

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr COVERA-HS\***

(chlorhydrate de vérapamil)

Comprimés à libération prolongée et à délai d'action contrôlé

Comprimés à 180 et à 240 mg

**Antihypertenseur et antiangineux**

Pfizer Canada Inc.  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

N° de contrôle :106194

Date de révision :  
8 septembre 2006

\* M.C. de G.D. Searle LLC  
Pfizer Canada Inc., licencié  
© Pfizer Canada Inc. 2006

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION .....	16
SURDOSAGE .....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	19
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	22
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	22
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>24</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	24
ESSAIS CLINIQUES.....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	29
TOXICOLOGIE.....	30
BIBLIOGRAPHIE .....	34
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>37</b>

## COVERA-HS

(chlorhydrate de vérapamil)

Comprimés à libération prolongée et à délai d'action contrôlé

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Comprimés à 180 et à 240 mg à libération prolongée et à délai d'action contrôlé	<i>Voir la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

COVERA-HS (chlorhydrate de vérapamil) est indiqué dans :

- le traitement de l'hypertension essentielle d'intensité légère à modérée.  
Le vérapamil doit normalement être utilisé par les patients chez qui les diurétiques ou les bêtabloquants entraînent une réponse inacceptable ou des effets indésirables.

COVERA-HS peut toutefois être mis à l'essai comme traitement de première intention chez les patients pour qui les diurétiques et/ou les bêtabloquants sont contre-indiqués ou chez ceux qui ont une affection pour laquelle la prise de ces médicaments entraîne fréquemment des effets indésirables graves.

Le vérapamil ne doit pas être utilisé en concomitance avec un bêtabloquant dans le traitement de l'hypertension (*voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

- le traitement de l'angine de poitrine chronique stable (angine d'effort).

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et la posologie du vérapamil chez les enfants n'ont pas encore été établies.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Il faut être prudent quand on administre du vérapamil à des patients âgés (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*).

## CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients non médicinaux (*voir la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients*)
- Infarctus du myocarde compliqué (insuffisance ventriculaire se manifestant par une congestion pulmonaire)
- Insuffisance cardiaque grave et/ou dysfonctionnement systolique grave du ventricule gauche (c'est-à-dire une fraction d'éjection inférieure à 40 %), à moins que ce problème ne soit secondaire à une tachycardie supraventriculaire qui peut se traiter par l'administration orale de vérapamil
- Choc cardiogénique
- Hypotension (tension artérielle systolique > 90 mmHg)
- Bloc AV du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré (sauf chez les patients porteurs d'un stimulateur ventriculaire artificiel en fonction) (*voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Troubles de la conduction***)
- Maladie du sinus (sauf chez les patients porteurs d'un stimulateur ventriculaire artificiel en fonction)
- Bradycardie importante
- Flutter ou fibrillation auriculaire avec voie accessoire (p. ex., syndromes de Wolff-Parkinson-White et de Lown-Ganong-Levine) (*voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Voie accessoire***)

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Chez les patients hypertendus prenant également des antiangineux ou des antiarythmiques, il faut tenir compte des effets hypotenseurs supplémentaires de COVERA-HS (chlorhydrate de vérapamil).

### Carcinogénèse et mutagénèse

Des épreuves d'évaluation du pouvoir carcinogène ont été effectuées chez le rat. Pour plus de détails, consulter les rubriques **TOXICOLOGIE, Pouvoir mutagène** et **Pouvoir carcinogène**, dans la **Partie II**.

