

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>PR</sup>ISOPTIN®SR  
Chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée  
120 mg, 180 mg et 240 mg

Norme du fabricant

Antihypertenseur

BGP Pharma ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, Ontario  
M8Z 2S6

Date d'approbation initiale :  
18 décembre 2014

Date de révision :  
7 décembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 253349

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

CONTRE-INDICATIONS	12/2021
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12/2021

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES .....	2
1 INDICATIONS .....	4
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS .....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	5
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières .....	15
7.1.1 Femmes enceintes.....	15
7.1.2 Allaitement .....	15
7.1.3 Enfants.....	16
7.1.4 Personnes âgées .....	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES .....	16
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	16
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	16
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques .....	17
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres	

	données quantitatives.....	18
	8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché.....	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	20
	9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	20
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	20
	9.3 Interactions médicament-comportement .....	20
	9.4 Interactions médicament-médicament.....	21
	9.5 Interactions médicament-aliment.....	31
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	32
	9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire .....	32
10.	PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	32
	10.1 Mode d'action .....	32
	10.2 Pharmacodynamie .....	33
	10.3 Pharmacocinétique .....	34
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....	37
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....	38
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	38
14	ESSAIS CLINIQUES .....	39
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	39
	Toxicité aiguë .....	39
	Études de toxicité subaiguë.....	40
	Toxicité chronique.....	41
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....	44
	PrISOPTIN® SR .....	44

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

ISOPTIN® SR (chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée. Le chlorhydrate de vérapamil doit normalement être utilisé par les patients chez qui les diurétiques ou les bêtabloquants causent des effets indésirables inacceptables.

ISOPTIN® SR peut toutefois être utilisé comme traitement initial par les patients chez qui les diurétiques et (ou) les bêtabloquants sont contre-indiqués ou par les patients atteints d'affections en présence desquelles les diurétiques et les bêtabloquants entraînent souvent des effets indésirables graves.

L'usage concomitant d'ISOPTIN® SR avec un diurétique ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine s'est révélé compatible, et les effets hypotenseurs de ces médicaments s'additionnent.

ISOPTIN® SR ne doit pas être administré en concomitance avec un bêtabloquant dans le traitement de l'hypertension (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 5).

#### 1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'ISOPTIN SR n'ont pas été établies chez l'enfant et, par conséquent, son emploi dans cette population n'est pas recommandé.

#### 1.2 Personnes âgées

Il faut être prudent quand on administre ISOPTIN® SR à des patients âgés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

ISOPTIN® SR est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa composition ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter 6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Infarctus compliqué du myocarde (patients qui présentent une insuffisance ventriculaire se manifestant par une congestion pulmonaire)
- Dysfonctionnement ventriculaire gauche grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Insuffisance cardiaque).
- Choc cardiogène
- Hypotension grave
- Bloc auriculo-ventriculaire (AV) de deuxième ou de troisième degré
- Maladie du sinus (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire)
- Bradycardie importante
- Patients souffrant de flutter ou de fibrillation auriculaire en présence d'une voie accessoire (par ex., syndromes de Wolff-Parkinson-White et de Lown-Ganong-Levine). Ces patients sont susceptibles de présenter des arythmies ventriculaires, y compris une fibrillation ventriculaire et une torsade de pointes, si on leur administre du chlorhydrate de vérapamil (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Voie accessoire).
- ISOPTIN® SR est contre-indiqué avec l'administration concomitante d'ivabradine car il peut s'ensuivre une augmentation des concentrations d'ivabradine en raison de l'inhibition du CYP3A4 (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- ISOPTIN® SR est contre-indiqué avec l'administration concomitante de flibansérine car il peut s'ensuivre une augmentation des concentrations de flibansérine, pouvant entraîner une grave hypotension et une syncope (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hypotension).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Les effets antihypertenseurs d'ISOPTIN® SR (chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée) se font sentir au cours de la première semaine de traitement. La dose optimale est généralement plus faible chez les patients prenant déjà des diurétiques étant donné que les effets antihypertenseurs de chacun de ces médicaments peuvent s'additionner.

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale : On doit administrer ISOPTIN® SR avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. La dose doit être ajustée prudemment et progressivement en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse. On doit surveiller étroitement ces patients pour détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe de surdosage. On ne doit pas utiliser ISOPTIN® SR en présence d'insuffisance hépatique grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Insuffisance hépatique). L'hémodialyse n'élimine pas le chlorhydrate de vérapamil de l'organisme.

Utilisation chez les patients présentant un ralentissement de la transmission neuromusculaire : On a signalé que le chlorhydrate de vérapamil ralentit la transmission neuromusculaire chez les patients atteints de maladie de Duchenne; il retarde également la récupération après un blocage neuromusculaire par le vécuronium. Par conséquent, il peut être nécessaire de diminuer la dose de chlorhydrate de vérapamil quand on l'administre à des patients présentant un ralentissement de la transmission neuromusculaire.

Passage des comprimés ISOPTIN® aux comprimés ISOPTIN® SR : Quand on passe des comprimés à libération immédiate ISOPTIN® (chlorhydrate de vérapamil) aux comprimés à libération prolongée ISOPTIN® SR (chlorhydrate de vérapamil), la dose quotidienne totale peut demeurer la même.

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

##### Hypertension essentielle légère à modérée

Il faut adapter la posologie aux besoins du patient, en tenant compte de sa tolérance et de sa réponse à ISOPTIN SR. La modification de la posologie devrait s'appuyer sur les résultats de l'efficacité du médicament et de son innocuité, évaluées hebdomadairement et environ 24 heures après la prise de la dernière dose.

Chez l'adulte, la dose initiale habituelle est de 180 à 240 mg par jour. En cas de besoin, on peut administrer jusqu'à 240 mg, 2 fois par jour. La dose quotidienne ne doit cependant pas dépasser 480 mg.

Le tableau 1 ci-dessous présente le schéma posologique recommandé pour chaque dose quotidienne.

Tableau 1. Schéma posologique recommandé pour chaque dose quotidienne

Dose quotidienne totale d'ISOPTIN SR	Schéma posologique recommandé
180 mg	Un comprimé le matin avec de la nourriture
240 mg	Un comprimé le matin avec de la nourriture
360 mg	180 mg, le matin et 180 mg, le soir, avec de la nourriture; ou 240 mg, le matin et 120 mg, le soir, avec de la nourriture
480 mg	240 mg, le matin et 240 mg, le soir, avec de la nourriture

#### Personnes âgées

Chez des personnes âgées (c'est-à-dire de 65 ans et plus), il peut être justifié d'utiliser une dose plus faible d'ISOPTIN® SR, comme 120 mg par jour (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées). On doit modifier la posologie prudemment et graduellement en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse au médicament.

#### 4.4 Administration

Il n'est pas recommandé d'écraser ou de croquer les comprimés à libération prolongée ISOPTIN® SR (chlorhydrate de vérapamil), étant donné que l'endommagement de leur structure altérera leurs propriétés de libération prolongée. Le comprimé ISOPTIN® SR de 240 mg peut être coupé en deux.

Les comprimés ISOPTIN® SR doivent être pris avec de la nourriture (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Effet de la nourriture).

#### 4.5 Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous y pensez, sauf si c'est presque le moment de la dose suivante. Si c'est le cas, ne prenez pas le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Ne prenez pas deux doses à la fois.

## 5 SURDOSAGE

### Symptômes

D'après les résultats d'expérience de surdosage volontaire du chlorhydrate de vérapamil, les symptômes suivants ont été observés : hypotension (transitoire à grave), bradycardie à un bloc AV de degré élevé et un arrêt sinusal, hyperglycémie, stupeur, acidose métabolique et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Les troubles de la conduction observés comprenaient : allongement du temps de conduction AV, dissociation AV, rythme nodal et fibrillation et asystole ventriculaires. Des décès sont survenus à la suite de surdosages.

## Traitement

Le traitement du surdosage consiste à apporter des mesures de soutien. En l'absence de toute motilité gastro-intestinale, on effectuera un lavage gastrique, même si l'ingestion a eu lieu plus de 12 heures auparavant. La stimulation par bêta-adrénergiques ou l'administration parentérale de solutions de calcium peut accélérer le courant entrant lent des ions calcium.

Ces interventions pharmacologiques ont été utilisées avec succès dans le traitement d'une surdose de chlorhydrate de vérapamil. Si la réaction consiste en une hypotension d'importance clinique, il faut recourir à des vasopresseurs. Dans des cas de blocs AV, on utilise l'atropine ou une méthode de stimulation cardiaque. Dans le cas d'une asystole, on doit appliquer les mesures habituelles de soins cardiaques spécialisés, ce qui comprend l'emploi de bêtabloquants (par ex., de chlorhydrate d'isoprotérénol) ou d'autres vasopresseurs, ou la réanimation cardio-respiratoire. L'hémodialyse n'élimine pas le chlorhydrate de vérapamil de l'organisme.

Un SDRA peut être secondaire à un œdème pulmonaire non-cardiogénique et des cas ont été signalés jusqu'à 24 heures après l'atteinte d'une stabilisation hémodynamique initiale

Dans le cas d'une importante surdose d'ISOPTIN® SR (chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée), il faut savoir que la libération du principe actif et l'absorption intestinale du médicament peuvent prendre plus de 48 heures. Selon le temps écoulé depuis l'ingestion, il peut y avoir tout le long du tractus gastro-intestinal présence de comprimés non complètement dissous qui pourraient tenir lieu de dépôts médicamenteux. Il est donc indiqué de prendre des mesures d'élimination importantes, par exemple en provoquant des vomissements, en évacuant le contenu de l'estomac et de l'intestin grêle sous surveillance endoscopique, en effectuant un lavage intestinal et en administrant des lavements.

La posologie et le traitement doivent dépendre de la gravité du tableau clinique, ainsi que du jugement et de l'expérience du médecin traitant. Les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique traités par le chlorhydrate de vérapamil ne doivent pas recevoir un agent inotrope positif (un astérisque identifie ces agents dans le Tableau 2).



Tableau 2. Effets indésirables en cas de surdosage et traitements recommandés

Effet indésirable	Traitement à efficacité éprouvée	Traitement justifié théoriquement	Mesures de soutien
Choc, insuffisance cardiaque, hypotension grave	Sel de calcium, ex. : gluconate de calcium i.v.; bitartrate de métaraminol i.v.*	Chlorhydrate de dopamine i.v.*; chlorhydrate de dobutamine i.v.*	Solutés par voie i.v.; position de Trendelenburg
Bradycardie, bloc AV, asystole	Chlorhydrate d'isoprotérénol i.v.*; sulfate d'atropine i.v.; stimulation cardiaque		Solutés par voie i.v. (perfusion lente)
Rythme ventriculaire rapide (dû à une conduction antérograde dans les cas de flutter ou de fibrillation présents dans les syndromes WPW ou LGL)	Cardioversion électrique (une décharge élevée peut être requise); procainamide i.v.; chlorhydrate de lidocaïne i.v.		Solutés par voie i.v. (perfusion lente)

\* agent inotrope positif

Définition : i.v. = intraveineux/intraveineuse

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée / 120 mg, 180 mg et 240 mg	Hydroxypropylméthylcellulose, carmin d'indigo (comprimé à 240 mg seulement), macrogol 400, macrogol 6000, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, cire de lignite glycol, povidone, eau purifiée, laque jaune de quinoléine (comprimé à 240 mg seulement), oxyde rouge de fer (comprimé à 180 mg seulement), alginat de sodium, talc, dioxyde de titane.  Cette liste d'ingrédients non médicinaux est complète.

Les comprimés ISOPTIN® SR sont conçus pour l'administration orale, renferment du chlorhydrate de vérapamil sous une forme à libération prolongée et sont offerts en trois concentrations : 120 mg, 180 mg et 240 mg.

