

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-VERAP SR

Chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée

120 mg, 180 mg et 240 mg

Norme Apotex

Antihypertenseur

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

Date de révision :
03 août 2017

Nº de contrôle : 207578

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	24
SURDOSAGE.....	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	31
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
ESSAIS CLINIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	36
TOXICOLOGIE	37
RÉFÉRENCES	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	44

Pr APO-VERAP SR
Chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux (tous)
Orale	Comprimés à libération prolongée / 120 mg, 180 mg et 240 mg	<i>alginate de sodium, cire de carnauba, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stearate de magnésium. Les comprimés à 180 mg contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et laque d'aluminium bleu brillant F.C.F. (240 mg).</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-VERAP SR (chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée APO-VERAP doit normalement être utilisé par les patients chez qui les diurétiques ou les bêta-bloquants causent des effets indésirables inacceptables.

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

L'usage concomitant APO-VERAP 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.

APO-VERAP SR ne doit pas être administré en concomitance avec un bêta-bloquant dans le traitement de l'hypertension (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 2**).

Gériatrie (personnes ≥ 65 ans) :

Il faut être prudent quand on administre APO-VERAP SR à des patients âgés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie [personnes ≥ 65 ans]**).

Pédiatrie (enfants < 18 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

- 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 la section **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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Insuffisance cardiaque**).
- Choc cardiogène.
- Hypotension grave.
- Bloc auriculo-ventriculaire (A-V) de deuxième ou de troisième degré
- Maladie du sinus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Troubles de la conduction**)
- 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Voie accessoire**).

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 chlorhydrate de vérépamil en comprimés à libération prolongée.

Le chlorhydrate de vérépamil 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 vérépamil.

Carcinogenèse et mutagenèse

On n'a observé aucun signe d'effet carcinogène quand on a administré le chlorhydrate de vérépamil 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 vérépamil n'a pas de pouvoir mutagène comme en témoignent de nombreux tests : test in vitro de mutagénicité 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 vérépamil ne possède pas le pouvoir d'induire des échanges de chromatides sœurs *in vivo* (hamster chinois) (voir **TOXICOLOGIE, Carcinogénicité et mutagénicité**).

Appareil cardiovasculaire

Insuffisance cardiaque

À cause de son effet inotrope négatif, chlorhydrate de vérépamil 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 chlorhydrate de vérépamil.

Si chlorhydrate de vérépamil est administré en concomitance avec la digoxine, réduire la dose de digoxine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 2**).

L'utilisation d'chlorhydrate de vérépamil 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 chlorhydrate de vérapamil peut même se révéler nécessaire.

Troubles de la conduction

Chlorhydrate de vérapamil a un effet sur les nœuds AV et sino-auriculaire (SA). Il ralentit la conduction dans le nœud AV. chlorhydrate de vérapamil 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 chlorhydrate de vérapamil 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 **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 **EFFETS INDÉSIRABLES** et **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 **CONTRE-INDICATIONS**).

Usage concomitant avec des antiarythmiques ou des bêta-bloquants

L'utilisation de chlorhydrate de vérapamil en concomitance avec des antiarythmiques ou des bêta-bloquants 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 (bêta-bloquant) et le chlorhydrate de vérapamil par voie orale (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 2**).

En général, il ne faut pas administrer de chlorhydrate de vérapamil par voie orale aux patients recevant des bêta-bloquants, 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.

Chlorhydrate de vérapamil n'offre aucune protection contre les dangers d'une interruption brusque d'un traitement par bêta-bloquants. Quand un tel traitement doit prendre fin, la réduction de la dose de bêta-bloquants doit être graduelle. On peut ensuite commencer le traitement par chlorhydrate de vérapamil 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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 2**).

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 **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.

Foie/voies biliaires/pancréas

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 chlorhydrate de vérapamil.

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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE- Pharmacocinétique** et (**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)).

Troubles neurologiques

Troubles de la transmission neuromusculaire

En raison des effets de blocage neuromusculaire entraînés par chlorhydrate de vérapamil, 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 chlorhydrate de vérapamil, 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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Utilisation chez les patients présentant un ralentissement de la transmission neuromusculaire**).

Yeux

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.

