

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ISOPTINE 40 mg comprimés pelliculés
ISOPTINE 80 mg comprimés pelliculés
ISOPTINE 120 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ISOPTINE 40 mg : comprimés pelliculés à 40 mg : chlorhydrate de vérapamil 40 mg.
ISOPTINE 80 mg : comprimés pelliculés à 80 mg : chlorhydrate de vérapamil 80 mg.
ISOPTINE 120 mg : comprimés pelliculés à 120 mg : chlorhydrate de vérapamil 120 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

ISOPTINE 40 mg : comprimés pelliculés.
ISOPTINE 80 mg : comprimés pelliculés.
ISOPTINE 120 mg : comprimés pelliculés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Isoptine est indiqué chez l'adulte dans le traitement symptomatique de :

- Angine de poitrine : angine chronique stable, angine instable et angine de Prinzmetal également après infarctus du myocarde.
- Troubles du rythme : tachycardie paroxystique supraventriculaire, fibrillation auriculaire avec tachycardie mais sans syndromes de Wolf-Parkinson-White ou Lown-Ganong-Levine, flutter supraventriculaire à conduction rapide, extrasystoles.
Pour restaurer le rythme sinusal par voie médicamenteuse chez des patients atteints de fibrillation supraventriculaire chronique et pour le maintenir en combinaison avec la quinidine, ainsi que pour prévenir de manière prophylactique des récives après cardioversion.
- Hypertension.

Isoptine est indiqué chez l'adolescent et l'enfant de plus de 12 ans dans le traitement symptomatique de :

Troubles du rythme : tachycardie paroxystique supraventriculaire

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

CHEZ L'ADULTE

- Angine de poitrine
Le dosage habituel est de 320 à 360 mg par jour, soit de 4 x 80 mg à 3 x 120 mg ; certains cas sévères nécessitent 4 x 120 mg.
- Arythmie
La dose sera instaurée individuellement entre 120 et 480 mg par jour selon la réaction du patient, son âge et la gravité de son état.
Cette dose sera répartie en 3 ou 4 prises au cours de la journée.
- Hypertension
240 à 480 mg par jour (en moyenne 360 mg) en 2 à 3 prises.

Populations particulières

POPULATION PÉDIATRIQUE

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

À partir de 12 ans, l'administration d'ISOPTINE par voie orale peut éventuellement être recommandée pour le traitement de tachycardies supraventriculaires. La dose s'élève de 40 à 120 mg 3 fois par jour.

Isoptine ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'angine de poitrine ou de l'hypertension dans la population pédiatrique.

INSUFFISANCE RÉNALE

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

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

INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Les patients souffrant d'insuffisance hépatique, en fonction du degré de l'insuffisance, connaîtront une métabolisation et une élimination plus lente du médicament et le traitement devra être instauré avec prudence en commençant par une posologie de 3 x 40 mg de vérapamil par jour (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

POPULATION ÂGÉE

Chez les patients de plus de 70 ans la dose sera de 120 à 240 mg/jour, 1 à 2 comprimés (ou 40 mg) 3 fois par jour.

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Utilisez avec prudence en cas de :

Bloc cardiaque/bloc AV du 1^{er} degré

Le chlorhydrate de vérapamil affecte les nœuds AV et SA et allonge la vitesse de conduction AV.

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

Digoxine

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

Insuffisance cardiaque

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

Hypotension : Le vérapamil produit souvent une hypotension qui est généralement transitoire et asymptomatique, mais peut aboutir à des vertiges.

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

Troubles de la jonction neuromusculaire

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

A utiliser avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère (voir également 'insuffisance hépatique' sous la rubrique « Posologie »).

Atteinte hépatique

Des atteintes cytolytiques et cholestatiques d'origine immunoallergique, accompagnées ou non de symptômes cliniques à type de malaise, fièvre, ictère et/ou douleurs du quadrant supérieur droit de l'abdomen ont été rarement rapportées chez les patients recevant du vérapamil. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé de procéder à un dosage des enzymes hépatiques. En cas d'élévation des enzymes hépatiques et à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement doit être interrompu de manière définitive.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

Le tableau ci-dessous décrit les interactions pharmacocinétiques connues.