Les comprimés ISOPTIN® SR à 120 mg sont de couleur blanche, biconvexes et enrobés avec la mention « 120 SR » gravée sur une face et « KNOLL », sur l'autre. Ils sont offerts en flacons de 100 comprimés.

Les comprimés ISOPTIN® SR à 180 mg sont de couleur vieux rose, ovales et enrobés avec la mention « KNOLL » gravée sur une face et une rainure séparant les inscriptions « SR » et « 180 » sur l'autre face. Ces comprimés sont offerts en flacons de 100 comprimés.

Les comprimés ISOPTIN® SR à 240 mg sont de couleur vert pâle, oblongs et enrobés avec deux logos de KNOLL (un triangle avec les côtés courbés) séparés par une rainure sur une face; l'autre face ne comporte qu'une rainure. Ces comprimés sont offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Chez les patients souffrant d'angine de poitrine ou d'arythmie et prenant des antihypertenseurs, il faut tenir compte de l'effet hypotenseur additionnel d'ISOPTIN® SR (chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée).

Le chlorhydrate de vérapamil ne modifie pas le taux de calcium total dans le sang. Dans un rapport, cependant, on laisse entendre que des taux de calcium supérieurs à la normale pourraient diminuer l'effet thérapeutique du chlorhydrate de vérapamil.

### Cancérogenèse et mutagenèse

On n'a observé aucun signe d'effet carcinogène quand on a administré le chlorhydrate de vérapamil par voie orale (dans la nourriture) à des rats mâles et femelles à des doses s'élevant jusqu'à 112,2 et à 102,5 mg/kg/jour, respectivement, pendant 24 mois. Ces doses sont environ 2,3 et 2 fois supérieures à la dose chez l'humain, calculée d'après la surface corporelle, respectivement.

Le vérapamil n'a pas de pouvoir mutagène comme en témoignent de nombreux tests : test *in vitro* de mutagenicité sur cinq souches différentes de *Salmonella typhimurium*, études d'aberrations chromosomiques et d'échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes humains, test de la HGPRT (hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase) sur des cellules V-79 de hamster chinois et essai de transformation cellulaire sur des cellules embryonnaires de hamster syrien. De plus, le vérapamil ne possède pas le pouvoir d'induire des échanges de chromatides sœurs *in vivo* (hamster chinois) (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Carcinogénicité et Génotoxicité).

### Cardiovasculaire

#### Insuffisance cardiaque

À cause de son effet inotrope négatif, ISOPTIN® SR ne doit pas être administré à des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive insuffisamment compensée.

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque qui présentent une fraction d'éjection supérieure à 40 % doivent recevoir des doses adéquates de digoxine et(ou) de diurétiques avant le début du traitement

par ISOPTIN® SR.

Si ISOPTIN® SR est administré en concomitance avec la digoxine, réduire la dose de digoxine (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 5). L'utilisation d'ISOPTIN® SR dans le traitement de l'hypertension n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque dite systolique.

#### Hypotension

On a fait état de symptômes d'hypotension, soit de léthargie et de faiblesse avec perte de conscience, à la suite de l'administration par voie orale de doses uniques et même après quelques mois de traitement. Chez certains patients, une réduction de la dose d'ISOPTIN® SR peut même se révéler nécessaire.

L'action pharmacologique du vérapamil peut, à l'occasion, provoquer une baisse sous la normale de la tension artérielle, pouvant causer des étourdissements ou une hypotension symptomatique.

L'emploi d'un inhibiteur modéré de la CYP3A4, comme le vérapamil, avec de la flibansérine augmente significativement les concentrations de flibansérine, ce qui peut entraîner une grave hypotension et une syncope (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). On doit cesser de prendre ISOPTIN® SR au moins 2 semaines avant d'entamer le traitement par la flibansérine. Ne pas administrer ISOPTIN® SR moins de 2 jours après l'arrêt de la flibansérine.

#### Troubles de la conduction

ISOPTIN® SR a un effet sur les nœuds AV et sino-auriculaire (SA). Il ralentit la conduction dans le nœud AV. ISOPTIN® SR doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un bloc AV de premier degré. Un bloc AV de premier degré peut évoluer vers un bloc AV de deuxième ou de troisième degré; chez ces patients, il faut réduire la dose ou cesser le traitement par ISOPTIN® SR et amorcer un traitement approprié selon l'état clinique du patient.

Le chlorhydrate de vérapamil est responsable d'un ralentissement de la conduction dans le nœud SA, qui varie en fonction de la dose et, en de rares occasions, peut produire un bloc AV de deuxième ou de troisième degré, une bradycardie et, dans des cas extrêmes, une asystole. Chez certains patients, on peut observer une bradycardie sinusale, tout particulièrement chez les patients souffrant de la maladie du sinus (maladie du nœud SA), affection plus fréquente chez les personnes âgées (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Chez les patients ne souffrant pas de la maladie du sinus, l'asystole est généralement de courte durée (au plus quelques secondes), avec rétablissement spontané du rythme nodal AV ou du rythme sinusal normal. Si le rétablissement n'a pas lieu rapidement, il faut alors procéder immédiatement au traitement approprié (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 5 SURDOSAGE).

#### Bradycardie

Dans des essais comparatifs, l'incidence totale de la bradycardie (moins de 50 battements par minute) était de 1,4 %.

Voie accessoire (syndromes de Wolff-Parkinson-White ou de Lown-Ganong-Levine)

L'administration de chlorhydrate de vérapamil peut entraîner une accélération significative de la réponse ventriculaire pendant une fibrillation auriculaire ou un flutter auriculaire dans les cas de syndromes de Wolff-Parkinson-White (WPW) ou de Lown-Ganong-Levine (LGL). L'utilisation du chlorhydrate de vérapamil chez ces patients est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Usage concomitant avec des antiarythmiques ou des bêtabloquants

L'utilisation de chlorhydrate de vérapamil en concomitance avec des antiarythmiques ou des bêtabloquants peut causer une potentialisation mutuelle des effets cardiovasculaires (bloc AV de degré plus élevé, diminution de la fréquence cardiaque plus marquée, induction d'une insuffisance cardiaque et hypotension plus importante). On a observé une bradycardie asymptomatique (< 36 battements/min) associée à l'instabilité du stimulateur auriculaire chez un patient recevant de façon concomitante des gouttes ophtalmiques de timolol (bêtabloquant) et le chlorhydrate de vérapamil par voie orale (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 5).

En général, il ne faut pas administrer de chlorhydrate de vérapamil par voie orale aux patients recevant des bêtabloquants, car les effets dépresseurs de chacun des médicaments sur la contractilité du myocarde, la fréquence cardiaque et la conduction AV pourraient s'additionner. Dans des cas exceptionnels cependant, un médecin peut juger que l'emploi concomitant de ces médicaments est essentiel dans le traitement de l'angine de poitrine ou de l'arythmie. On les administrera alors graduellement et sous étroite surveillance. Dans le cas d'un traitement par association médicamenteuse, on doit surveiller étroitement les signes vitaux et l'état clinique du patient, et évaluer périodiquement la nécessité de continuer un tel traitement.

ISOPTIN® SR n'offre aucune protection contre les dangers d'une interruption brusque d'un traitement par bêtabloquants. Quand un tel traitement doit prendre fin, la réduction de la dose de bêtabloquants doit être graduelle. On peut ensuite commencer le traitement par ISOPTIN® SR en utilisant la dose habituelle.

Usage concomitant avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)

L'usage concomitant de chlorhydrate de vérapamil et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peut nécessiter un ajustement posologique (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 5).

Cas de cardiomyopathie hypertrophique

On a noté une variété d'effets indésirables graves chez 120 patients souffrant de cardiomyopathie hypertrophique, qui avaient été traités par le chlorhydrate de vérapamil à des doses allant jusqu'à 720 mg/jour. Trois patients sont morts d'œdème pulmonaire; tous avaient une obstruction grave à l'éjection du ventricule gauche et des antécédents de dysfonction ventriculaire gauche. Huit autres patients avaient un œdème pulmonaire et (ou) une hypotension grave ainsi qu'une pression capillaire pulmonaire anormalement élevée (supérieure à 20 mm Hg); la plupart d'entre eux présentaient une obstruction à l'éjection du ventricule gauche marquée. L'administration concomitante de quinidine (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) a précédé la survenue de l'hypotension grave chez trois patients sur les huit (dont deux présentaient un œdème pulmonaire). Une bradycardie sinusale s'est manifestée chez 11 % des patients; un bloc AV de deuxième degré chez 4 % et un arrêt sinusal chez 2 %. On doit cependant être conscient du fait que ce groupe de patients souffrait d'une grave maladie caractérisée par un haut taux de mortalité. La plupart des effets indésirables ont disparu quand on a

diminué la dose; dans certains cas, cependant, il a fallu interrompre le traitement par le chlorhydrate de vérapamil.

### Hépatique/biliaire/pancréatique

#### Augmentation des taux sériques d'enzymes hépatiques

On a rapporté des augmentations des taux sériques de transaminases avec ou sans augmentation concomitante des taux sériques de phosphatase alcaline et de bilirubine. Dans la littérature médicale, on fait état de plusieurs cas d'atteinte hépatocellulaire causée par le chlorhydrate de vérapamil qui ont été confirmés avec la réadministration du médicament. On a signalé des symptômes cliniques de malaise, de fièvre et (ou) de douleur au quadrant supérieur droit, ainsi qu'une augmentation des taux sériques d'aspartate-aminotransférase (AST [SGOT]) et d'alanine-aminotransférase (ALT [SGPT]), et du taux de phosphatase alcaline. Il est donc plus prudent d'évaluer périodiquement la fonction hépatique chez les patients recevant ISOPTIN® SR.

#### Insuffisance hépatique

Étant donné que le chlorhydrate de vérapamil est fortement métabolisé par le foie, on ne devrait l'administrer qu'avec grande prudence aux personnes atteintes d'insuffisance hépatique. Une insuffisance hépatique a pour effet de quadrupler la demi-vie d'élimination du chlorhydrate de vérapamil, qui passe de 3,7 heures à 14,2 heures. Par conséquent, on doit diminuer la dose chez ces patients et exercer une surveillance étroite dans le but de détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe d'un effet pharmacologique exagéré (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

#### Surveillance et essais de laboratoire

On doit surveiller l'état des patients en mesurant leur tension artérielle.

Usage concomitant avec des bêtabloquants : Dans des cas exceptionnels, un médecin peut juger que l'emploi concomitant de ces médicaments est essentiel dans le traitement de l'angine de poitrine ou de l'arythmie. On les administrera alors graduellement et sous étroite surveillance. Dans le cas d'un traitement par association médicamenteuse, on doit surveiller étroitement les signes vitaux et l'état clinique du patient, et évaluer périodiquement la nécessité de continuer un tel traitement.

Augmentation des taux sériques d'enzymes hépatiques : Il est prudent d'évaluer périodiquement la fonction hépatique chez les patients recevant ISOPTIN® SR.

Insuffisance hépatique : On doit exercer une surveillance étroite pour détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe d'un effet pharmacologique exagéré.

Insuffisance rénale : On doit surveiller étroitement les patients atteints d'insuffisance rénale dans le but de détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe d'un effet pharmacologique exagéré.

## Neurologique

### Troubles de la transmission neuromusculaire

En raison des effets de blocage neuromusculaire entraînés par ISOPTIN® SR, ce dernier doit être utilisé avec prudence dans les cas de maladie où la transmission neuromusculaire est réduite (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton ou maladie de Duchenne à un stade avancé). Avant de décider d'administrer ISOPTIN® SR, le médecin doit évaluer les risques et les bienfaits du médicament pour le patient. Il peut être nécessaire de diminuer la dose. On doit pouvoir recourir à la ventilation assistée au besoin (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Considérations posologiques](#), Utilisation chez les patients présentant un ralentissement de la transmission neuromusculaire).