Reins

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 chlorhydrate de vérapamil 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude n'a été menée chez des femmes enceintes. Il a toutefois été établi que le chlorhydrate de vérapamil traverse la barrière placentaire et sa présence a été décelée dans le sang de la veine ombilicale à l'accouchement. APO-VERAP 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 par voie orale de 15 mg/kg/jour (dose inférieure à la dose maximale chez l'humain) et de 60 mg/kg/jour (dose équivalente à la dose maximale chez à l'humain), et aucun signe de pouvoir tératogène ni d'altération de la fertilité n'a été observé. Chez le rat, toutefois, la dose de 60 mg a entraîné des effets embryocides ainsi qu'un retard de la croissance intra-utérine et du développement fœtal, imputables probablement aux effets indésirables maternels qui se sont traduits par une réduction du gain pondéral chez les mères. 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.

Femmes qui allaient

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 APO-VERAP SR.

Pédiatrie (enfants < 18 ans)

L'innocuité et la posologie d'APO-VERAP 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.

Gériatrie (personnes ≥ 65 ans)

Il faut être prudent quand on administre chlorhydrate de vérapamil à des patients âgés (≥ 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 **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.

Surveillance et essais de laboratoire

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

Usage concomitant avec des bêta-bloquants

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 chlorhydrate de vérapamil.

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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Chez 4 826 patients souffrant d'arythmies, d'angine de poitrine ou d'hypertension et recevant 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 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 chlorhydrate de vérapamil.

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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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 1. Effets indésirables signalés dans des essais cliniques

	Verapamil Hydrochloride (N = 4,954)
Vascular Disorders	
Hypotension	2.5%
Cardiac Disorders	
Edema	2.1%
CHF/Pulmonary Edema	1.9%
Bradycardia	1.4%
A-V Block	
Total (1°, 2°, 3°)	1.2%
2° and 3°	0.8%
Nervous System Disorders	
Dizziness	3.2%
Headache	2.2%
General Disorders and Administration Site Conditions	
Fatigue	1.7%
Gastrointestinal Disorders	
Constipation	7.3%
Nausea	2.7%
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	
Dyspnea	1.4%

Effets indésirables du médicament peu courants (< 1 %) déterminés 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'angio-œdème ont été signalés. L'angio-œdème 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.

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). On a également signalé des taux élevés de prolactine.

Effets indésirables du médicament déterminés après la commercialisation

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) ¹ , 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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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. Lorsqu'on entreprend ou qu'on cesse l'administration d'APO-VERAP 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.

Le tableau suivant fournit une liste des interactions médicamenteuses possibles :

Tableau 2. 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
Alpha-bloquants :			
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 alpha-bloquant 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 %)	
Antiarhythmiques :			
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 oedème pulmonaire. En attendant de disposer de données complémentaires, on doit éviter l'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de quinidine aux patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique.

			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.
Antiasthmatiques :			
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.
Anticoagulants :			
Dabigatran	EC	↑ de la C_{max} (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.
Anticonvulsivants / Antiépileptiques :			
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.
Antidépresseurs :			
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.
Antidiabétiques :			
Glibenclamide (glyburide)	T	↑ de la C_{max} (~ 28 %) et de la SSC (~ 26 %) du glibenclamide	
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.
Antihypertenseurs :			
	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.
Anti-infectieux :			
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 _{max} (~ 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	
Antimaniaques :			
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.
Agents antinéoplasiques :			

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.
Barbituriques :			
Phénobarbital	T	↑ de la clairance du vérapamil administré par voie orale (facteur de ~ 5)	
Benzodiazépines et autres anxiolytiques :			
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	
Bêta-bloquants :			
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 métaproholol 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). On ne doit pas associer le chlorhydrate de vérapamil à des bêta-bloquants 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 ophtalmiques de timolol (bêta-bloquant) 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
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} (~	

		<p>98 %) de la digoxine chez des patients atteints d'une cirrhose du foie.</p> <p>↑ de la C_{max} (~ 44 %), de la C_{12h} (~ 53 %), de la concentration à l'état d'équilibre (C_s) (~ 44 %) et de la SSC (~ 50 %) de la digoxine chez des sujets en bonne santé</p>	<p>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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p>
Diurétiques :			
	T		L'emploi concomitant avec des diurétiques peut entraîner une potentialisation de l'effet hypotenseur.
Antagonistes des récepteurs H₂:			
Cimétidine	T	<p>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</p>	
Antirétroviraux :			
	T		<p>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.</p>
Agents immunosuppresseurs :			
Cyclosporine	T	<p>↑ de la SSC, de la C_s et de la C_{max} de la cyclosporine de 45 % chez des patients ayant subi une transplantation rénale</p>	<p>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.</p>
Évérolimus	T	<p>Évérolimus : ↑ de la SSC (facteur de ~3,5) et de la C_{max} (facteur de ~2,3)</p> <p>Vérapamil : ↑ de la C_{min} (facteur de ~2,3)</p>	
Sirolimus	T É	<p>Sirolimus : ↑ de la SSC (facteur de ~2,2); Vérapamil-S : ↑ de la SSC (facteur de ~1,5)</p>	
Tacrolimus	T	<p>↑ possible des concentrations de tacrolimus</p>	
Anesthésiques par inhalation :			
	T		<p>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</p>