Interactions potentielles en relation avec des enzymes appartenant au système du cytochrome 450		
Médicament	Effet potentiel sur le vérapamil ou le médicament concomitant	Commentaire
Alpha-bloquants		
Prazosine	Augmentation du Cmax (~40%) de la prazosine, sans effet sur la demi-vie	Effet hypotenseur additif
Térazosine	Augmentation de l'ASC (~24%) et Cmax (~25%) de la térazosine	

Anti-arythmiques		
Flécaïnide	Effet minimal sur la clairance plasmatique de la flécaïnide (<~10%); pas d'effet sur la clairance plasmatique de vérapamil	Voir la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».
Quinidine	Diminution de la clairance de la quinidine (~35%) à la suite d'une administration orale	Hypotension. Un œdème pulmonaire peut survenir chez les patients qui présentent une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.
Antiasthmatiques		
Théophylline	Diminution de l'élimination de la théophylline (~20%) à la suite d'une administration orale et systémique	La diminution de l'élimination est atténuée chez les fumeurs (~11%)
Anticonvulsifs/Antiépileptiques		
Carbamazépine	Augmentation de l'ASC (~46%) de la carbamazépine chez des patients atteints d'une épilepsie partielle réfractaire	Elévation des taux de carbamazépine pouvant induire des effets secondaires de la carbamazépine comme une diplopie, des céphalées, de l'ataxie ou des vertiges.
Phénytoïne	Diminution des concentrations plasmatiques du vérapamil	
Antidépresseurs		
Imipramine	Augmentation de l'ASC de l'imipramine (~15%)	Absence d'effets sur la concentration du métabolite actif, la désipramine.
Antidiabétiques		
Glyburide	Augmentation du C _{mac} (~28%) et de l'ASC (~26%) du glyburide	
Médicaments contre la goutte		
Colchicine	Elévation de l'ASC de la colchicine ((~ 2,0 fois) et du pic de concentration (C _{max}) (~1,3 fois)	Réduire la dose de colchicine (voir la notice de la colchicine)
Anti-infectieux		
Clarithromycine	Une augmentation des taux de vérapamil est possible	
Erythromycine	Une augmentation des taux de vérapamil est possible	
Rifampicine	Diminution de l'ASC (~97%), du C _{max} (~94%) et de la biodisponibilité orale (~92%) du vérapamil	Réduction possible de l'effet hypotenseur
Télithromycine	Une augmentation des taux de vérapamil est possible	
Antinéoplastiques		
Doxorubicine	Augmentation de l'ASC (104%) et du C _{max} (61%) de la doxorubicine après administration orale du vérapamil (chez des patients souffrant d'un cancer bronchique à petites cellules.	Chez les patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules
	Pas de modification significative de la pharmacocinétique de la doxorubicine lors de l'administration de vérapamil en intraveineux	Chez les patients avec un cancer de stade avancé
Barbituriques		
Phénobarbital	Augmentation de la clairance du vérapamil (~ facteur 5) à la suite d'une administration orale	
Benzodiazépines et autres anxiolytiques		
Buspirone	Augmentation de l'ASC et du C _{max} du buspirone (~facteur 3.4)	