## Ophthalmologique

Au terme d'études menées chez des beagles qui avaient reçu des doses élevées du médicament, on a observé des changements atypiques du cristallin et l'apparition de cataractes. On en a conclu que ces changements étaient spécifiques au beagle. (Dans une seconde étude, ces changements dans l'œil n'ont pu être notés.) Aucun changement de cette nature n'a été signalé dans des études prospectives à long terme menées chez l'humain.

## Rénal

### Insuffisance rénale

Près de 70 % de la dose de chlorhydrate de vérapamil est excrétée sous forme de métabolites dans les urines. Dans une étude menée chez des volontaires en bonne santé, la clairance corporelle totale après administration i.v. de chlorhydrate de vérapamil était de 12,08 mL/min/kg, alors que, chez des patients souffrant d'une atteinte rénale avancée, elle n'était plus que de 5,33 mL/min/kg. Ce résultat pharmacocinétique semble indiquer que la clairance rénale du chlorhydrate de vérapamil est diminuée en cas d'insuffisance rénale. Dans deux études utilisant du chlorhydrate de vérapamil administré par voie orale, aucune différence pharmacocinétique n'a été notée.

Par conséquent, tant que d'autres résultats ne seront pas disponibles, il vaut mieux administrer ISOPTIN® SR avec prudence chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale et exercer un suivi étroit pour détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe d'un effet pharmacologique exagéré (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'hémodialyse n'élimine pas le chlorhydrate de vérapamil de l'organisme.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée tirée d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte. Le chlorhydrate de vérapamil traverse la barrière placentaire et sa présence a été décelée dans le sang de la veine ombilicale à l'accouchement. ISOPTIN® SR n'est donc pas recommandé chez la femme enceinte à moins que les avantages escomptés justifient l'exposition de la mère et du fœtus aux dangers éventuels.

Des études sur le pouvoir tératogène du médicament et ses effets sur la reproduction ont été réalisées sur des lapins et des rats; ces animaux ont reçu respectivement des doses de vérapamil par voie orale de jusqu'à 15 mg/kg/jour et 60 mg/kg/jour (dose humaine équivalente de 288 mg/jour et de 576 mg/jour, respectivement, présument un poids corporel humain de 60 kg) respectivement, et aucun signe de pouvoir tératogène ni d'altération de la fertilité n'a été observé. Chez le rat, toutefois, une dose de 60 mg/kg/jour (dose équivalente chez l'humain de 576 mg/jour, semblable à la dose clinique maximale de 480 mg/jour) a entraîné des effets embryocides ainsi qu'un retard de la croissance intra-utérine et du développement fœtal. Ces effets sont survenus en présence de toxicité maternelle (étayée par la réduction de consommation d'aliments et du gain de poids des rates). Il a aussi été observé que l'administration par voie orale de cette dose provoque l'hypotension chez le rat.

*Emploi durant le travail ou l'accouchement* – On ignore si l'utilisation du chlorhydrate de vérapamil durant le travail ou l'accouchement cause des effets indésirables immédiats ou à plus long terme chez le fœtus, s'il prolonge la durée du travail, ou encore s'il augmente le besoin de recourir aux forceps ou à tout autre type d'intervention obstétricale.

### 7.1.2 Allaitement

Le chlorhydrate de vérapamil est excrété dans le lait maternel. À cause du risque d'effets indésirables que peut causer le médicament chez les enfants allaités, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par ISOPTIN® SR.

### 7.1.3 Enfants

L'innocuité et la posologie d'ISOPTIN® SR chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Par conséquent, l'emploi de ce médicament dans cette population n'est pas recommandé.

### 7.1.4 Personnes âgées

Il faut être prudent quand on administre ISOPTIN® SR à des patients âgés ( $\geq 65$  ans), tout particulièrement à ceux qui sont sujets à faire de l'hypotension et à ceux qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La fréquence des effets indésirables est environ 4 % plus élevée chez les personnes âgées. Les effets indésirables survenus plus fréquemment sont notamment les étourdissements et la constipation. Des effets indésirables graves liés à un bloc cardiaque se sont produits chez des personnes âgées.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Chez 4 826 patients souffrant d'arythmies, d'angine de poitrine ou d'hypertension et recevant ISOPTIN® (chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération immédiate), la fréquence globale des effets indésirables était de 37,1 % et le taux d'abandons était de 10,2 %. La plupart de ces patients étaient gravement malades et ont été traités selon les règles en vigueur dans les situations d'urgence.

Dans des essais pivots comparatifs menés chez 128 patients souffrant d'hypertension traitée par ISOPTIN® SR (chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée), la fréquence globale des effets indésirables était de 21,7 % et le taux d'abandons, de 3,9 %.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : constipation (7,3 %), étourdissements (3,2 %) et nausées (2,7 %). Dans des études sur l'hypertension, le taux de constipation était de 18,5 % chez les patients recevant les comprimés à libération immédiate de chlorhydrate de vérapamil et de 4,7 % chez les patients recevant ISOPTIN® SR.

Les effets indésirables les plus graves signalés chez les patients recevant le chlorhydrate de vérapamil étaient les suivants : insuffisance cardiaque (1,8 %), hypotension (2,5 %), bloc AV (1,2 %) et réponse ventriculaire rapide (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### 8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.



Les effets indésirables suivants, classés selon les systèmes ou appareils touchés, ont été signalés dans des essais cliniques ou dans des rapports postcommercialisation. Les fréquences indiquées sont calculées en fonction de l'échantillon de 4 954 (4 826 + 128) patients.

Tableau 4. Effets indésirables signalés dans des essais cliniques

	Chlorhydrate de vérapamil (n = 4 954)
Troubles vasculaires	
Hypotension	2,5 %
Troubles cardiaques	
Œdème	2,1 %
ICC/Œdème pulmonaire	1,9 %
Bradycardie	1,4 %
Bloc AV	
Total (1 <sup>er</sup> , 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> degrés)	1,2 %
2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> degrés	0,8 %
Troubles du système nerveux	
Étourdissements	3,2 %
Céphalées	2,2 %
Troubles généraux et atteintes au point d'administration	
Fatigue	1,7 %
Troubles gastro-intestinaux	
Constipation	7,3 %
Nausées	2,7 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Dyspnée	1,4 %

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez 1,0 % des patients ou moins dans le cadre d'essais cliniques :

Troubles cardiaques : Angine de poitrine, dissociation auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque, douleurs thoraciques, claudication, apparition de troubles du rythme, infarctus du myocarde, refroidissement et engourdissement douloureux des extrémités, palpitations, syncope, tachycardie grave, dysrythmies ventriculaires

Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	Vertiges
Troubles oculaires :	Vision trouble, diplopie
Troubles du système nerveux :	Accident cérébrovasculaire, confusion, troubles d'équilibre, excitation, troubles extra-pyramidaux, hyperkinésie, paresthésie, nystagmus rotatoire, faiblesse, somnolence, tremblements
Troubles gastro-intestinaux :	Malaise abdominal, diarrhée, sécheresse de la bouche, douleur gastro-intestinale, hyperplasie gingivale, vomissements
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	Arthralgie, crampes musculaires, fatigue musculaire
Troubles psychiatriques :	Dépression, insomnie, symptômes psychotiques
Troubles rénaux et urinaires :	Augmentation du nombre de mictions
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Bronchospasme, dyspnée
Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires :	Dysfonction érectile, gynécomastie, oligoménorrhée, saignements intermenstruels
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Alopécie, ecchymoses, érythème polymorphe, exanthème, hyperkératose, macules, prurit, purpura, éruption cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, sudation, urticaire
Troubles vasculaires :	Bouffées de chaleur

Des cas isolés d'insuffisance rénale et d'angioœdème ont été signalés. L'angioœdème peut être accompagné de difficultés respiratoires.

Dans des essais cliniques portant sur le contrôle de la réponse ventriculaire chez des patients digitalisés qui souffraient de flutter ou de fibrillation auriculaire, on a enregistré des fréquences de contraction ventriculaire inférieures à 50 au repos chez 15 % des patients et une hypotension asymptomatique chez 5 % des patients.

#### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

##### Conclusions de l'essai clinique

On a rapporté une hépatotoxicité caractérisée par une augmentation des taux sériques d'enzymes hépatiques (AST, ALT, phosphatase alcaline), un taux élevé de bilirubine, une jaunisse et des symptômes associés à une hépatite avec cholestase (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). On a également signalé des taux élevés de prolactine.

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients recevant le chlorhydrate de vérapamil dans le cadre de la pharmacovigilance postcommercialisation ou dans des essais cliniques de phase 4.

Troubles cardiaques :	Asystole, arrêt sinusal, bradycardie sinusale
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	Acouphènes
Troubles gastro-intestinaux :	Douleurs abdominales, iléus
Troubles généraux et atteintes au point d'administration :	Œdème périphérique
Troubles du système immunitaire :	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Hyperkaliémie
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	Faiblesse musculaire, myalgie
Troubles du système nerveux :	Paralysie (quadriparésie) <sup>1</sup> , convulsions
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Hyperhidrose, démangeaisons, éruption maculopapuleuse
Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires :	Galactorrhée

- 1 Un seul rapport postcommercialisation a fait état d'un cas de paralysie (quadriparésie) lié à l'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de colchicine. Cet effet pourrait être attribuable au passage de la colchicine à travers la barrière hématoencéphalique en raison de l'inhibition de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P par le chlorhydrate de vérapamil (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

Ivabradine : ISOPTIN® SR est contre-indiqué avec l'administration concomitante d'ivabradine car il peut s'ensuivre une augmentation des concentrations d'ivabradine en raison de l'inhibition du CYP3A4.

Flibansérine : ISOPTIN® SR est contre-indiqué avec l'administration concomitante de flibansérine car il peut s'ensuivre une augmentation des concentrations de flibansérine, pouvant entraîner une grave hypotension et une syncope (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hypotension).

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Comme pour tous les médicaments, il faut être prudent lorsqu'on traite des patients avec plusieurs médicaments. Le chlorhydrate de vérapamil subit une biotransformation par les isoenzymes 3A4, 1A2, 2C8, 2C9 et 2C18 du cytochrome P450. Il a aussi été démontré que le chlorhydrate de vérapamil inhibe l'isoenzyme CYP3A4 et la glycoprotéine P. L'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et d'autres agents qui suivent la même voie de biotransformation ou qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes peut entraîner une altération de la biodisponibilité du chlorhydrate de vérapamil ou des autres agents. L'administration concomitante de vérapamil et d'un médicament métabolisé essentiellement par la CYP3A4 ou d'un substrat de la P-gp peut être associée à des augmentations des concentrations des médicaments ce qui pourrait accroître ou prolonger tant les effets thérapeutiques que les effets indésirables du médicament concomitant. Lorsqu'on entreprend ou qu'on cesse l'administration d'ISOPTIN® SR (chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée) à des patients qui reçoivent déjà des médicaments qui subissent un métabolisme semblable (particulièrement les médicaments de faible indice thérapeutique, et surtout à des patients souffrant d'insuffisance rénale et [ou] hépatique), il est possible que l'on doive ajuster la posologie de ces médicaments pour maintenir des concentrations sanguines thérapeutiques optimales.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Le chlorhydrate de vérapamil peut augmenter les concentrations sanguines d'alcool (éthanol) et prolonger ses effets.