## **Systeme cardiovasculaire**

### **Insuffisance cardiaque**

Le vérapamil exerce un effet inotrope négatif que compense chez la plupart des patients sa capacité d'abaisser la postcharge (réduction de la résistance vasculaire systémique) sans affecter le rendement ventriculaire. Le vérapamil ne doit pas être administré aux patients ayant des symptômes modérés ou graves d'insuffisance cardiaque, ni aux personnes atteintes d'un dysfonctionnement ventriculaire, quelle qu'en soit l'intensité, qui reçoivent un bêtabloquant (*voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Avant d'amorcer un traitement par le vérapamil chez des patients atteints d'un dysfonctionnement ventriculaire plus léger, on doit d'abord maîtriser leur affection en leur administrant un dérivé digitalique et/ou un diurétique à la dose optimale (*voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

### **Hypotension**

On a fait état de symptômes d'hypotension tels que léthargie, étourdissements et faiblesse avec perte de conscience à la suite de l'administration par voie orale de doses uniques de vérapamil, ainsi qu'après quelques mois de traitement. Chez certains patients, une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire.

### **Troubles de la conduction**

L'effet du vérapamil sur la conduction AV et sur le nœud sinusal peut entraîner un bloc AV du 1<sup>er</sup> degré asymptomatique et une bradycardie transitoire qui s'accompagnent parfois d'un rythme jonctionnel de remplacement et, dans les cas extrêmes, d'asystole. La prolongation de l'intervalle PR est en corrélation avec la concentration plasmatique du vérapamil, particulièrement au début du traitement durant la phase de réglage posologique. Par ailleurs, en de rares occasions, des blocs AV de degré plus élevé ont été observés. Un bloc marqué du 1<sup>er</sup> degré ou la progression vers un bloc AV du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré exige une réduction de la dose et dans de rares cas, il faut cesser d'administrer du chlorhydrate de vérapamil et instaurer un traitement approprié.

### **Bradycardie**

Certains patients peuvent subir des épisodes de bradycardie sinusale, tout particulièrement les patients souffrant de la maladie du sinus (trouble du nœud sinusal), affection plus fréquemment observée chez les personnes âgées (*voir les rubriques CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées*). Au cours d'études comparatives, l'incidence totale des cas de bradycardie (moins de 50 contractions par minute) s'est établie à 1,4 %. Chez les patients exempts de la maladie du sinus, l'asystole est généralement de courte durée (au plus quelques secondes), avec le rétablissement spontané du rythme jonctionnel AV ou du rythme sinusal normal. Si le rétablissement n'a pas lieu rapidement, il faut amorcer immédiatement le traitement approprié (*voir la rubrique SURDOSAGE*).

### **Usage concomitant avec les bêtabloquants**

En général, il ne faut pas administrer de vérapamil par voie orale aux patients recevant des bêtabloquants, car les effets dépresseurs de chacun des médicaments sur la contractilité du myocarde, la fréquence cardiaque et la conduction AV pourraient s'additionner (*voir la rubrique*

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance cardiaque).** Dans le cas d'un traitement d'association, on doit surveiller étroitement les signes vitaux et l'état du patient, tout en évaluant périodiquement la nécessité de poursuivre un tel traitement.

Le vérapamil n'offre aucune protection contre les dangers d'une interruption brusque du traitement par un bêtabloquant. Quand un tel traitement doit prendre fin, la réduction de la dose du bêtabloquant doit être graduelle. On peut ensuite commencer le traitement par le vérapamil à la dose habituelle.

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

Le vérapamil peut entraîner une accélération significative de la réponse ventriculaire pendant un épisode de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire observé dans les cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) ou de Lown-Ganong-Levine après son administration par voie i.v. Bien qu'on ne connaisse pas le risque d'une telle réaction après l'administration de vérapamil par voie orale, on considère que les patients qui reçoivent du vérapamil par voie orale pourraient être exposés à ce risque et que ce médicament est donc contre-indiqué en pareils cas (*voir la rubrique CONTRE-INDICATIONS*).

