	Effet minimal sur la clairance plasmatique de flécaïnide (<~10 %) ; pas d'effet sur la clairance plasmatique de vérapamil.
Quinidine	Diminution de la clairance de quinidine (~35 %) à la suite d'une administration orale.
Antiasthmatiques	
Théophylline	Diminution de la clairance de la théophylline (~20 %) à la suite d'une

	administration orale et systémique.
Anticonvulsifs	
Carbamazépine	Augmentation de l'AUC (~46 %) de la carbamazépine chez des patients atteints de l'épilepsie partielle réfractaire.
Antidépresseurs	
Imipramine	Augmentation de l'AUC de l'imipramine (~15 %).
Antidiabétiques	
Glyburide	Augmentation du Cmax (~28 %) et de l'AUC (~26 %) du glyburide.
Anti-infectieux	
Erythromycine	Une augmentation des taux de vérapamil est possible
Rifampicine	Diminution de l'AUC (~97 %), du Cmax (~94 %) et de la biodisponibilité orale (~92 %) de vérapamil.
Télithromycine	Une augmentation des taux de vérapamil est possible.
Antinéoplastiques	
Doxorubicine	Augmentation de l'AUC (89 %) et du Cmax (61%) de la doxorubicine après administration orale du vérapamil (chez des patients souffrant d'un cancer du poumon (type « small cell »)). Aucune modification significative de la pharmacocinétique de la doxorubicine n'a été observée après administration intraveineuse du vérapamil.
Barbituriques	
Phénobarbital	Augmentation de la clairance de vérapamil (~facteur 5) à la suite d'une administration orale.
Benzodiazépines et autres anxiolytiques	
Buspirone	Augmentation de l'AUC et du Cmax du buspirone (~facteur 3.4).
Midazolam	Augmentation de l'AUC (~facteur 3) et du Cmax du midazolam (~facteur 2).
Bêtabloquants	
Métoprolol	Augmentation de l'AUC (~32.5 %) et du Cmax (~41 %) du métaprolol chez des patients souffrant d'angina.
Propranolol	Augmentation de l'AUC (~65 %) et du Cmax (~94 %) du propranolol chez des patients souffrant d'angina.
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 (~45-53 %), du Css (~42 %) et de l'AUC (~52 %).
Antagonistes des récepteurs H2	
Cimétidine	Augmentation de l'AUC du R- (~25 %) et S- (~40 %) vérapamil avec une diminution correspondante de la clairance du R- et S- vérapamil.
Immunologiques	
Cyclosporine	Augmentation de l'AUC, Css et Cmax (~45 %) de la cyclosporine
Sirolimus	Une augmentation des taux de sirolimus est possible.
Tacrolimus	Une augmentation des taux de tacrolimus est possible.
Hypolipidémiants	
Atorvastatine	Une augmentation des taux d'atorvastatine est possible. Augmentation de l'AUC du Vérapamil (~42.8 %).
Lovastatine	Une augmentation des taux de lovastatine est possible.
Simvastatine	Une augmentation de l'AUC (~facteur 2.6) et du Cmax (~facteur 4.6)
Antagonistes des récepteurs de la sérotonine	
Almotriptan	Augmentation de l'AUC (~20 %) et du Cmax (~24%) de l'almotriptan.
Uricosuriques	
Sulfinpyrazone	Augmentation de la clairance de vérapamil (~facteur 3) à la suite d'une administration orale. Diminution de la biodisponibilité (~60 %).
Autres	
Jus de pamplemousse	Augmentation de l'AUC de R- (~49 %) et S- (~37 %) vérapamil.

	Augmentation du Cmax de R- (~75%) et S- (~51%) vérapamil.
Millepertuis	Diminution de l'AUC de R- (~78 %) et S- (~80 %) vérapamil avec des diminutions correspondantes du Cmax.

Autres interactions et informations supplémentaires.

Antiarhythmiques, bêtabloquants

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, la prolongation de la conduction AV et la prolongation de la repolarisation.

Antihypertenseurs, diurétiques, vasodilateurs

Ces médicaments peuvent augmenter l'effet antihypertensif.

Prazosine, térazosine

Effet hypotensif additif.

Agents antiviraux VIH

A cause du potentiel métabolique inhibiteur de certains agents antiviraux, comme le ritonavir, les concentrations plasmatiques de vérapamil peuvent augmenter. Le vérapamil sera utilisé avec prudence ou le dosage de vérapamil peut être réduit.

Quinidine

Hypotension.

Un œdème pulmonaire peut se produire chez des patients atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Carbamazépine

Une augmentation des taux de carbamazépine peut produire des effets indésirables comme diploïes, céphalées, ataxies ou étourdissements.

Lithium

Augmentation de la neurotoxicité du lithium.

Rifampicine

L'effet antihypertensif peut être réduit.

Sulfinpyrazone

L'effet antihypertensif peut être réduit.

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 (ex : simvastatine/lovastatine/atorvastatine) chez un patient prenant le vérapamil, sera entamé à la dose la

plus petite 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, une réduction de la dose de statines sera envisagée et la dose sera adaptée en fonction des concentrations sériques du cholestérol. Il n'y pas d'évidence clinique *in vivo* sur une interaction entre l'atorvastatine et le vérapamil.

Cependant, le vérapamil peut potentiellement influencer la pharmacocinétique de l'atorvastatine d'une façon similaire à la simvastatine et la lovastatine. Soyez prudent si l'atorvastatine et le vérapamil sont administrés simultanément.