Bien que son effet varie d'une personne à une autre, le chlorhydrate de vérapamil peut ralentir le temps de réaction au point de réduire la capacité du patient à conduire un véhicule, à faire fonctionner de la machinerie ou à travailler dans des conditions dangereuses. Cela s'applique surtout en début de traitement, lorsque la dose est augmentée et lorsque le chlorhydrate de vérapamil vient remplacer un autre médicament ou est pris avec de l'alcool.

## 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 5. Interactions médicamenteuses possibles avec le chlorhydrate de vérapamil

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
Alphabloquants :			
Prazosine	T	↑ de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de la prazosine (~ 40 %) et aucun effet sur la demi-vie ( $t_{1/2}$ )	L'usage concomitant de chlorhydrate de vérapamil et d'un alphabloquant peut entraîner une chute marquée de la tension artérielle chez certains patients, comme on a pu l'observer lors d'une étude sur l'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de prazosine.
Térazosine	EC	↑ de la surface sous la courbe (SSC) de la térazosine (~ 24 %) et de sa $C_{max}$ (~ 25 %)	
Antiarythmiques :			
Disopyramide	T		Tant que les données sur les interactions possibles entre le chlorhydrate de vérapamil et le disopyramide ne seront pas entièrement connues, il vaut mieux s'abstenir d'administrer du disopyramide au cours des 48 heures qui précèdent ou des 24 heures qui suivent l'administration du chlorhydrate de vérapamil.
Flécaïnide	EC É	Effet minimal sur la clairance plasmatique de la flécaïnide (< ~ 10 %); aucun effet sur la clairance plasmatique du vérapamil	L'administration concomitante de flécaïnide et de chlorhydrate de vérapamil peut avoir des effets additifs sur la contractilité du myocarde, la conduction AV et la repolarisation. Le traitement concomitant avec la flécaïnide peut également entraîner des effets inotropes négatifs et ralentir la conduction auriculo-ventriculaire.
Quinidine	EC	↓ de la clairance de la quinidine administrée par voie orale (~ 35 %)	Chez un petit nombre de patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique, l'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de quinidine a entraîné une hypotension marquée et peut mener à un œdème pulmonaire. En attendant de disposer de données complémentaires, on doit éviter l'administration concomitante de chlorhydrate de

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
			<p>vérapamil et de quinidine aux patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique.</p> <p>Les effets électrophysiologiques de la quinidine et du chlorhydrate de vérapamil sur la conduction AV ont été étudiés chez huit patients. Le chlorhydrate de vérapamil a contrecarré de façon significative les effets de la quinidine sur la conduction AV. On a signalé une augmentation des concentrations de quinidine pendant le traitement par le chlorhydrate de vérapamil.</p>

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
<b>Antiasthmatiques :</b>			
Théophylline	É	↓ de la clairance orale et générale de la théophylline de ~ 20 %. La réduction de la clairance était moindre chez les fumeurs (~ 11 %).	Il faut faire preuve de prudence lorsque la théophylline est administrée en concomitance avec le chlorhydrate de vérapamil.
<b>Anticoagulants :</b>			
Dabigatran	EC	↑ de la C <sub>max</sub> (jusqu'à 90 %) et de la SSC (jusqu'à 70 %) du dabigatran	Afin de minimiser le risque possible d'interactions, le dabigatran devrait être administré au moins deux heures avant le vérapamil.
Autres anticoagulants oraux directs; (ACOD; p. ex. rivaroxaban, apixaban, et édoxaban)	C	L'absorption accrue des anticoagulants oraux directs puisqu'il s'agit de substrats de la P-gp et, le cas échéant, la possibilité d'élimination réduite des anticoagulants oraux directs qui sont métabolisés par la CYP3A4, peuvent augmenter la biodisponibilité systémique des anticoagulants oraux directs	Certaines données suggèrent une augmentation possible du risque de saignement, surtout chez les patients présentant d'autres facteurs de risque. La dose de l'anticoagulant oral direct pourrait devoir être réduite lorsque celui-ci est administré avec le vérapamil (consulter l'étiquette de l'anticoagulant oral direct pour les renseignements posologiques).
<b>Anticonvulsivants / Antiépileptiques :</b>			
Carbamazépine	É	↑ de la SSC de la carbamazépine (~ 46 %) chez des patients atteints d'épilepsie partielle réfractaire	L'administration concomitante par voie orale de chlorhydrate de vérapamil et de carbamazépine peut potentialiser les effets neurotoxiques de la carbamazépine. Les symptômes incluent nausées, diplopie, céphalées, ataxie ou étourdissements.
Phénytoïne	É	↓ des concentrations plasmatiques de vérapamil	Il se peut que les concentrations plasmatiques de vérapamil n'atteignent pas le seuil thérapeutique en cas d'administration concomitante avec la phénytoïne.
<b>Antidépresseurs :</b>			
Imipramine	T	↑ de la SSC de l'imipramine (~ 15 %). Aucun effet sur la concentration du métabolite actif, la désipramine.	Comme avec tous les agents antihypertenseurs, on a observé un risque élevé d'hypotension orthostatique quand on associe le chlorhydrate de vérapamil avec des tranquillisants majeurs ou des antidépresseurs tricycliques, comme l'imipramine.

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
Antidiabétiques :			
Glibenclamide (glyburide)	T	↑ de la $C_{max}$ (~ 28 %) et de la SSC (~ 26 %) du glibenclamide	
Metformine	T		L'administration concomitante de vérapamil et de metformine peut réduire l'efficacité de la metformine.
Médicaments contre la goutte			
Colchicine	EC	↑ de la SSC (facteur de ~2) et de la $C_{max}$ (facteur de ~1,3) de la colchicine	La colchicine est un substrat de l'isoenzyme CYP3A et du transporteur d'efflux, la glycoprotéine P. Le chlorhydrate de vérapamil est connu pour inhiber l'isoenzyme CYP3A et la glycoprotéine P. Lorsque le chlorhydrate de vérapamil et la colchicine sont administrés en concomitance, l'inhibition de la glycoprotéine P et (ou) de l'isoenzyme CYP3A par le chlorhydrate de vérapamil peut entraîner une exposition accrue à la colchicine. Il n'est donc pas recommandé d'administrer ces deux agents en concomitance.



Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
<b>Antihypertenseurs :</b>			
	É		Si l'on administre du chlorhydrate de vérapamil en même temps qu'un autre antihypertenseur comme les vasodilatateurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les diurétiques, il peut y avoir addition des effets hypotenseurs. Il faut prendre en considération cet effet hypotenseur additionnel chez les patients qui souffrent d'angine de poitrine ou d'arythmie et qui prennent des antihypertenseurs.
<b>Anti-infectieux :</b>			
Clarithromycine	É	↑ possible de la concentration de vérapamil lorsque ce dernier est administré en même temps que la clarithromycine	Des cas graves d'hypotension et de bradycardie ont été observés chez des patients recevant de la clarithromycine en concomitance.
Érythromycine	É	↑ possible de la concentration de vérapamil lorsque ce dernier est administré en même temps que l'érythromycine	
Rifampicine	T	↓ de la SSC (~ 97 %), de la C <sub>max</sub> (~ 94 %) et de la biodisponibilité orale (~ 92 %) du vérapamil	Le traitement avec la rifampicine peut réduire l'effet antihypertenseur du chlorhydrate de vérapamil.
Télithromycine	T	↑ possible de la concentration de vérapamil lorsque ce dernier est administré en même temps que la télithromycine	
<b>Antimaniaques :</b>			
Lithium	T		On a observé une plus grande sensibilité aux effets du lithium (effets neurotoxiques) pendant un traitement concomitant de chlorhydrate de vérapamil et de lithium. On doit administrer les médicaments à base de lithium avec prudence et on recommande un suivi fréquent des concentrations plasmatiques du lithium. L'utilisation concomitante d'un diurétique peut augmenter encore plus le risque d'intoxication au lithium.

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
<b>Agents antinéoplasiques :</b>			
Doxorubicine	T	↑ de la SSC (~ 104 %) et de la $C_{max}$ (~ 61 %) de la doxorubicine avec l'administration par voie orale du vérapamil chez des patients atteints du cancer du poumon à petites cellules Chez les patients atteints de néoplasie à un stade avancé, le vérapamil par voie intraveineuse n'a pas entraîné de changement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine.	Le chlorhydrate de vérapamil inhibe la glycoprotéine P, qui assure le transport des agents antinéoplasiques hors des cellules tumorales, ce qui entraîne une baisse de leur clairance métabolique. On doit envisager d'ajuster la posologie des agents antinéoplasiques quand on administre le chlorhydrate de vérapamil en concomitance.
<b>Barbituriques :</b>			
Phénobarbital	T	↑ de la clairance du vérapamil administré par voie orale (facteur de ~ 5)	
<b>Benzodiazépines et autres anxiolytiques :</b>			
Buspirone	T	↑ de la SSC et de la $C_{max}$ du buspirone par un facteur de ~ 3,4	
Midazolam	T É	↑ de la SSC (facteur de ~ 3) et de la $C_{max}$ (facteur de ~ 2) du midazolam	
<b>Bêtabloquants :</b>			
Aténolol	T É	Une augmentation variable des concentrations plasmatiques d'aténolol à l'état d'équilibre a été signalée chez des patients atteints d'angine de poitrine.	
Métoprolol	T É	↑ de la SSC (~ 32,5 %) et de la $C_{max}$ (~ 41 %) du métoprolol chez des patients atteints d'angine de poitrine	Le traitement concomitant peut entraîner des effets négatifs additifs sur la fréquence cardiaque, la conduction auriculo-ventriculaire et (ou) la contractilité cardiaque (voir 7 <u>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</u> ). On ne doit pas associer le chlorhydrate de vérapamil à des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension.
Propranolol	T É	↑ de la SSC (~ 65 %) et de la $C_{max}$ (~ 94 %) du propranolol chez des patients atteints d'angine de poitrine	
Timolol	T É		On a observé une bradycardie asymptomatique (< 36 battements/min) associée à l'instabilité du stimulateur auriculaire chez un patient recevant de façon concomitante des gouttes

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
			ophtalmiques de timolol (bêtabloquant) et le chlorhydrate de vérapamil par voie orale.

Glycosides cardiaques :

Digitoxine	T	↓ de la clairance totale (~ 27 %) et de la clairance extrarénale (~ 29 %) de la digitoxine	L'augmentation des concentrations de digoxine peut provoquer des effets toxiques liés à la digoxine. On doit réduire la dose d'entretien de digoxine quand on administre également du chlorhydrate de vérapamil et surveiller étroitement le patient pour éviter une digitalisation insuffisante ou au contraire excessive. Chaque fois que l'on craint une digitalisation excessive, on doit réduire la dose quotidienne de digoxine ou arrêter temporairement le traitement. Quand on arrête le traitement par le chlorhydrate de vérapamil, on doit réévaluer l'état du patient pour éviter une digitalisation insuffisante (voir 7 <u>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</u> ).
Digoxine	É	↑ de la concentration de digoxine (~ 50 à 75 %) pendant la première semaine de traitement	
		↑ de la SSC (~ 32 %) et de la $C_{max}$ (~ 98 %) de la digoxine chez des patients atteints d'une cirrhose du foie.  ↑ de la $C_{max}$ (~ 44 %), de la $C_{12h}$ (~ 53 %), de la concentration à l'état d'équilibre ( $C_{ss}$ ) (~ 44 %) et de la SSC (~ 50 %) de la digoxine chez des sujets en bonne santé	

Inhibiteur du courant  $I_f$  :

Ivabradine	EC	Étant donné son effet d'inhibition modérée du CYP3A4, lorsqu'il est administré en concomitance avec l'ivabradine, le vérapamil (120 mg, 2 f.p.j.) peut doubler, voire tripler, la SSC plasmatique de l'ivabradine. Puisque le vérapamil et l'ivabradine ralentissent tous les deux le rythme cardiaque, leur administration concomitante pourrait entraîner une réduction exacerbée du rythme cardiaque du patient.	Étant donné l'exposition accrue d'ivabradine et l'effet additif de ralentissement du rythme cardiaque, l'emploi concomitant d'ISOPTIN® SR avec de l'ivabradine est contre-indiqué (voir 2 <u>CONTRE-INDICATIONS</u> ).
------------	----	---	--

Diurétiques :

	T		L'emploi concomitant avec des diurétiques peut entraîner une potentialisation de l'effet hypotenseur.
--	---	--	---

Médicaments gynécologiques

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
Flibansérine	T	L'emploi d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 comme le vérapamil avec la flibansérine augmente significativement les concentrations de flibansérine, ce qui peut entraîner une grave hypotension et une syncope (voir <u>CONTRE-INDICATIONS</u> et <u>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</u> , Cardiovasculaire, Hypotension).	L'emploi concomitant d'ISOPTIN® SR et de flibansérine est contre-indiqué. Cesser le traitement par ISOPTIN® SR au moins 2 semaines avant de commencer à prendre la flibansérine. On ne doit pas administrer ISOPTIN® SR dans les 2 jours suivant l'abandon du traitement par la flibansérine (voir 2 <u>CONTRE-INDICATIONS</u> et 7 <u>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</u> , Cardiovasculaire, Hypotension).