#### **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 vérapamil à des doses allant jusqu'à 720 mg/jour. Trois patients sont morts d'un œdème pulmonaire; tous présentaient une grave obstruction à l'éjection ventriculaire gauche et des antécédents de dysfonctionnement ventriculaire gauche. Huit autres patients avaient un œdème pulmonaire et/ou une hypotension grave, une pression capillaire pulmonaire anormalement élevée (supérieure à 20 mmHg) et, la plupart, une obstruction à l'éjection ventriculaire gauche marquée. L'administration concomitante de quinidine (*voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*) a précédé la survenue d'une grave hypotension chez 3 des 8 patients (dont 2 ont fait un œdème pulmonaire). Une bradycardie sinusale s'est manifestée chez 11 % des patients, un bloc AV du 2<sup>e</sup> degré chez 4 % d'entre eux et un arrêt sinusal, chez 2 % de ces patients. On doit cependant souligner que ce groupe de patients souffrait d'une grave maladie caractérisée par un taux de mortalité élevé. La plupart des effets indésirables ont disparu quand on a diminué la dose; il n'a fallu interrompre le traitement par le vérapamil que dans de très rares cas.

#### **Appareil digestif**

##### **Cas de sténose du tube digestif ou de troubles du transit**

Étant donné que le système de libération de COVERA-HS comprend une matière non dégradable qui doit être excrétée, on doit généralement éviter d'administrer ce médicament aux patients qui ont une sténose digestive (pathogénique ou iatrogène) ou d'importants troubles du transit intestinal. On a rarement rapporté, chez des patients présentant une sténose du tube digestif, des symptômes d'occlusion associés à l'ingestion de comprimés COVERA-HS.

## **Appareil circulatoire**

Le chlorhydrate de vérapamil a été associé à une inhibition plaquettaire pouvant accroître le temps de saignement (*voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques*).

## **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

### **Insuffisance hépatique**

Étant donné que le vérapamil est fortement métabolisé par le foie, on doit l'administrer avec prudence en cas d'insuffisance hépatique, car tout dysfonctionnement hépatique a pour effet de quadrupler la demi-vie d'élimination du vérapamil, qui passe de 3,7 heures à 14,2 heures. Par conséquent, on doit diminuer la dose et exercer une surveillance attentive dans le but de détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe d'un effet médicamenteux exagéré (*voir les rubriques POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique*).

## **Fonction neurologique**

### **Emploi en cas de ralentissement de la transmission neuromusculaire**

Il a été fait mention que le vérapamil occasionne, chez les patients souffrant de dystrophie musculaire de Duchenne, un ralentissement de la transmission neuromusculaire et qu'il prolonge par ailleurs la durée du rétablissement à la suite de l'effet curarisant du vécuronium. Il peut donc être nécessaire de diminuer la dose de vérapamil quand on l'administre à des patients présentant un ralentissement de la transmission neuromusculaire.

## **Fonction rénale**

### **Insuffisance rénale**

Près de 70 % de la dose de vérapamil sont excrétés sous forme de métabolites dans l'urine. Lors d'une étude menée chez des volontaires sains, la clairance totale après l'administration i.v. de vérapamil s'est établie à 12,08 mL/min/kg, alors qu'en présence d'une atteinte rénale avancée, elle n'était plus que de 5,33 mL/min/kg. Cette observation pharmacocinétique porte à croire que la clairance rénale du vérapamil diminue en cas d'insuffisance rénale. Dans le cadre de 2 études portant sur l'administration orale de vérapamil, aucune différence pharmacocinétique n'a été notée. Par conséquent, tant que d'autres résultats ne seront pas disponibles, il vaut mieux administrer le vérapamil avec prudence aux patients en insuffisance rénale. Ces patients doivent être suivis de près dans le but de détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe de surdosage (*voir la rubrique SURDOSAGE*).

## **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Des études sur le pouvoir tératogène du médicament et de ses effets sur la reproduction ont été réalisées chez le lapin et le rat. Ces animaux ont reçu respectivement par voie orale des doses allant jusqu'à 1,5 fois (15 mg/kg/jour) et jusqu'à 6 fois (60 mg/kg/jour) la dose quotidienne chez l'être humain; aucun signe tératogène ni altération de la fécondité n'a été révélé.