Midazolam	Augmentation de l'ASC (~ facteur 3) et du Cmax du midazolam (~ facteur 2)	
Bêtabloquants		
Métoprolol	Augmentation de l'ASC (~32.5%) et du Cmax (~41%) du métoprolol chez des patients souffrant d'angine de poitrine	Voir la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
Propranolol	Augmentation de l'ASC (~65%) et du Cmax (~94%) du propranolol chez des patients souffrant d'angine de poitrine	
Glycosides cardiaques		
Digitoxine	Diminution de la clairance totale (~27%) et de la clairance extrarénale (~29%) de la digitoxine	
Digoxine	Chez des sujets sains : augmentation du Cmax (~44%), du C12h (~53%), du C _{ss} (~44%) et de l'ASC (~50%) de la digoxine	Réduire la posologie de la digoxine. Voir également la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
Antagonistes des récepteurs H2		
Cimétidine	Augmentation de l'ASC du R- (~25%) et S- (~40%) vérapamil avec une diminution correspondante de l'élimination du R- et S-vérapamil	
Immunologiques/Immunosuppresseurs		
Cyclosporine	Augmentation de l'ASC, C _{ss} et Cmax (~45%) de la cyclosporine	
Évérolimus	Évérolimus: augmentation de l'ASC (~3,5 fois) et augmentation du Cmax (~2,3 fois) Vérapamil: augmentation de la concentration à la vallée (~2,3 fois)	Des mesures de la concentration d'évérolimus ainsi que des ajustements de la dose peuvent s'avérer nécessaires.
Sirolimus	Sirolimus: augmentation de l'ASC (~2, 2 fois); S-vérapamil : augmentation de l'ASC (~1, 5 fois)	Des mesures de la concentration de sirolimus et des ajustements de la dose peuvent s'avérer nécessaires.
Tacrolimus	Une augmentation des taux de tacrolimus est possible	
Hypolipémiants (Inhibiteurs de l'enzyme HMG CoA réductase)		
Atorvastatine	Une augmentation des taux d'atorvastatine est possible. Augmentation de l'ASC du vérapamil (~ 43%).	Des informations complémentaires suivent.
Lovastatine	Une augmentation des taux de lovastatine est possible Augmentation de l'ASC du vérapamil (~63%) et du Cmax (~32%)	
Simvastatine	Augmentation de l'ASC (~ facteur 2.6) et du Cmax (~ facteur 4.6)	
Agonistes des récepteurs de la sérotonine		
Almotriptan	Augmentation de l'ASC (~20%) et du Cmax (~24%) de l'almotriptan	
Uricosuriques		
Sulfapyrazone	Augmentation de la clairance de vérapamil (~ facteur 3) à la suite d'une administration orale. Diminution de la biodisponibilité (~60%)	Réduction possible de l'effet hypotenseur.
Autres traitements cardio-vasculaires		
Ivabradine	L'administration concomitante de vérapamil avec l'ivabradine est contre-indiquée en raison de l'effet bradycardisant additionnel du vérapamil (voir section 4.3)	
Autres		
Jus de pamplemousse	Augmentation de l'ASC de R- (~49%) et S- (~37%) vérapamil	La demi-vie d'élimination et la clairance rénale ne sont pas

	Augmentation du Cmax de R- (~75%) et S- (~51%) vérapamil	affectées. C'est pourquoi il ne faut pas consommer de jus de pamplemousse avec le vérapamil.
Millepertuis	Diminution de l'ASC de R- (~78%) et S- (~80%) vérapamil avec des diminutions correspondantes du Cmax	
Aliskiren	Augmentation de l'ASC et du Cmax (≈ 2 fois) de l'aliskiren	

Autres interactions et informations supplémentaires

Anti-arythmiques, bêta-bloquants

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

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

Une bradycardie asymptomatique (36 battements/minute), avec rythme auriculaire multifocal, a été observée chez un patient recevant en concomitance un collyre de timolol (un bêta-bloquant) et du chlorhydrate de vérapamil par voie orale.

Antihypertenseurs, diurétiques, vasodilatateurs

Ces médicaments peuvent augmenter l'effet anti-hypertenseur.

Agents antiviraux VIH

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

Lithium

Une sensibilité accrue aux effets du lithium (neurotoxicité) a été rapportée. Les patients recevant ces deux médicaments doivent dès lors faire l'objet d'une surveillance étroite.