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
<b>Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> :</b>			
Cimétidine	T	Chez des sujets en bonne santé, ↑ de la SSC du vérapamil-R (~ 25 %) et du vérapamil-S (~ 40 %) avec ↓ correspondante de la clairance du vérapamil-R et du vérapamil-S	
<b>Antirétroviraux :</b>			
	T		En raison du potentiel d'inhibition métabolique de certains antirétroviraux, comme le ritonavir, les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de vérapamil peuvent augmenter. Il faut faire preuve de prudence ou la dose de chlorhydrate de vérapamil peut devoir être réduite.
<b>Agents immunosuppresseurs :</b>			
Cyclosporine	T	↑ de la SSC, de la C <sub>ss</sub> et de la C <sub>max</sub> de la cyclosporine de 45 % chez des patients ayant subi une transplantation rénale	L'administration concomitante de vérapamil et d'immunosuppresseurs, tous connus comme des substrats et des inhibiteurs du CYP3A4, peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments. Si ces médicaments sont administrés en concomitance, il faut envisager d'ajuster la dose, en fonction des concentrations sanguines des médicaments, de la surveillance de la tension artérielle et de la surveillance clinique d'autres symptômes chez le patient.
Évérolimus	T	Évérolimus : ↑ de la SSC (facteur de ~3,5) et de la C <sub>max</sub> (facteur de ~2,3) Vérapamil : ↑ de la C <sub>min</sub> (facteur de ~2,3)	
Sirolimus	T É	Sirolimus : ↑ de la SSC (facteur de ~2,2); Vérapamil-S : ↑ de la SSC (facteur de ~1,5)	
Tacrolimus	T	↑ possible des concentrations de tacrolimus	
<b>Anesthésiques par inhalation :</b>			
	T		Des études menées chez l'animal ont montré que les anesthésiques administrés par inhalation diminuent l'activité cardiovasculaire en réduisant le mouvement vers l'intérieur des ions calciques. Il faut doser avec prudence les anesthésiques par inhalation et les

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
			inhibiteurs calciques, comme le chlorhydrate de vérapamil, lorsqu'on les utilise en concomitance pour éviter tout effet hémodynamique excessif.

Régulateurs du métabolisme des lipides (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase) :

Atorvastatine	T	↑ possible des concentrations d'atorvastatine ↑ de la SSC du vérapamil de ~ 43 %	Un traitement par des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (p. ex., atorvastatine, simvastatine ou lovastatine) chez des patients prenant du chlorhydrate de vérapamil doit être instauré à la plus petite dose possible; la dose peut ensuite être augmentée. Si le chlorhydrate de vérapamil doit être administré à des patients qui prennent déjà un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (p. ex., atorvastatine, simvastatine ou lovastatine), il faut envisager de réduire la dose de statine et l'ajuster d'après les taux sériques de cholestérol. La dose quotidienne maximale de simvastatine et de lovastatine ne doit pas dépasser 10 mg et 20 mg, respectivement, lorsque ces médicaments sont administrés avec du chlorhydrate de vérapamil.  La fluvastatine, la pravastatine et la rosuvastatine ne sont pas métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4 et sont moins susceptibles d'interagir avec le chlorhydrate de vérapamil.
Lovastatine	É	↑ possible des concentrations de lovastatine ↑ de la SSC (~63 %) et de la C <sub>max</sub> (~32 %) du vérapamil	
Simvastatine	É	↑ de la SSC (facteur de ~ 2,6) et de la C <sub>max</sub> (facteur de ~ 4,6) de la simvastatine chez des sujets en bonne santé	

Agents de blocage neuromusculaire :

	EC É		Des données cliniques et des résultats d'études menées chez l'animal laissent croire que le chlorhydrate de vérapamil peut potentialiser les effets des agents de blocage neuromusculaire (curariformes et dépolarisants). Il peut donc être nécessaire de réduire la dose de chlorhydrate de vérapamil et (ou) la dose de l'agent de blocage neuromusculaire quand on les utilise en concomitance.
--	---------	--	---

Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique	T		On doit penser aux effets indésirables possibles de type saignements, dus aux effets antiplaquettaires synergiques du chlorhydrate de vérapamil et de l'acide acétylsalicylique chez les patients qui reçoivent ces deux agents en concomitance.
Agonistes des récepteurs de la sérotonine :			
Almotriptan	T	↑ de la SSC (~ 20 %) et de la C <sub>max</sub> (~ 24 %) de l'almotriptan	
Uricosuriques :			
Sulfinpyrazone	T	↑ de la clairance du vérapamil (facteur de ~ 3) administré par voie orale ↓ biodisponibilité (~ 60 %)	L'effet antihypertenseur du chlorhydrate de vérapamil peut être réduit.
Vasodilatateurs :			
	T		L'emploi concomitant avec des vasodilatateurs peut entraîner une potentialisation de l'effet hypotenseur.
Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique			

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration de nombreuses doses élevées de jus de pamplemousse a augmenté la SSC du vérapamil-R et du vérapamil-S dans une proportion allant jusqu'à 49 % et 37 %, respectivement. L'augmentation des C<sub>max</sub> du vérapamil-R et du vérapamil-S pouvait atteindre 75 % et 51 %, respectivement. La demi-vie d'élimination et la clairance rénale du vérapamil-S et du vérapamil-R n'ont pas changé. Il ne faut donc pas consommer de jus de pamplemousse avec le vérapamil.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration de doses multiples de millepertuis (herbe de Saint-Jean) a réduit la SSC du vérapamil-R et du vérapamil-S de 78 % et de 80 %, respectivement, et a entraîné des réductions semblables des C<sub>max</sub>.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

## 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

ISOPTIN® SR (chlorhydrate de vérapamil) est un inhibiteur du flux des ions calcium (un bloqueur ou un antagoniste de l'entrée du calcium) qui exerce ses effets pharmacologiques par modulation du passage transmembranaire des ions calcium dans le muscle lisse des artères ainsi que dans les cellules contractiles et de conduction du myocarde.

Le chlorhydrate de vérapamil exerce son effet antihypertenseur en provoquant une vasodilatation et en diminuant la résistance vasculaire périphérique, sans causer généralement de tachycardie réflexe. Le chlorhydrate de vérapamil n'atténue pas la réponse hémodynamique à des exercices isométriques ou dynamiques.

Le chlorhydrate de vérapamil ralentit la vitesse de conduction dans le nœud AV et prolonge la durée des périodes réfractaires effectives. Le chlorhydrate de vérapamil ne modifie pas le potentiel d'action auriculaire normal ou le temps de conduction intraventriculaire, mais il diminue l'amplitude de même que la vitesse de dépolarisation et de conduction dans les fibres auriculaires inhibées.

Le chlorhydrate de vérapamil peut raccourcir la période réfractaire efficace des voies accessoires de conduction antérograde. Chez des patients souffrant de flutter ou de fibrillation auriculaire et présentant une voie accessoire de conduction AV, on a rapporté, après administration de chlorhydrate de vérapamil, une accélération du rythme ventriculaire et (ou) une fibrillation ventriculaire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Troubles de la conduction). À raison d'une base équimolaire, le chlorhydrate de vérapamil exerce un effet anesthésique local qui équivaut à 1,6 fois celui de la procaine.

Le chlorhydrate de vérapamil est non seulement un puissant relaxant du muscle lisse doué de propriétés vasodilatatrices, mais aussi un dépresseur de la contractilité du myocarde, deux effets qui sont en grande partie indépendants du système nerveux autonome.

Comparativement aux valeurs de départ, le chlorhydrate de vérapamil ne modifie pas les taux sériques des électrolytes, du glucose et de la créatinine. L'effet hypotenseur du chlorhydrate de vérapamil n'est pas atténué par un apport accru de sodium.

Le chlorhydrate de vérapamil n'a aucun effet sur les fractions lipoprotéiques plasmatiques chez les hypertendus normolipidémiques.

### 10.2 Pharmacodynamie

Dans une étude réalisée chez cinq hommes en bonne santé, on a constaté que l'énantiomère S possède une activité pouvant ralentir la conduction auriculo-ventriculaire de 8 à 20 fois supérieure à celle de l'énantiomère R. Dans une autre étude portant sur des lambeaux de septum isolés du ventricule gauche de cinq patients atteints d'une affection de la valvule mitrale, l'énantiomère S s'est révélé 8 fois plus puissant que l'énantiomère R dans la réduction de la contractilité myocardique.

#### Pharmacologie chez l'animal

Le chlorhydrate de vérapamil a d'abord été utilisé chez des animaux de laboratoire comme relaxant du muscle lisse, doué de propriétés vasodilatatrices. Des études ultérieures ont montré que le



chlorhydrate de vérapamil, testé dans diverses arythmies expérimentales, a exercé des effets antiarythmiques importants. Le mode d'action du chlorhydrate de vérapamil semble être le blocage du courant entrant lent transmembranaire du calcium, sans pour autant modifier de façon importante le courant entrant rapide transmembranaire de sodium. Il n'agit pas directement sur la captation du calcium, sa liaison ou son échange par les microsomes du muscle cardiaque. Son principal site d'action semble être les sites de réserve du calcium à la surface de la membrane.

Dans le muscle cardiaque isolé, à des concentrations faibles ou modérées, le vérapamil exerce peu d'effet, voire n'en exerce aucun, sur l'amplitude du potentiel d'action, mais il inhibe l'activité dans les nœuds sino-auriculaire (SA) et auriculo-ventriculaire (AV). Toute activité dans les nœuds SA et AV semble être particulièrement sensible à l'effet supprimeur du vérapamil, car la production d'influx normaux dans le nœud sinusal et leur conduction dans le nœud AV semblent dépendre du fonctionnement des canaux lents. Les effets dépresseurs du vérapamil sur la conduction AV peuvent expliquer en partie son efficacité dans le traitement des tachycardies supraventriculaires.

Le vérapamil exerce un effet inotrope négatif marqué sur le muscle cardiaque isolé. Chez des animaux intacts, l'effet dépresseur sur le débit cardiaque et le volume systolique varie en fonction de la dose.

Bien qu'il ait un certain effet anesthésique local, le vérapamil n'influence pas, aux doses utilisées en clinique, la vitesse des phases de dépolarisation ou de repolarisation du potentiel d'action cardiaque. Le vérapamil n'est pas un bêtabloquant, mais fonctionnellement, dans le cœur, il agit comme un antagoniste bêta-adrénergique à cause de ses propriétés pharmacodynamiques de base sur le système de conduction et le myocarde.