Chez le rat, toutefois, ce multiple de la dose administrée aux humains a entraîné des effets embryocides ainsi qu'un retard de croissance et de développement fœtal, imputables sans doute à des effets indésirables chez la mère tels que la réduction du gain pondéral. Il a également été démontré que l'administration de cette dose par voie orale provoquait de l'hypotension chez le rat.

Cependant, aucune étude n'a été menée auprès de femmes enceintes. Il a été établi toutefois que le vérapamil traverse la barrière placentaire; on a aussi décelé sa présence dans le sang de la veine ombilicale à l'accouchement. COVERA-HS n'est donc pas recommandé chez la femme enceinte à moins que les bienfaits escomptés justifient les risques auxquels la mère et le fœtus sont exposés.

**Travail et accouchement :** On ignore toujours si l'administration de vérapamil durant le travail ou l'accouchement cause des effets indésirables immédiats ou tardifs chez le fœtus, si elle prolonge la durée du travail ou encore, si elle augmente le besoin de recourir aux forceps ou à tout autre type d'intervention obstétricale.

**Femmes qui allaitent :** Le vérapamil est excrété dans le lait maternel. À cause du risque d'effets indésirables que peut causer le médicament à des enfants allaités, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant un traitement par le vérapamil.

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et la posologie du vérapamil chez les enfants n'ont pas encore été établies.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Il faut être prudent quand on administre du vérapamil à des patients âgés, tout particulièrement à ceux qui sont sujets à l'hypotension et à ceux qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale (*voir les rubriques POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique*). De graves manifestations indésirables associées à un bloc cardiaque se sont produites chez des personnes âgées.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

#### **Hausse des enzymes hépatiques**

On a rapporté une élévation du taux de transaminases avec ou sans augmentation concomitante des taux de phosphatases alcalines et de bilirubine. Ces hausses ont parfois été transitoires; elles peuvent disparaître même avec la poursuite du traitement par le vérapamil. Plusieurs cas d'atteinte hépatocellulaire liée au vérapamil ont été vérifiés en administrant de nouveau le médicament. On a rapporté des signes de lésions hépatocytaires (malaise, fièvre ou douleur à l'hypocondre droit, ainsi qu'une augmentation des taux d'ASAT, d'ALAT et de phosphatases alcalines. Il est donc prudent d'évaluer périodiquement la fonction hépatique chez les patients recevant du vérapamil.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Vue d'ensemble des effets indésirables du médicament**

Le traitement par le vérapamil est généralement bien toléré quand il est amorcé à faibles doses avec réglage à la hausse jusqu'à la dose quotidienne recommandée. Par contre, administré à fortes doses ou en cas d'antécédent d'atteinte myocardique, certains effets cardiovasculaires du vérapamil peuvent parfois dépasser l'effet thérapeutique recherché, en causant par exemple des bradyarythmies, telles qu'une bradycardie sinusale, un arrêt sinusal avec asystole, un bloc AV du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré, des bradyarythmies avec fibrillation auriculaire, de l'hypotension et l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque.

On a étudié l'administration des comprimés de chlorhydrate de vérapamil à libération immédiate chez 4826 patients au cours d'études comparatives et non comparatives. Les effets indésirables les plus fréquents ont été la constipation, les étourdissements et les nausées. Les manifestations indésirables les plus graves rapportées chez les patients sous vérapamil ont été l'insuffisance cardiaque (1,8 %), le bloc AV du 2<sup>e</sup> et du 3<sup>e</sup> degrés (0,8 %), l'hypotension (2,5 %) et une réponse ventriculaire rapide (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

### **Effets indésirables du médicament observés 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 d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Voici les effets indésirables rapportés dans le cadre des essais cliniques comparatifs ou non menés sur le vérapamil à libération immédiate.