Bloquants neuromusculaires

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

Acide acétylsalicylique

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

Ethanol (alcool)

Augmentation des taux plasmatiques d'éthanol

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

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

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

Résérpine et alphas-méthyl-dopa

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

Disopyramide

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

Anesthésiques volatiles

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

Caféine

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

Itraconazole

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

Dabigatran

Lorsque du vérapamil par voie orale était co-administré avec le dabigatran étexilate (150 mg), un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), la C_{max} et l'ASC du dabigatran étaient augmentées mais l'amplitude de cette modification diffère en fonction du moment de l'administration et de la formulation du vérapamil. Lorsque le vérapamil 120 mg à libération immédiate était administré une heure avant une dose unique de dabigatran étexilate, la C_{max} du dabigatran était augmentée d'environ 180 % et l'ASC d'environ 150 %. Aucune interaction significative n'a été observée lorsque le vérapamil était administré 2 heures après le dabigatran étexilate (augmentation de la C_{max} d'environ 10% et de l'ASC d'environ 20%).

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

Autres anticoagulants oraux directs (AOD)

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

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

Metformine

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

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

Allaitement

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

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

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant la fertilité.

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

En raison de son effet antihypertenseur, qui dépend de la réponse individuelle, Isoptine peut affecter les capacités de réaction au point d'altérer l'aptitude à conduire un véhicule, à utiliser des machines ou à travailler dans des conditions dangereuses. Cela s'applique surtout au début du traitement, lors de l'augmentation de la dose, lors du transfert d'un autre médicament ou en cas d'association avec l'alcool.

Isoptine peut augmenter le taux d'alcool dans le sang et ralentir son élimination. Les effets de l'alcool peuvent dès lors être renforcés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Tableau des effets indésirables

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

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

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

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

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence inconnue
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hyperkaliémie
Affections endocriniennes				Augmentation de la concentration de prolactine, hypoglycémie et hypokaliémie. Une tolérance plus faible au glucose peut également survenir
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Troubles de l'équilibre, Céphalées		Paresthésies Tremblements	Étourdissements, agitation, neuropathie, syndrome extrapyramidal, paralysie (tétraparésie) ¹ , convulsions
Affections oculaires				Troubles de la vision
Affections psychiatriques			Somnolence	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Bourdonnements d'oreille	Vertiges
Affections cardiaques	Bradycardie	Palpitations, tachycardie		Bloc A-V. (degré), Insuffisance cardiaque, arrêt sinusal, bradycardie sinusale, asystolie
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices , Hypotension			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Bronchospasme, dyspnée et œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Constipation, nausées	Maux de ventre	Vomissements	Inconfort abdominal, Hyperplasie gingivale, iléus, diarrhée

Affections hépatobiliaires				Des atteintes hépatiques cytolytiques et/ou cholestatiques d'origine immunoallergique à traduction clinique (ictère et/ou douleurs abdominales, malaise, fièvre) ou purement biologique (augmentation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines) réversibles à l'arrêt du traitement ont été rapportées.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Hyperhidrose	Angio-œdème (œdème de Quincke), syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, alopecie, démangeaisons, prurit, purpura, éruption cutanée maculopapulaire, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Arthralgie, myasthénie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires				Insuffisance rénale
Affections des organes de reproduction et du sein				Dysfonction érectile, galactorrhée, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Fatigue		
Investigations				Augmentation des taux de prolactine, augmentation des enzymes hépatiques

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

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

Traitement

Le traitement d'un surdosage sera principalement un traitement de soutien, mais l'administration parentérale du calcium, la stimulation bêta-adrénergique et l'irrigation gastro-intestinale ont été utilisées dans le traitement d'un surdosage avec le vérapamil. Une asystolie doit être traitée par les mesures habituelles, y compris par un agoniste bêta adrénergique tel que le chlorhydrate d'isoprotérénol. Le chlorhydrate de vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : inhibiteurs calciques sélectifs à effets cardiaques directs.
Dérivés de la phénylalkylamine. Code ATC: C08D A 01

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

Il en résulte :

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

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

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

Ces aspects pharmacologiques sont en rapport avec une déplétion intracellulaire du Ca^{++} . Le vérapamil n'a pas d'influence sur le calcium sérique total.

Le vérapamil possède des propriétés anti-arythmiques, antiangineuses et antihypertensives.

L'action inotrope négative du vérapamil est compensée par la diminution de la postcharge.