Dans le cadre d'études sur des animaux, l'énantiomère S a présenté une activité de 15 à 50 fois plus prononcée que celle de l'énantiomère R dans la réduction de la contractilité myocardique dans des échantillons isolés de muscle papillaire canin irrigué de sang et dans des échantillons isolés de muscle papillaire de lapins, respectivement. L'énantiomère S a aussi démontré un effet réducteur de la résistance périphérique deux fois plus marqué.

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption

Le chlorhydrate de vérapamil est un mélange racémique composé à parts égales d'énantiomères R et d'énantiomères S. Plus de 90 % d'une dose de chlorhydrate de vérapamil administrée par voie orale est absorbée dans l'intestin grêle. L'état d'équilibre à la suite de l'administration multiple de doses unquotidiennes est atteint dans un délai de trois à quatre jours. Suivant l'administration par voie orale, il se produit une biotransformation stéréosélective rapide lors du premier passage du chlorhydrate de vérapamil dans la circulation porte. Les concentrations des énantiomères R et S dans la grande circulation dépendent de la voie et de la vitesse d'administration ainsi que du taux et de la vitesse de libération du médicament à partir de sa forme posologique.

Les données qui suivent sur la biodisponibilité du médicament ont été obtenues auprès de volontaires en bonne santé, et non auprès des populations davantage susceptibles de recevoir un traitement par le chlorhydrate de vérapamil.

Dans une étude menée chez cinq volontaires en bonne santé recevant du chlorhydrate de vérapamil à libération immédiate par voie orale, la biodisponibilité dans la circulation générale variait de 33 à 65 % pour l'énantiomère R et de 13 à 34 % pour l'énantiomère S. L'énantiomère S est pharmacologiquement plus actif que l'énantiomère R.

Il existe une corrélation non linéaire entre la dose de chlorhydrate de vérapamil administrée et la concentration plasmatique de chlorhydrate de vérapamil. Au cours de la période initiale de l'adaptation de la posologie, on a noté une relation entre la concentration plasmatique de chlorhydrate de vérapamil total (énantiomères R et S ensemble) et l'allongement de l'intervalle PR. La demi-vie d'élimination moyenne variait de 2,8 à 7,4 heures dans des études portant sur des doses uniques de chlorhydrate de vérapamil à libération immédiate. Dans ces mêmes études, une fois que l'état d'équilibre était atteint, la demi-vie augmentait et se situait entre 4,5 et 12,0 heures (après l'administration consécutive de moins de 10 doses aux six heures). La demi-vie du chlorhydrate de vérapamil peut augmenter durant la période d'adaptation de la posologie. Avec l'âge, la clairance et l'élimination du chlorhydrate de vérapamil diminuent.

Dans une étude à répartition aléatoire et à doses multiples menée chez 44 jeunes sujets en bonne santé, l'administration de 240 mg de chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée avec de la nourriture a donné lieu, au bout d'environ huit heures, à des concentrations plasmatiques maximales de 188 et 76 ng/mL, tandis que les valeurs de la SSC (0-24 heures) étaient de 2 553 et 1 046 ng.h/mL pour les énantiomères R et S respectivement. Des résultats semblables ont été obtenus pour les concentrations plasmatiques de norvérapamil.

Dans une étude croisée à répartition aléatoire (période de repos thérapeutique de sept jours), on a administré à 12 jeunes hommes en bonne santé (âgés de 19 à 37 ans) des doses orales uniques de 240 mg d'ISOPTIN® (chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération immédiate) à jeun et de 240 mg d'ISOPTIN® SR (chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée) après un repas. Afin de déterminer les concentrations sanguines du médicament, on a prélevé des échantillons de sang en série sur une période de 48 heures. Le tableau qui suit résume les données pharmacocinétiques obtenues dans cette étude.

Tableau 6. Données pharmacocinétiques comparant une dose unique d'ISOPTIN (comprimé à libération immédiate) et une dose unique d'ISOPTIN SR (comprimé à libération prolongée)

Paramètre	ISOPTIN® comprimé à libération immédiate (240 mg)		ISOPTIN® SR comprimé à libération prolongée (240 mg)	
	Vérapamil-R	Vérapamil-S	Vérapamil-R	Vérapamil-S
C <sub>max</sub> (ng/mL)	258	59,0	60,1	11,3
T <sub>max</sub> (h)	1,46	1,58	10,8	11,8
SSC <sub>0-48</sub> (ng/mL/h)	1 250	261	918	150

Le tableau suivant résume les données pharmacocinétiques à l'état d'équilibre obtenues dans une étude menée chez 11 volontaires traités, pendant cinq jours, par la préparation à libération prolongée, deux fois par jour, toutes les 12 heures, ou par la préparation à libération immédiate, trois fois par jour, toutes les huit heures.

Tableau 7. Données pharmacocinétiques à l'état d'équilibre comparant ISOPTIN® (comprimés à libération immédiate) et ISOPTIN® SR (comprimés à libération prolongée)

Paramètre	Comprimés ISOPTIN à libération immédiate de 120 mg** (360 mg/jour)	Comprimés ISOPTIN SR à libération prolongée de 240 mg** (360 mg/jour)	Comprimés ISOPTIN SR à libération prolongée de 240 mg* (480 mg/jour)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	289,4	250,5	298,4
C <sub>min</sub> (ng/mL)	80,1	110,7	152,0
T <sub>max</sub> (h)	1,4	4,5	4,4
T <sub>1/2</sub> (h)	6,1	8,2	8,7
SSC <sub>0-∞</sub> (ng/mL/h)	1 850	3 466	4 484
SSC <sub>0-36</sub> (ng/mL/h)	1 809	3 154	4 116

\* dernière dose = 240 mg

\*\* dernière dose = 120 mg

Les résultats proviennent des données recueillies sur plusieurs échantillons prélevés à différents intervalles, pendant les 36 heures qui ont suivi la prise de la dernière dose.

Effet de la nourriture : La prise d'ISOPTIN® SR avec de la nourriture cause un allongement marqué du T<sub>max</sub> (45-75 %) et une légère diminution de la C<sub>max</sub> (environ 15 %) et de la SSC (1-8 %). La prise de nourriture diminue donc légèrement la biodisponibilité du médicament (SSC), mais les écarts entre les valeurs maximales et minimales sont moins importants.

### Distribution :

Le vérapamil est largement distribué dans les tissus de l'organisme, le volume de distribution variant entre 1,8 et 6,8 L/kg chez des sujets en bonne santé. Le vérapamil-R se fixe à l'albumine plasmatique dans une proportion de 94 % et le vérapamil-S, dans une proportion de 88 %. Aussi, 92 % du vérapamil-R et 86 % du vérapamil-S se fixent à l'alpha-1 glycoprotéine acide.

Le chlorhydrate de vérapamil traverse la barrière placentaire et on a décelé sa présence dans le sang de la veine ombilicale à l'accouchement. Le chlorhydrate de vérapamil passe dans le lait maternel.

### Métabolisme :

Chez des hommes en bonne santé, le chlorhydrate de vérapamil administré par voie orale est fortement métabolisé par le cytochrome P450 dans le foie. Les isoenzymes particulières concernées relèvent de la famille des CYP3A4, des CYP1A2 et des CYP2C. On a identifié 13 métabolites dans les urines, la plupart en quantité minime seulement. Les principaux métabolites ont été identifiés comme divers produits N- et O-désalkylés du vérapamil. Le norvérapamil peut atteindre une concentration plasmatique à l'état d'équilibre qui approche celle du vérapamil lui-même. L'effet du norvérapamil sur l'appareil cardiovasculaire équivaut à environ 20 % de celui du vérapamil, d'après les observations réalisées dans une étude sur des chiens. Le degré de biotransformation du chlorhydrate de vérapamil lors de son métabolisme de premier passage peut varier selon l'état du foie chez des patients de différentes populations. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, le chlorhydrate de vérapamil est métabolisé plus lentement et sa demi-vie d'élimination est prolongée jusqu'à 14-16 heures.

### Élimination :

Environ 50 % de la dose de vérapamil administrée est éliminée par les reins dans les 24 heures et 70 % de la dose est éliminée après cinq jours. Jusqu'à 16 % de la dose est excrétée dans les selles. Environ de 3 à 4 % de la dose administrée est excrétée par les reins sous forme inchangée. La clairance totale du vérapamil est presque aussi élevée que le débit sanguin hépatique, soit environ 1 L/h/kg (plage de 0,7 à 1,3 L/h/kg).

### Populations particulières et états pathologiques

- Gériatrie

Les paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de vérapamil sont nettement différents chez les personnes âgées (65 ans et plus), par comparaison avec les sujets plus jeunes. La SSC du chlorhydrate de vérapamil est environ 80 % plus élevée. Chez les personnes âgées, la clairance du chlorhydrate de vérapamil est réduite, ce qui prolonge la demi-vie d'élimination du médicament.

- Sexe

L'effet du sexe des patients sur le chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée (ISOPTIN® SR) n'a pas été étudié.

- Race

L'effet de l'appartenance raciale des patients sur le chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée (ISOPTIN® SR) n'a pas été étudié.

- Insuffisance hépatique

Le degré de biotransformation du chlorhydrate de vérapamil lors de son métabolisme de premier passage peut varier selon l'état du foie chez des patients de différentes populations. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, la clairance du chlorhydrate de vérapamil est réduite de 30 % et la demi-vie d'élimination du chlorhydrate de vérapamil est prolongée jusqu'à 14-16 heures (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Insuffisance hépatique; et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

- Insuffisance rénale

Près de 70 % de la dose de chlorhydrate de vérapamil est excrétée sous forme de métabolites dans les urines. Dans une étude menée chez des volontaires en bonne santé, la clairance corporelle totale après administration i.v. de chlorhydrate de vérapamil était de 12,08 mL/min/kg, alors que, chez des patients souffrant d'une atteinte rénale avancée, elle n'était plus que de 5,33 mL/min/kg. Ce résultat pharmacocinétique semble indiquer que la clairance rénale du chlorhydrate de vérapamil est diminuée en cas d'insuffisance rénale. Dans deux études utilisant du chlorhydrate de vérapamil administré par voie orale, aucune différence pharmacocinétique n'a été notée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Insuffisance rénale). L'hémodialyse n'élimine pas le chlorhydrate de vérapamil ni le norvérapamil de l'organisme.

- Polymorphisme génétique

Aucune étude n'a évalué l'effet du polymorphisme génétique sur les paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de vérapamil.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver ISOPTIN® SR (chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée) entre 15 et 25 °C. Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

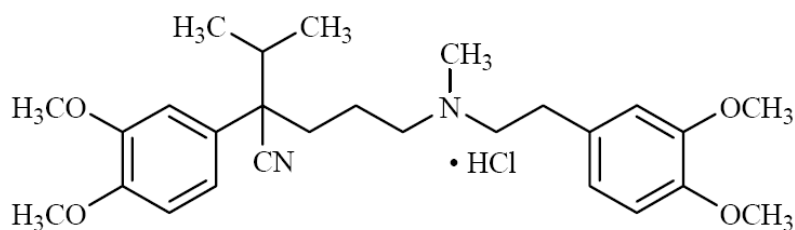
Nom propre : Chlorhydrate de vérapamil

Nom chimique : Chlorhydrate de  $\alpha$ -isopropyl- $\alpha$ -[(N-méthyl-N-homovératryl)- $\gamma$ -aminopropyl]-diméthoxy 3,4-phénylacétonitrile

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{27}H_{38}N_2O_4HCl$  491,07

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le vérapamil, sous forme de chlorhydrate, est une poudre cristalline presque blanche, au goût amer et presque inodore. Le vérapamil est très soluble dans le chloroforme et l'eau (1 partie dans 20), mais peu soluble dans l'éthanol et presque insoluble dans l'éther. Il fond à 140 °C et doit être conservé à l'abri de la lumière.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

Les données cliniques sur lesquelles était fondée l'approbation de l'indication originale ne sont pas disponibles.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Tableau 8. Dose létale médiane (DL<sub>50</sub>) (mg/kg) du vérapamil

	Voie intraveineuse	Voie intrapéritonéale	Voie sous-cutanée	Voie orale
Rat	16	67	107	114
Souris	8	68	68	163
Cobaye	-	-	-	140
Jeune rat	-	-	-	93 (M)
	-	-	-	113 (F)
Jeune lapin	-	-	-	114,2 (M)
	-	-	-	129,8 (F)

Définitions : M = mâles; F = femelles

Les symptômes précédant la mort étaient semblables chez les animaux des deux sexes : sédation marquée, excitabilité réduite, respiration forcée, spasmes et convulsions cloniques.