<b>Système cardiovasculaire</b>	%
Hypotension	2,5
Œdème	2,1
ICC/Œdème pulmonaire	1,9
Bradycardie (FC < 50/min)	1,4
Bloc AV	
total (1 <sup>er</sup> , 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> degrés)	1,2
2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> degrés	0,8
<b>Système nerveux central</b>	
Étourdissements	3,2
Céphalées	2,2
Fatigue	1,7
<b>Appareil digestif</b>	
Constipation	7,3
Nausées	2,7
<b>Autre</b>	
Éruption cutanée	1,2

Les réactions suivantes à COVERA-HS (chlorhydrate de vérapamil) ont été rapportées lors d'essais cliniques sur l'hypertension et sur l'angine à une fréquence de plus de 2,0 % ou encore, à une fréquence moins élevée, mais elles sont apparemment attribuables au médicament :

	Toutes les doses n = 572 %	Placebo n = 261 %
<b>Système cardiovasculaire</b>		
Œdème	3	3,1
Bloc AV (1 <sup>er</sup> degré)	1,7	0
Bradycardie	1,4	0,4
Bouffées vasomotrices	0,8	0,3
Hypotension	0,7	0
Hypotension orthostatique	0,4	0,3
<b>Système nerveux central</b>		
Céphalées	6,6	7,3
Étourdissements	4,7	2,7
Fatigue	4,5	3,8
Paresthésies	1	0
<b>Appareil digestif</b>		
Constipation	11,7*	2,7
Nausées	2,1	1,9
<b>Autre</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	5,4	4,6
Hausse du taux des enzymes hépatiques	1,4	0,8
*À la dose de 240 mg, 1 fois par jour, on a observé une fréquence de 7,2 %.		

L'essai CONVINC (Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular end points) était une étude multicentrique, avec agents de comparaison actifs, menée à double insu, après répartition aléatoire de 16 602 sujets. On a observé 364 manifestations liées à une maladie cardiovasculaire primaire dans le groupe traité par le chlorhydrate de vérapamil à libération prolongée et à délai d'action contrôlé (*controlled-onset extended release* ou COER), tandis qu'on en a observé 365 dans le groupe traité par l'aténolol ou l'hydrochlorothiazide (rapport des risques instantanés [RRI] : 1,02; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,88-1,18;  $p = 0,77$ ). Cent dix-huit patients (1,4 %) du groupe chlorhydrate de vérapamil et 79 patients (1,0 %) du groupe aténolol ou hydrochlorothiazide ( $p = 0,003$ ) sont morts ou ont été hospitalisés par suite d'une hémorragie non liée à un AVC. Dans la vaste majorité des cas, on avait diagnostiqué une hémorragie gastro-intestinale. On n'a observé aucune différence entre les groupes quant au taux de mortalité attribuable à une hémorragie (6 [0,1%] vs 6 [0,1%];  $p = 0,97$ ).

Dans le groupe traité par le chlorhydrate de vérapamil à libération prolongée et à délai d'action contrôlé, la fréquence des infarctus aigus du myocarde était inférieure d'environ 18 % à celle observée dans le groupe traité par l'aténolol ou l'hydrochlorothiazide ( $p = 0,09$ ). Cependant, le risque d'AVC était de 15 % plus élevé dans le groupe vérapamil ( $p = 0,26$ ). Bien que ces résultats puissent être dus au hasard, ils concordent avec la propriété du chlorhydrate de vérapamil à libération prolongée et à délai d'action contrôlé d'inhiber l'agrégation plaquettaire.

Voir les explications sur l'insuffisance cardiaque, l'hypotension, la hausse des enzymes hépatiques, le bloc AV et la réponse ventriculaire rapide à la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Des cas d'iléus paralytique non obstructif réversible (à l'arrêt du traitement par le vérapamil) n'ont été que rarement associés à l'emploi du vérapamil.

Des cas isolés d'œdème angioneurotique ont été rapportés. L'œdème angioneurotique peut être accompagné de difficultés respiratoires.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Les manifestations suivantes ont été rapportées chez 2 % ou moins des patients recevant du vérapamil administré par voie orale. Elles se sont produites dans des situations (essais sans insu, pharmacovigilance) où le rapport de causalité est incertain; elles sont énumérées ci-dessous afin d'alerter le médecin de la possibilité d'un tel rapport.