Population pédiatrique:

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

Une posologie est proposée uniquement dans le traitement de la tachycardie supraventriculaire (voir la rubrique 4.2)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le chlorhydrate de vérapamil est un mélange racémique comportant à parts égales l'énantiomère R et l'énantiomère S. Le vérapamil est largement métabolisé. Le nor-vérapamil, l'un des 12 métabolites retrouvés dans l'urine, possède 10 à 20% des effets pharmacologiques du vérapamil et représente 6% du médicament excrété. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du nor-vérapamil et du vérapamil sont similaires. L'état d'équilibre après plusieurs administrations une fois par jour est atteint après trois à quatre jours.

Absorption

En administration orale, le vérapamil subit un premier passage hépatique rapide. Plus de 90% du vérapamil est absorbé rapidement par l'intestin grêle.

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

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

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

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Populations particulières

Population pédiatrique: les données concernant la pharmacocinétique dans la population pédiatrique sont limitées. Après administration intraveineuse, la demi-vie moyenne du vérpapamil était de 9,17 heures et la clairance moyenne était de 30 l/heure, alors qu'elle est d'environ 70l/heure chez un adulte de 70 Kg. Il semble que les concentrations plasmatiques observées dans la population pédiatrique à l'état d'équilibre après administration orale soient un peu plus faibles que celles observées chez l'adulte.

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

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

Insuffisance rénale : une diminution de la fonction rénale n'affecte pas la pharmacocinétique du vérpapamil, comme l'ont montré des études comparatives portant sur des patients en insuffisance rénale terminale et sur des personnes avec des reins en bonne santé.

Le vérpapamil et le nor-vérpapamil ne sont pas éliminés de manière significative par hémodialyse.

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

Linéarité / non linéarité

La linéarité n'a pas été étudiée.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

ISOPTINE 40 comprimés pelliculés :

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté / Cellulose microcristalline / Silice colloïdale anhydre / Croscarmellose sodique / Stéarate de magnésium / Méthylhydroxypropyl cellulose / Laurylsulfate de sodium / Macrogol 6000 / talc / Dioxyde de titane E171.

ISOPTINE 80 mg comprimés pelliculés :

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté / Cellulose microcristalline / Silice colloïdale anhydre / Croscarmellose sodique / Stéarate de magnésium / Méthylhydroxypropyl cellulose / Laurylsulfate de sodium / Macrogol 6000 / talc / Dioxyde de titane E171.

ISOPTINE 120 mg comprimés pelliculés :

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté / Cellulose microcristalline / Silice colloïdale anhydre / Croscarmellose sodique / Stéarate de magnésium / Méthylhydroxypropyl cellulose / Laurylsulfate de sodium / Macrogol 6000 / talc / Dioxyde de titane E171.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

Durée de validité : 3 ans

Se référer à la date limite figurant sur l'emballage (EXP : mois/année). La date de péremption est le dernier jour du mois mentionné.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Conserver à température ambiante (15 – 25 C°).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

ISOPTINE 40 mg comprimés pelliculés : boîtes comprenant 30, 50, 100 et 150 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées (PVC/Alu) ;

ISOPTINE 80 mg comprimés pelliculés : boîtes comprenant 50 et 100 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées (PVC/Alu)

ISOPTINE 120 mg comprimés pelliculés : boîtes comprenant 50, 60, 63, 100 et 126 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées (PVC/Alu) ;

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation.

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

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

Viatrix Healthcare
Terhulpseseesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ISOPTINE 40 mg comprimés pelliculés : BE083535

ISOPTINE 80 mg comprimés pelliculés : BE083194

ISOPTINE 120 mg comprimés pelliculés : BE125675

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

Date de première autorisation :

ISOPTINE 40 mg comprimés pelliculés : 3 juin 1966

ISOPTINE 80 mg comprimés pelliculés : 8 janvier 1988

ISOPTINE 120 mg comprimés pelliculés : 1^{er} février 1984

Date de dernier renouvellement: 13 novembre 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du dossier : 02/2023

Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 04/2023