## Études de toxicité subaiguë

### Administration par voie orale

Pendant 14 semaines, on a administré à des rats (29 rats/groupe) des doses orales de vérapamil de 12,5, de 25 et de 50 mg/kg/jour mélangées à leur nourriture; pendant 15-16 semaines, à raison de 6 jours par semaine, on a administré à des chiens (4 chiens par groupe) les mêmes doses sous forme de capsules. De plus, des babouins (2 babouins/groupe) ont reçu par voie orale des doses de 2, de 4, de 8, de 16, de 32 et de 64 mg/kg/jour pendant 4 semaines.

Chez le rat, on a constaté une augmentation du poids du cœur et des poumons, qui variait selon la dose. Chez les chiens qui avaient reçu des doses de 25 et de 50 mg/kg, on a noté une légère perte de poids et une diminution marquée de la fréquence cardiaque jusqu'à la onzième semaine suivies d'un retour graduel à la normale. Chez un chien qui avait reçu des doses de 12,5 mg/kg, chez un autre qui avait reçu des doses de 25 mg/kg et chez tous les chiens qui avaient reçu des doses de 50 mg/kg, on a rapporté des vomissements pendant les deux premières semaines de l'étude. On a constaté une augmentation des taux d'ALT à la 9<sup>e</sup> semaine chez un chien ayant reçu des doses de 25 mg/kg et, à la fin de l'expérience, chez deux chiens ayant reçu des doses de 50 mg/kg. À l'autopsie, l'examen macroscopique n'a rien révélé et l'examen microscopique n'a révélé aucun changement histologique attribuable au médicament. Chez les babouins, aucun changement attribuable au médicament n'a été observé.

### Administration par voie intramusculaire

Des beagles (4 chiens/groupe) ont reçu des doses de 0, de 2 et de 10 mg/kg, 5 jours par semaine, pendant 30 jours. Chez tous les animaux, on a noté de l'œdème aux sites d'injection et une diminution de la fréquence cardiaque qui variait en fonction de la dose. La dose de 10 mg/kg a provoqué une diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, et une augmentation du taux d'ALT chez un des chiens. À l'autopsie, on a noté de l'œdème aux sites d'injection et une augmentation du poids de la rate chez les chiens ayant reçu 10 mg/kg. Chez un des chiens ayant reçu cette dose, on a observé une plus importante infiltration de cellules inflammatoires dans le foie et quelques changements dégénératifs des cellules hépatiques.

### Administration par voie intraveineuse

Pendant 4 semaines, des rats Sprague-Dawley (30 rats/groupe) ont reçu, à raison d'une fois par jour, 0,2, 1 et 5,0 mg/kg de vérapamil; des beagles (6 chiens/groupe) ont reçu, dans les mêmes conditions, des doses de 0,1, de 0,4 et de 1,6 mg/kg.

Chez tous les chiens qui ont reçu la dose la plus élevée, on a observé de l'agitation, de la salivation et une respiration difficile; de plus, on a noté un retard dans la conduction AV chez la moitié de ces animaux. Chez 4 chiens sur les 6 qui ont reçu la dose la plus élevée (1,6 mg/kg), l'examen histopathologique a révélé la présence de petits amas sporadiques de cellules de Kupffer et des cellules hépatiques individuelles mortes (nécrobiose et [ou] nécrose des hépatocytes).



## Toxicité chronique

### Administration par voie orale

On a administré à des rats (50 rats/groupe) des doses de vérapamil de 10, de 15, de 25, de 30, de 60 et de 62,5 mg/kg/jour et à des beagles (6 chiens/groupe) des doses de 10, de 15, de 25, de 30, de 40, de 60, de 62,5, de 70, de 81 et de 85 mg/kg pendant des périodes respectives de 12 et de 18 mois. On a observé des signes cliniques et on a noté des changements dans l'appétit, la consistance des selles, les hémogrammes ainsi que les résultats des tests biochimiques et des analyses d'urines. Chez les chiens, on a procédé à des mesures de la tension artérielle, à des électrocardiographies (ÉCG) et à des examens ophtalmoscopiques.

Dans une étude de 18 mois effectuée chez le rat, on a noté une augmentation du poids de la glande thyroïde chez les rates qui avaient reçu des doses de 62,5 mg. Dans une étude ultérieure de 12 mois, on a aussi noté une légère diminution de gain pondéral.

Chez les chiens qui avaient reçu des doses de 60 mg ou plus, on a observé certains signes de toxicité, tels que vomissements, salivation, hyperplasie gingivale réversible, diminution de l'appétit, légère perte de poids et élévation transitoire légère ou modérée du taux d'ALT; on a aussi enregistré la mort de trois chiens. Chez les animaux qui avaient reçu des doses de 40 mg, on a noté une chute des poils ainsi qu'un changement de la coloration du pelage et un retard dans la conduction AV.

Dans une autre étude, on a aussi observé des changements atypiques du cristallin (cataractes) chez huit beagles qui avaient reçu des doses toxiques (62,5 et 70 mg/kg). Dans une étude ultérieure, on a donné à quatre beagles des doses de 81 mg/kg pendant 18 mois, et aucun cas de cataracte n'a été observé. On en a conclu que tout changement de transparence du cristallin causé par le vérapamil est spécifique au beagle. Cette conclusion est étayée par l'absence de lésions semblables chez d'autres espèces animales utilisées pour ces études et par le manque apparent de toute détérioration du métabolisme énergétique ou du métabolisme des glucides dans le cristallin imputable au vérapamil. Il est bien connu que les protéines hydrosolubles du cristallin du chien diffèrent de celles des autres espèces.

## Carcinogénicité

Dans une étude d'une durée de 24 mois sur le pouvoir cancérigène du chlorhydrate de vérapamil, on a administré le médicament par voie orale (mélangé à des aliments), à 50 rats et à 50 rates, à des doses moyennes de 9,3/9,5, de 32,6/33,2 et de 112,2/102,5 mg/kg/jour, respectivement. Le groupe témoin était composé de deux cents animaux.

Chez les mâles et les femelles du groupe recevant la forte dose, on a observé une diminution significative du poids corporel et du taux de mortalité, liée à la prise du médicament.

Dans le même groupe, on a noté des lésions cardiaques liées à la dose : dilatation, thrombus au niveau des oreillettes, métaplasie du myocarde, associées à un hydrothorax. On considère que ces lésions cardiaques s'expliquent par l'effet pharmacologique exagéré et chronique qu'entraîne cette forte dose.

À la fin de l'étude, on a procédé à l'examen histopathologique de tous les rats dans le but de déceler toute trace de carcinogenèse. On a considéré que toutes les lésions, qu'elles soient néoplasiques ou non, représentaient la gamme complète des lésions spontanées couramment observées chez les rats de cet âge et de cette souche. Le type et la fréquence de ces lésions n'étaient pas plus importants dans le groupe en traitement que dans le groupe témoin.

## Génotoxicité

Le vérapamil n'a pas de pouvoir mutagène comme en témoignent de nombreux tests : test *in vitro* de mutagenicité sur cinq souches différentes de *Salmonella typhimurium*, études d'aberrations chromosomiques et d'échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes humains, test de la HGPRT sur des cellules V-79 de hamster chinois et essai de transformation cellulaire sur des cellules embryonnaires de hamster syrien. De plus, le vérapamil ne possède pas le pouvoir d'induire des échanges de chromatides sœurs *in vivo* (hamster chinois).

## Toxicologie pour la reproduction et le développement :

On a mené des études chez des rats et des lapins à qui l'on a administré du vérapamil par voie orale (mélangé à leur nourriture) et (ou) par sonde. Ces études ont porté sur l'indice de fertilité et la performance reproductrice générale chez les rats, de même que sur le pouvoir tératogène du médicament chez les rats et les lapins. De plus, on a effectué des études en périodes périnatale et postnatale chez les rats. Certains rats ont reçu des doses de 2,5, de 12,5, de 25 et de 100 mg/kg de poids corporel par sonde, et d'autres ont reçu des doses de 1,3, de 1,6, de 5,2, de 7,5, de 13,3, de 16 et de 55 mg/kg de poids corporel par voie orale (médicament mélangé à la nourriture). Dans une autre étude sur le pouvoir tératogène du vérapamil, des rats ont reçu par sonde, trois fois par jour à intervalles d'environ 4,5 heures, des doses de 5, de 10 et de 20 mg/kg de poids corporel. Les lapins ont reçu par sonde des doses de 5 et de 15 mg/kg de poids corporel.

Les résultats de ces études n'ont pas permis de mettre en évidence que le vérapamil avait un pouvoir tératogène chez ces espèces; aucun effet embryotoxique n'a été noté chez les rats qui ont reçu le médicament par voie orale (mêlé à leur nourriture) ou qui ont reçu des doses de 12,5 mg/kg de poids corporel ou moins par sonde, ou des doses allant jusqu'à 10 mg/kg trois fois par jour. À la dose quotidienne unique de 25 mg/kg de poids corporel ou plus, on a observé un taux de résorption fœtale plus élevé chez le rat. La dose de 20 mg/kg 3 f.p.j. a entraîné des effets embryocides et causé un retard de croissance et de développement du fœtus, probablement en raison d'effets indésirables maternels qui se sont traduits par une réduction de gain pondéral chez les mères. Cette dose administrée par voie orale a causé l'hypotension chez le rat. On n'a observé aucune différence dans le taux de résorption chez le lapin et aucun effet sur le développement en périodes périnatale et postnatale et sur la fertilité chez le rat.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr ISOPTIN® SR

Chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre ISOPTIN® SR et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'ISOPTIN® SR.

Pour quoi ISOPTIN® SR est-il utilisé?

ISOPTIN® SR est utilisé pour traiter l'hypertension (tension artérielle élevée) chez les adultes (18 ans et plus) qui :

- ne peuvent pas prendre de diurétiques (médicaments utilisés pour accroître la quantité d'eau libérée dans votre urine),
- ne peuvent prendre de bêtabloquants (médicaments utilisés pour traiter la tension artérielle élevée), ou
- qui présentent de graves effets secondaires lorsqu'ils prennent des diurétiques ou des bêtabloquants.

Comment ISOPTIN® SR agit-il?

ISOPTIN® SR appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs calciques. Les inhibiteurs calciques modifient la quantité de calcium qui pénètre dans les cellules musculaires de votre cœur et de vos vaisseaux sanguins. Cela peut modifier la force et la vitesse à laquelle votre cœur bat. Les inhibiteurs calciques dilatent aussi les vaisseaux sanguins afin que le sang puisse circuler plus facilement dans votre organisme. Cela aide à réduire votre tension artérielle.

Quels sont les ingrédients dans ISOPTIN® SR ?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de vérapamil.