**Système cardiovasculaire :** angine de poitrine, bloc auriculoventriculaire (AV) du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré, dissociation auriculoventriculaire, œdème pulmonaire, douleurs thoraciques, claudication, infarctus du myocarde, palpitations, syncope et insuffisance cardiaque congestive.

**Appareil digestif :** diarrhée, sécheresse buccale, douleurs gastro-intestinales, hyperplasie gingivale, vomissements et hépatite.

**Système sanguin :** purpura, pétéchies, ecchymose ou contusion.

**Système nerveux central :** accident vasculaire cérébral, confusion, troubles de l'équilibre, insomnie, crampes musculaires, paresthésies, symptômes psychotiques, tremblements et somnolence.

**Peau et annexes cutanées :** arthralgie et éruption, exanthème, chute des poils ou des cheveux, transpiration, prurit, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, vasculite, hyperkératose et éruption maculaire.

**Organes des sens :** trouble de la vision.

**Appareil génito-urinaire :** gynécomastie, galactorrhée/hyperprolactinémie, augmentation du nombre de mictions, microrragies et impuissance.

**Autres :** aggravation d'une allergie, dyspnée et myalgie.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Vue d'ensemble

Comme avec tous les médicaments, il faut être prudent lorsqu'on traite des patients au moyen de plusieurs agents.

Selon des analyses in vitro, le vérapamil est métabolisé par les enzymes CYP3A4, CYP1A2 et CYP2C du cytochrome P450. C'est aussi un inhibiteur du cytochrome P450. L'administration concomitante de vérapamil et d'autres agents qui suivent la même voie de biotransformation peut entraîner une altération de la biodisponibilité. Lorsqu'on entreprend ou qu'on met fin à l'administration concomitante de vérapamil et de médicaments qui subissent une biotransformation semblable, particulièrement ceux dont l'indice thérapeutique est étroit, surtout chez des patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, il arrive qu'on doive modifier la posologie de ces médicaments pour maintenir des concentrations sanguines optimales sur le plan thérapeutique.

Parmi les médicaments qui se sont révélés des inhibiteurs du cytochrome P450, on trouve les antifongiques azolés, la cimétidine, la cyclosporine, l'érythromycine, la quinidine et la warfarine.

Parmi les médicaments qui se sont révélés des inducteurs du cytochrome P450, on trouve le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine.

Parmi les médicaments biotransformés par la voie du cytochrome P450, on trouve les benzodiazépines, le flécaïnide, l'imipramine, la propafénone et la théophylline.

Selon des rapports en phase de postcommercialisation, on a observé des interactions notables avec l'itraconazole, la clarithromycine et l'érythromycine.

On a rapporté également des interactions d'importance clinique avec des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. l'érythromycine et le ritonavir) ayant causé une hausse de la concentration plasmatique.

### Interactions médicament-médicament

#### Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Classe ou dénomination	Effet	Commentaires
Alcool	Le vérapamil peut augmenter la concentration sanguine de l'alcool et en prolonger les effets	--
Agents antinéoplasiques	Le vérapamil inhibant le transport des agents antinéoplasiques par les p-glycoprotéines hors des cellules tumorales; il s'ensuit une diminution de leur clairance métabolique.	Il faut envisager de régler la posologie des agents antinéoplasiques chez les patients qui reçoivent simultanément du vérapamil.