			calciques. Il faut doser avec prudence les anesthésiques par inhalation et les 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 %	
Lovastatine	É	↑ possible des concentrations de lovastatine ↑ de la SSC (~63 %) et de la C _{max} (~32 %) du vérapamil	
Simvastatine	É	↑ de la SSC (facteur de ~ 2,6) et de la C _{max} (facteur de ~ 4,6) de la simvastatine chez des sujets en bonne santé	<p>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.</p> <p>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.</p>
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 :			
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 :			
Almotriptane	T	↑ de la SSC (~ 20 %) et de la C _{max} (~ 24 %) de l'almotriptane	
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

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_{max} 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.

Interactions médicament-herbe 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_{max}.

Effets du médicament sur les résultats d'essais de laboratoire

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

Effets du médicament sur le style de vie

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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les effets antihypertenseurs d'APO-VERAP 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 APO-VERAP 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 APO-VERAP SR en présence d'insuffisance hépatique grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, 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 APO-VERAP aux comprimés APO-VERAP SR

Quand on passe des comprimés à libération immédiate APO-VERAP (chlorhydrate de vérapamil) aux comprimés à libération prolongée APO-VERAP SR (chlorhydrate de vérapamil), la dose quotidienne totale peut demeurer la même.

Posologie recommandée et ajustement 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 APO-VERAP SR. La modification de la posologie devrait s'appuyer sur les résultats de l'efficacité du médicament et de son innocuité évalués 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 3** ci-dessous présente le schéma posologique recommandé pour chaque dose quotidienne.

Tableau 3. Schéma posologique recommandé pour chaque dose quotidienne

Dose quotidienne totale d'APO-VERAP 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'APO-VERAP SR, comme 120 mg par jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie**). On doit modifier la posologie prudemment et graduellement en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse au médicament.

Administration

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

Les comprimés APO-VERAP SR doivent être pris avec de la nourriture (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Effet de la nourriture**).

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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 et acidose métabolique. 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.

Traitemet

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 du 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 bêta-bloquants (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.

Dans le cas d'une importante surdose d'APO-VERAP 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 4.**)

Tableau 4. 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 inotope positif

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil 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 procaïne.

Le chlorhydrate de vérapamil est non seulement un puissant relaxant du muscle lisse doué de propriétés vasodilatrices, 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.

Pharmacodynamie

Dans une étude réalisée chez cinq hommes en bonne santé, on a constaté que l'énanthiomère S possède une activité pouvant ralentir la conduction auriculo-ventriculaire de 8 à 20 fois supérieure à celle de l'énanthiomère 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'énanthiomère S s'est révélé 8 fois plus puissant que l'énanthiomère R dans la réduction de la contractilité myocardique.

Pharmacocinétique

Absorption

Le chlorhydrate de vérapamil est un mélange racémique composé à parts égales d'énanthiomères R et d'énanthiomères 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 uniques 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 énanthiomères 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'énanthiomère R et de 13 à 34 % pour l'énanthiomère S. L'énanthiomère S est pharmacologiquement plus actif que l'énanthiomère R (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie chez l'animal, Pharmacodynamie**).