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

Réserpine et alphanéthyléldopa

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

Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse augmente les concentrations plasmatiques de vérapamil. Fibrocard 180/240 mg ne doit pas être pris en même temps que du jus de pamplemousse.

Digitaliques

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

Disopyramide

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

Anesthésiques volatiles

En cas d'association d'un anesthésique volatile 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.

Phénytoïne

La phénytoïne peut diminuer la concentration sérique et l'activité du vérapamil.

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.

Ivabradine

L'utilisation simultanée avec l'ivabradine est contre-indiquée en raison de l'effet additionnel de diminution de la fréquence cardiaque du vérapamil sur l'ivabradine (voir section 4.3).

Dabigatran

Lorsque le dabigatran étexilate (150 mg), un substrat de la P-gp, 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 étexilate et particulièrement en cas de saignement, notamment chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée.

Metformine

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données adéquates sur l'usage du chlorhydrate de vérapamil chez des femmes enceintes.

Pendant la grossesse (surtout pendant les 6 premiers mois) Fibrocard 180/240 mg ne sera utilisé que dans des cas urgents et après estimation conscientieuse des avantages et des risques pour le patient. Le vérapamil passe la barrière placentaire et a été détecté dans le sang du cordon ombilical.

Étant donné que le vérapamil passe dans le lait maternel, une alimentation alternative sera instaurée pendant le traitement avec vérapamil. Le vérapamil peut augmenter la sécrétion de prolactine dans des cas isolés et produire une galactorrhée.

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

La capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines, suite à l'hypotension, peut être influencée suivant la personne.

Ce risque survient généralement en début de traitement ou lors du changement de médicament ainsi qu'en cas de consommation simultanée d'alcool.

4.8 Effets indésirables

Appareil de l'organisme	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Augmentation de la concentration de prolactine, hypoglycémie et hypokaliémie. Une tolérance plus faible au glucose peut également survenir.
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques
Affections du système nerveux	Etourdissements, céphalées, troubles de l'équilibre, agitation, paresthésies, tremblements. Une neuropathie peut également survenir. Somnolence
Affections oculaires	Troubles de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges
Affections cardiaques	Bloc A.V. (degré I, II, III) Bradycardie sinusale Arrêt sinusal Œdème périphérique Palpitations Tachycardie Insuffisance cardiaque ou aggravation des symptômes d'une insuffisance présente
Affections vasculaires	Hypotension Flushing
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée et œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements Constipation Iléus

	Hyperplasie gingivale Inconfort gastro-intestinal (entéralgie)/mal au ventre Des cas de diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Œdème de Quincke Syndrome de Stevens-Johnson Exanthème maculopapulaire Prurit Urticaire Purpura Erythème multiforme Diaphorèse
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myasthénie et arthralgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance et gynécomastie Galactorrhée
Affections généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue
Investigations	Augmentation des enzymes hépatiques Augmentation des taux de prolactine

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 fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 BRUXELLES	Boîte Postale 97 B-1000 BRUXELLES Madou
---	--

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

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

Le traitement d'un surdosage sera principalement supportif, mais l'administration parentérale du calcium, la stimulation bêta-adrénergique et l'irrigation gastro- intestinale ont été utilisé dans le traitement d'un surdosage avec le vérapamil. Le chlorhydrate de vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antagonistes du calcium, code ATC: C08DA01

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.

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 la résistance périphérique (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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Administré oralement le vérapamil subit un métabolisme de premier passage rapide. Sa disponibilité biologique absolue varie de 20 à 35 %. Des concentrations plasmatiques maximales sont obtenues après 1 à 2 h. Après la prise de la forme retard, l'activité du vérapamil commence environ après 2 h et se poursuit 10 à 12 h : des concentrations plasmatiques maximales sont obtenues après 3 à 4 h. La demi-vie moyenne d'élimination après dose unique est de 2,8 à 7,4 h et après doses répétées de 4,5 à 12 h.

Le vérapamil est métabolisé par le CYP3A4.

Le norvérapamil, le métabolite le plus important, atteint des taux plasmatiques à peu près semblables à ceux du vérapamil; environ 90 % sont liés aux protéines plasmatiques. L'excrétion se fait en grande partie dans l'urine.

Les métabolites suivants sont retrouvés dans l'urine après 48 h :

- vérapamil inchangé : 3 à 4 %,
- norvérapamil : 6 %,
- métabolites non actifs : 90 %.

L'activité pharmacodynamique du norvérapamil est d'environ 20 % égale à celle du vérapamil.

5.3 Données de sécurité préclinique

Données non fournies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline - Sucrose stéarate - Polyvidone K30 - Talc - Polysorbate – Polymères acryliques - Hydroxypropylméthylcellulose acétate succinate - Diméticone émulsion - Gélatine – Dioxyde de titane (E171) - Erythrosine (E127) – Oxyde de fer jaune (E172) - Oxyde de fer noir (E172) - Indigotine (E132).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25° C.
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 30 gélules contenant des mini-granules à libération prolongée.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.
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

LABORATOIRES SMB S.A.
Rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Bruxelles
Tel : +32 2 411 48 28 – Fax : +32 2 411 28 28 – Email : mailcontact@smb.be

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Fibrocard 180 mg: BE160115
Fibrocard 240 mg: BE160106

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

Date de première autorisation : 25/01/1993
Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2021

Date d'approbation : 02/2021

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'AFMPS/FAGG: <http://notices.fagg-afmps.be>