<b>Anesthésiques par inhalation</b>	Des études chez les animaux ont révélé que les anesthésiques par inhalation inhibent la fonction cardiovasculaire en diminuant l'entrée des ions calcium dans les cellules.	Quand on utilise en association un anesthésique par inhalation et un bloqueur des canaux calciques comme le vérapamil, il faut bien régler les doses de chaque médicament, afin d'éviter un effet dépresseur excessif sur le système cardiovasculaire.
<b>Antihypertenseurs</b>  - bêtabloquants  - alphabloquants  - bloqueurs des canaux calciques  - diurétiques	Si on administre du vérapamil en même temps qu'un autre antihypertenseur par voie orale comme un vasodilatateur, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un diurétique, il peut y avoir addition des effets hypotensifs.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients qui reçoivent ces associations médicamenteuses doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée.</li> <li>• On ne doit pas associer le vérapamil à des bêtabloquants pour traiter l'hypertension.</li> <li>• L'usage concomitant de vérapamil peut produire des effets nocifs additifs sur la fréquence cardiaque, la conduction AV et/ou la contractilité cardiaque (<i>voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>).</li> <li>• Au cours d'une étude, on a observé une réduction excessive de la tension artérielle chez certains patients après l'administration concomitante de vérapamil et de prazosine.</li> <li>• Étant donné que les bloqueurs des canaux calciques subissent une biotransformation par le cytochrome P450, l'administration concomitante de vérapamil et d'autres agents qui suivent la même voie de biotransformation peut entraîner une altération de la biodisponibilité.</li> <li>• Aucun effet indésirable d'ordre cardiovasculaire n'a été attribué à une interaction entre ces agents et le vérapamil.</li> </ul>
<b>Agents antiarythmiques</b> - disopyramide	On n'a pas évalué cette interaction.	Tant qu'on ne disposera pas de données sur d'éventuelles interactions entre le vérapamil et le disopyramide, 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 vérapamil.

- flécaïnide	Une étude réalisée chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante de flécaïnide et de vérapamil peut avoir des effets additifs sur la contractilité du myocarde, la conduction AV et la repolarisation.	Le traitement simultané par le flécaïnide et le vérapamil peut se solder par des effets inotropes négatifs cumulatifs et un allongement du temps de conduction auriculoventriculaire.
- quinidine	Chez un petit nombre de patients souffrant d'une cardiomyopathie hypertrophique, l'utilisation concomitante de vérapamil et de la quinidine a provoqué une hypotension significative. Les effets électrophysiologiques de la quinidine et du vérapamil sur la conduction AV ont été étudiés chez 8 patients. Le vérapamil s'opposait de façon importante aux effets de la quinidine sur la conduction AV. On a même rapporté une augmentation des concentrations de la quinidine au cours d'un traitement par le vérapamil.	Tant que d'autres données ne seront pas disponibles, le traitement par l'association du vérapamil et de la quinidine doit probablement être évité chez les patients souffrant d'une cardiomyopathie hypertrophique. Il faut surveiller tous les patients, afin de déceler tout effet toxique de la quinidine.
<b>Antiplaquettaires</b>	Le vérapamil a été associé a des effets antiplaquettaires pouvant augmenter l'effet des agents antiplaquettaires.	
<b>Aspirine</b>	On a fait état de quelques cas où l'administration de vérapamil conjointement avec l'aspirine avait donné lieu à une augmentation du temps de saignement.	--
<b>Carbamazépine</b>	L'administration concomitante de vérapamil et de carbamazépine peut entraîner une hausse de la concentration plasmatique de la carbamazépine et potentialiser l'effet neurotoxique de cette dernière.	Diplopie, céphalées, ataxie ou étourdissements figurent parmi les symptômes.
<b>Cimétidine</b>	Deux essais cliniques ont montré l'absence d'interactions significatives entre la cimétidine et le vérapamil. Une troisième étude a montré que la cimétidine diminuait la clairance du vérapamil et en augmentait la demi-vie.	--
<b>Curarisants</b>	Les données cliniques et les résultats d'études menées chez les animaux révèlent que le vérapamil peut potentialiser l'action des curarisants (curarimimétiques et acétylcholinomimétiques).	Il peut être nécessaire de diminuer la dose du vérapamil et/ou du curarisant, quand ces médicaments sont utilisés en concomitance.
<b>Cyclosporine</b>	Un traitement par le vérapamil peut augmenter la concentration plasmatique de la cyclosporine.	--
<b>Dérivés nitrés</b>	Aucun effet indésirable d'ordre cardiovasculaire n'a été attribué à une interaction entre ces agents et le vérapamil.	--