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 (énanthiomères 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'chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération immédiate à jeun et de 240 mg d'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 5. Données pharmacocinétiques comparant une dose unique Chlorhydrate de vérapamil (comprimé à libération immédiate) et une dose unique Chlorhydrate de vérapamil (comprimé à libération prolongée)

Paramètre	APO-VERAP comprimé à libération immédiate (240 mg)		APO-VERAP SR comprimé à libération prolongée (240 mg)	
	Vérapamil-R	Vérapamil-S	Vérapamil-R	Vérapamil-S
C _{max} (ng/mL)	258	59,0	60,1	11,3
T _{max} (h)	1,46	1,58	10,8	11,8
SSC ₀₋₄₈ (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 6. Données pharmacocinétiques à l'état d'équilibre comparant Chlorhydrate de vérapamil (comprimés à libération immédiate) et Chlorhydrate de vérapamil (comprimés à libération prolongée)

Paramètre	Comprimés APO-VERAP à libération immédiate de 120 mg** (360 mg/jour)	Comprimés APO-VERAP SR à libération prolongée de 240 mg** (360 mg/jour)	Comprimés APO-VERAP SR à libération prolongée de 240 mg* (480 mg/jour)
C _{max} (ng/mL)	289,4	250,5	298,4

C_{min} (ng/mL)	80,1	110,7	152,0
T_{max} (h)	1,4	4,5	4,4
$T_{1/2}$ (h)	6,1	8,2	8,7
$SSC_{0-\infty}$ (ng/mL/h)	1 850	3 466	4 484
Paramètre	Comprimés APO-VERAP à libération immédiate de 120 mg** (360 mg/jour)	Comprimés APO-VERAP SR à libération prolongée de 240 mg** (360 mg/jour)	Comprimés APO-VERAP SR à libération prolongée de 240 mg* (480 mg/jour)
SSC_{0-36} (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.

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.

Excrétion

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/).

Effet de la nourriture

La prise Chlorhydrate de vérapamil comprimés à libération prolongée avec de la nourriture cause un allongement marqué du T_{max} (45-75 %) et une légère diminution de la C_{max} (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.

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 (APO-VERAP 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 (APO-VERAP 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Foie/voies biliaires/pancréas, **Insuffisance hépatique**; et **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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins, 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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conservez à la température ambiante, entre 15 et 30 °C (59 °F et 86 °F), à l'abri de la lumière. N'utilisez pas le produit après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés APO-VERAP SR sont des comprimés de chlorhydrate de vérapamil à libération prolongée et à administration orale. Ils sont offerts en trois concentrations : 120 mg, 180 mg et 240 mg.

Les comprimés APO-VERAP SR à 120 mg sont blancs, ronds, biconvexes et pelliculés. Ils portent l'inscription « APO » sur un côté, et les inscriptions « VSR » et « 120 » sur l'autre. APO-VERAP SR à 180 mg est offert en flacons de 100 comprimés.

Les comprimés APO-VERAP SR à 180 mg sont rose pâle, ovales, biconvexes et pelliculés. Ils portent l'inscription « APO » sur un côté, et les inscriptions « VSR » et « 180 » séparées par une rainure sur l'autre côté. APO-VERAP SR à 180 mg est offert en bouteilles de 100 comprimés.

Les comprimés APO-VERAP SR à 240 mg sont vert pâle, en forme de capsule, biconvexes et pelliculés. Ils portent l'inscription « APO » sur un côté, et les inscriptions « VSR » et « 240 » séparées par une rainure sur l'autre côté. APO-VERAP SR à 240 mg est offert en bouteilles de 100 et 500 comprimés.

Liste des ingrédients non médicinaux

En plus du chlorhydrate de vérapamil, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : alginat de sodium, cire de carnauba, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium. Les comprimés à 180 mg contiennent également de l'oxyde de fer rouge, un ingrédient non médicinal. Les comprimés à 240 mg contiennent aussi les ingrédients non médicinaux suivants : oxyde de fer jaune et laque d'aluminium bleu brillant F.C.F.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

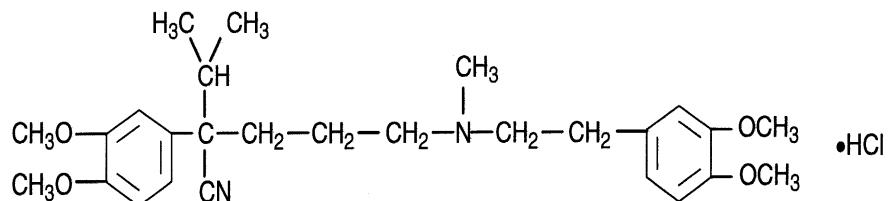
Nom propre : Chlorhydrate de vérapamil

Nom chimique : chlorhydrate de α -isopropyl- α -[(N-méthyl-N-homovératryl)- γ -amino-propyl]-3,4-diméthoxyphénylacetonitrile

Formule moléculaire et masse moléculaire :



491,07g/mol



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.