Ingrédients non médicinaux : Hydroxypropyl méthylcellulose, carmin d'indigo (comprimé de 240 mg seulement), macrogol 400, macrogol 6000, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, cire de lignite glycol, povidone, eau purifiée, laque jaune de quinoléine (comprimé de 240 mg seulement), oxyde rouge de fer (comprimé de 180 mg seulement), alginate de sodium, talc et dioxyde de titane.

ISOPTIN® SR est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à libération prolongée : 120 mg, 180 mg et 240 mg de chlorhydrate de vérapamil.

Ne prenez pas ISOPTIN® SR si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de vérapamil ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition d'ISOPTIN SR;
- vous êtes atteint d'un des troubles cardiaques suivants :
  - dysfonctionnement ventriculaire gauche (une faiblesse d'une partie du cœur qui pompe le sang riche en oxygène pour l'acheminer vers le reste de l'organisme);
  - choc cardiogénique (le cœur est incapable de pomper suffisamment de sang vers l'organisme);
  - bloc cardiaque du 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> degré (un type de battement et de rythme cardiaque irrégulier);
  - maladie du sinus (le stimulateur cardiaque naturel est incapable de créer des battements de cœur au rythme normal);
  - bradycardie (battements cardiaques anormalement lents); ou
  - flutter ou fibrillation auriculaire (rythme cardiaque anormale, rapide et irrégulier) en présence d'une voie accessoire (p. ex., syndromes de Wolff-Parkinson-White et de Lown-Ganong-Levine).
- vous avez eu une crise cardiaque, et vous souffrez également d'insuffisance cardiaque.
- vous prenez de l'ivabradine, un médicament qui ralentit le rythme cardiaque; il est utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque.
- vous prenez ou avez pris récemment (au cours des 2 derniers jours) de la flibansérine, un médicament pour traiter les troubles généralisés de baisse de désir sexuel chez la femme.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ISOPTIN® SR, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir; ISOPTIN® SR n'est pas recommandé pendant la grossesse.
- allaitez ou planifiez allaiter; ISOPTIN® SR passe dans le lait maternel; il n'est donc pas recommandé pendant l'allaitement.
- êtes atteint de troubles cardiaques;
- êtes atteint de troubles rénaux;
- êtes atteint de troubles hépatiques;
- prenez des bêtabloquants; ISOPTIN® SR ne doit pas être pris avec des bêtabloquants car de graves effets indésirables pourraient s'ensuivre
- êtes atteint d'une maladie neuromusculaire (p. ex. myasthénie grave, syndrome de Lambert Eaton ou maladie de Duchenne).
- avez des concentrations élevées de calcium dans votre sang;
- êtes âgé de 65 ans ou plus.

Autres mises en garde que vous devriez connaître :

Prendre ISOPTIN® SR peut causer les problèmes suivants :

- Hypotension (tension artérielle basse) : Ceci peut survenir après une seule dose et même après plusieurs mois de traitement. Si vous développez une hypotension, votre professionnel de la santé pourrait réduire votre dose d'ISOPTIN® SR.
- Troubles cardiaques : Ceci comprend :

- bloc cardiaque (un type de battement and rythme cardiaque). ISOPTIN® SR pourrait aggraver un bloc cardiaque de 1<sup>er</sup> degré en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> degré;
- bradycardie (battement de cœur anormalement lent); et
- asystole (aucune activité électrique dans le cœur et le cœur cesse de battre).

Si vous développez un trouble cardiaque, votre professionnel de la santé peut décider de réduire votre dose ou de cesser votre traitement par ISOPTIN® SR. Votre professionnel de la santé pourrait également recommander une thérapie pour traiter votre problème cardiaque.

- Troubles hépatiques : Ceci comprend une augmentation de certaines enzymes hépatiques pouvant entraîner des lésions ou la mort des cellules hépatiques. Votre professionnel de la santé surveillera votre taux d'enzymes hépatiques tout au long du traitement. Si vous présentez des troubles hépatiques, votre professionnel de la santé pourrait réduire votre dose d'ISOPTIN® SR.

Consultez le tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre, ci-dessous pour de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Surveillance et épreuves : Si on vous prescrit ISOPTIN® SR, votre professionnel de la santé pourrait vouloir effectuer plusieurs épreuves dépendamment de votre état de santé et des autres médicaments que vous prenez. Il pourrait vérifier votre tension artérielle, et vous faire passer des tests sanguins et des électrocardiogrammes (utilisés pour évaluer votre cœur). Votre professionnel de la santé interprétera vos résultats et pourrait ajuster votre dose ou mettre fin à votre traitement par ISOPTIN® SR.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : ISOPTIN® SR peut affecter votre capacité à réagir, surtout en début de traitement ou lorsqu'il y a augmentation de la dose. Vous ne devriez pas conduire un véhicule ni utiliser de machines tant que vous ne saurez pas quel effet ISOPTIN® SR peut avoir sur vous.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec ISOPTIN® SR englobent :

#### Interactions médicamenteuses graves

Les interactions médicamenteuses graves avec ISOPTIN® SR comprennent :

- ivabradine, un médicament qui ralentit le rythme cardiaque; il est utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque. Ne prenez pas ISOPTIN® SR si vous prenez de l'ivabradine.
- flibansérine, un médicament pour traiter les troubles généralisés de baisse de désir sexuel chez la femme. Ne prenez pas ISOPTIN® SR vous prenez ou avez pris récemment (au cours des 2 derniers jours) de la flibansérine. De plus, si vous planifiez entreprendre un traitement par la flibansérine, vous devez attendre au moins 2 semaines après votre dernière dose d'ISOPTIN® SR.

- alcool.
- almotriptan, un médicament utilisé pour traiter les crises migraineuses aiguës.
- anesthésiants, des médicaments utilisés pour prévenir la douleur pendant la chirurgie.
- antiarythmiques, des médicaments utilisés pour traiter ou prévenir les battements de cœur irréguliers (p. ex., disopyramide, flécaïnide, et quinidine).
- anticoagulants, des médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins (p. ex., dabigatran, rivaroxaban, apixaban, et édoxaban).
- anticonvulsivants également connus en tant qu'antiépileptiques, des médicaments utilisés pour prévenir l'épilepsie ou les crises convulsives (p. ex., carbamazépine et phénytoïne).
- antidépresseurs, des médicaments utilisés pour traiter la dépression (p. ex., tranquillisants, antidépresseurs tricycliques et imipramine).
- antidiabétiques, des médicaments utilisés pour traiter le diabète (p. ex., glibenclamide et metformine).
- antigoutteux, des médicaments utilisés pour traiter la goutte chronique (p. ex., colchicine et sulfapyrazone).
- antihypertenseurs, des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension :
  - alphabloquants (p. ex., térazosine et prazosine);
  - bêtabloquants (p. ex., propranolol, métoprolol, aténolol et timolol);
  - vasodilatateurs;
  - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA); et
  - diurétiques (p. ex., hydrochlorothiazide).
- Antiinfectieux, des médicaments utilisés pour prévenir ou traiter des infections (p. ex., clarithromycine, érythromycine, rifampicine, et télithromycine).
- antinéoplasiques, des médicaments utilisés pour traiter le cancer (p. ex., doxorubicine).
- anxiolytiques, médicament généralement utilisés pour traiter l'anxiété, l'insomnie et les crises convulsives (p. ex., benzodiazépines, buspirone, et midazolam).
- aspirine (acide acétylsalicylique), un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) utilisé pour réduire la douleur et l'enflure.
- barbituriques, médicaments utilisés pour relaxer le corps et l'aider à s'endormir (p. ex., phénobarbital)
- glycosides cardiaques, des médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque et certains troubles cardiaques (p. ex., digitoxine et digoxine).
- cimétidine, un médicament utilisé pour traiter les aigreurs d'estomac et certain types d'ulcères de l'estomac.
- jus de pamplemousse.
- antiviraux VIH, des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH (p. ex., ritonavir).
- immunosuppresseurs, des médicaments utilisés pour traiter les maladies autoimmunes (p. ex., cyclosporine, everolimus, sirolimus, et tacrolimus).
- régulateurs du métabolisme des lipides, médicaments utilisés pour abaisser les taux de cholestérol sanguin et prévenir les maladies cardiovasculaires (p. ex., atorvastatine, simvastatine et lovastatine).
- lithium, un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- bloquants neuromusculaires, médicaments utilisés pour provoquer une relaxation musculaire (p. ex., atracurium).
- millepertuis, un médicament à base d'herbes communément utilisé pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur.
- théophylline, un médicament utilisé pour soulager les symptômes d'asthme.

Comment prendre ISOPTIN® SR :

- Prenez ISOPTIN® SR exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Les comprimés ISOPTIN® SR doivent être pris avec suffisamment de liquide, préférablement avec ou peu de temps après un repas. Il ne faut pas écraser ni croquer les comprimés.
- Les comprimés ISOPTIN® SR à 180 mg et à 240 mg comportent une rainure. Par contre, seuls les comprimés à 240 mg peuvent être coupés en deux sans endommager la préparation à libération prolongée. Il ne faut pas couper les comprimée à 180 mg.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de la dose d'ISOPTIN® SR que vous devrez prendre chaque jour. Celle-ci dépendra de votre état de santé et des autres médicaments que vous prenez.

La dose de départ habituelle d'ISOPTIN SR chez l'adulte est de 180 mg à 240 mg par jour, à prendre à la même heure chaque jour. La dose maximale est de 480 mg par jour. La dose maximale est habituellement administrée en deux prises, soit un comprimé d'ISOPTIN SR à 240 mg le matin, et un autre le soir, avec un intervalle d'environ 12 heures entre les deux prises.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ISOPTIN® SR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose d'ISOPTIN®SR, prenez-la dès que vous y pensez. Si c'est presque le moment de la dose suivante, ne prenez pas le comprimé que vous avez oublié de prendre. Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser une dose oubliée. Si vous n'êtes pas certain de la marche à suivre, consultez votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ISOPTIN® SR ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ISOPTIN® SR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.



Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissement, évanouissement, sensation ébrieuse, vision brouillée, nausée, vomissement, ou fatigue (peut survenir lorsque vous vous levez d'une position couchée ou assise).		√	
Œdème : enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds et chevilles, du visage ou des voies aériennes.		√	
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, difficulté à respirer, fatigue, faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, perte d'appétit, nausée, battements cardiaques rapides ou irréguliers, ou capacité réduite à l'effort.			√
Bloc cardiaque (un type de battement ou rythme cardiaque irrégulier) : sensation ébrieuse, évanouissement, étourdissement, essoufflement, difficulté à respirer, nausée, ou fatigue.			√
Bradycardie (battements cardiaques anormalement lents)		√	
<b>PEU COURANT</b>			
Troubles cutanés : éruption cutanée, bosses rouges douloureuses, démangeaisons, transpiration, rougeur, douleurs articulaires ou douleurs musculaires.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Troubles musculaires : douleur articulaire, crampes musculaires ou faiblesse musculaire.		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Troubles hépatiques : sensation d'inconfort, fièvre, douleur dans le quadrant droit supérieur de l'abdomen, ictère (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), urine foncée ou selles pâles.		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant, non mentionné dans le présent document, ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

Entreposage :

Conservez les comprimés ISOPTIN® SR entre 15 °C et 25 °C.

Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Il est important de garder les comprimés ISOPTIN® SR dans l'emballage d'origine.

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

Pour en savoir davantage au sujet de ISOPTIN® SR :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
  - Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-596-9526.

*Cette information est la plus actuelle au moment de la dernière date de révision indiquée ci-dessous, mais il est possible d'obtenir une information plus actuelle en communiquant avec le fabricant.*

Le présent dépliant a été rédigé par BGP Pharma ULC

Dernière révision : 7 décembre 2021