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparative

Trois études ont été réalisées au moyen de comprimés à libération prolongée : une chez des sujets à jeun, une chez des sujets nourris et une autre chez des sujets à l'état d'équilibre. Dans les études menées auprès de sujets à jeun et nourris, la vitesse et le degré d'absorption du vérapamil ont été déterminés et comparés après l'administration d'une dose orale unique d'Apo-Verap SR à 240 mg et d'Isoptin® SR à 240 mg. Dans l'étude menée auprès de sujets à l'état d'équilibre, des doses de 240 mg d'Apo-Verap SR ou d'Isoptin® SR ont été administrées toutes les 24 heures pendant six jours. Les résultats de ces études sont résumés ci-dessous.

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative
Vérapamil à libération prolongée (dose : 1 x 240 mg) – Données d’observation – Sujets à jeun
D’après la concentration de vérapamil

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	Apo-Verap SR	Isoptin® SR†		
ASC _T (ng•h/mL)	1 221 1 314 (40)	1 236 1 310 (36)	98,8	82,7-118,1
ASC _I (ng•h/mL)	1 263 1 355 (40)	1 284 1 355 (35)	98,4	83,1-116,5
C _{MAX} (ng/mL)	117 133 (55)	124 140 (44)	93,9	73,4-120,2
T _{MAX} * (h)	6,71 (58)	5,36 (48)	–	–
T _½ * (h)	8,21 (18)	9,34 (22)	–	–

* Moyennes arithmétiques (CV en %).
** D’après l’estimation des moindres carrés.
† Isoptin® SR est fabriqué par Knoll Pharma Inc., Canada.

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative
Vérapamil SR (dose : 1 x 240 mg) – Données d’observation – Sujets nourris
D’après la concentration de vérapamil

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	Apo-Verap SR	Isoptin® SR†		
ASC _T (ng•h/mL)	1 113 1 194 (37)	1 088 1 189 (43)	102,3	87,8-119,2
ASC _I (ng•h/mL)	1 160 1 245 (37)	1 135 1 248 (44)	101,1	86,1-118,7
C _{MAX} (ng/mL)	79,8 90,7 (53)	75,1 84,7 (57)	106,2	76,9-146,8
T _{MAX} * (h)	12,4 (57)	12,8 (53)	–	–
T _½ * (h)	7,92 (30)	7,89 (32)	–	–

* Moyennes arithmétiques (CV en %).
** D’après l’estimation des moindres carrés.
† Isoptin® SR est fabriqué par Knoll Pharma Inc., Canada.

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative Vérapamil à libération prolongée (dose : 1 x 240 mg toutes les 24 heures pendant six jours) – Données d'observation – Sujets à l'état d'équilibre D'après la concentration de vérapamil				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	Apo-Verap SR	Isoptin® SR†		
ASC9 (ng•h/mL)	2 165 2 325 (38)	2 179 2 389 (43)	99,3	91,5-107,9
C _{MAX} (ng/mL)	202 218 (39)	215 243 (48)	93,8	82,6-106,6
C _{MIN} (ng/mL)	37,1 42,1 (49)	33,1 37,8 (52)	112,1	102,3-122,9
T _{MAX} * (h)	4,50 (22)	5,48 (26)	–	–
Fluctuation* (%)	190 (41)	204 (29)	–	–

* Moyennes arithmétiques (CV en %).
 ** D'après l'estimation des moindres carrés.
 † Isoptin® SR est fabriqué par Knoll Pharma Inc., Canada.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Pharmacodynamie

Le chlorhydrate de vérapamil a d'abord été utilisé chez des animaux de laboratoire comme relaxant du muscle lisse, doué de propriétés vasodilatatriques. 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 suppresseur 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 inotope 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 bêta-bloquant, 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'énanthiomère S a présenté une activité de 15 à 50 fois plus prononcée que celle de l'énanthiomère 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'énanthiomère S a aussi démontré un effet réducteur de la résistance périphérique deux fois plus marqué.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 7. Dose létale médiane (DL50) (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^e 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.

Mutagénicité et carcinogénicité

Mutagénicité

Le vérapamil n'a pas de pouvoir mutagène comme en témoignent de nombreux tests : test in vitro de mutagénicité 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).

Carcinogénicité

Dans une étude d'une durée de 24 mois sur le pouvoir cancérogène 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.

Reproduction et tératologie

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 (mélangé 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.