<b>Digoxine</b>	Un traitement par le vérapamil entraîne une augmentation de la concentration sérique de la digoxine de l'ordre de 50 à 75 % au cours de la 1 <sup>re</sup> semaine de traitement, ce qui peut provoquer une intoxication digitalique. Chez les cirrhotiques, l'effet du vérapamil sur la cinétique de la digoxine est plus marqué. Le vérapamil peut diminuer la clairance totale et la clairance rénale de la digoxine de 27 % et de 29 %, respectivement.	Les doses d'entretien et de digitalisation doivent être diminuées si on administre également du vérapamil; l'état du patient doit être réévalué afin d'éviter une digitalisation excessive ou insuffisante. Chaque fois qu'on craint une digitalisation excessive, on doit diminuer la dose quotidienne de digitaline ou en interrompre temporairement la prise. Si on met fin au traitement par le vérapamil, on doit réévaluer l'état du patient afin d'éviter une digitalisation insuffisante.
<b>Lithium</b>	On a observé une sensibilité accrue aux effets du lithium (neurotoxicité) lorsqu'on administre du vérapamil en même temps que du lithium. Cette sensibilisation peut soit ne produire aucune variation des concentrations sériques de lithium, soit les augmenter. L'adjonction du vérapamil a aussi abaissé les concentrations sériques de lithium chez les patients soumis à un traitement oral prolongé par le lithium.	Les patients recevant ces deux médicaments doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.
<b>Phénobarbital</b>	Un traitement par le phénobarbital peut augmenter la clairance du vérapamil, en abaissant ainsi la concentration plasmatique.	--
<b>Rifampicine</b>	Le traitement par la rifampicine peut diminuer de façon notable la biodisponibilité du vérapamil administré par voie orale; il peut également en faire baisser la concentration plasmatique.	--
<b>Sulfinpyrazone</b>	Il peut y avoir augmentation de la clairance du vérapamil et diminution de sa biodisponibilité.	--
<b>Théophylline</b>	Le vérapamil peut inhiber la clairance de la théophylline et en accroître les concentrations plasmatiques.	--

### **Interactions médicament-aliment**

L'ingestion d'un repas riche en matières grasses juste avant de prendre le médicament en soirée n'a pas eu d'effet notable sur la pharmacocinétique de COVERA-HS (chlorhydrate de vérapamil).

Boire du jus de pamplemousse risque de faire augmenter la concentration du vérapamil.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

La posologie de COVERA-HS doit être réglée au moyen d'une augmentation graduelle, en fonction des besoins du patient. Les comprimés COVERA-HS doivent être avalés entiers et non croqués, fractionnés ou broyés. L'ingrédient actif, le vérapamil, est libéré progressivement à travers une enveloppe blanche qui ne se dissout pas dans le tube digestif et qui est éliminée dans les selles.

### **Posologie recommandée et réglage posologique**

#### **Composantes et rendement du système de libération**

COVERA-HS (chlorhydrate de vérapamil), est une présentation conçue pour que la libération du vérapamil ne commence que de 4 à 5 heures environ suivant l'ingestion, grâce à un enrobage de retardement, après quoi le médicament est libéré à débit constant durant 12 heures. Le comprimé est composé d'une membrane semi-perméable entourant un noyau de médicament sensible à la pression osmotique. Le noyau même est divisé en deux couches : une couche « active » renfermant le médicament et une couche de « compression-expulsion » renfermant des substances inertes, mais sensibles à la pression osmotique.

Après l'ingestion, la libération du vérapamil est retardée en raison de la présence d'un enrobage qui sépare le noyau actif du médicament de la membrane externe semi-perméable. L'eau présente dans le tube digestif pénètre dans le comprimé, puis dissout et dégage l'enrobage de retardement. À mesure que l'hydratation du comprimé se poursuit, la couche osmotique se dilate et comprime la couche de médicament pour l'expulser à un taux constant à travers des orifices perforés avec précision au laser jusque dans la membrane externe. Cette libération contrôlée du médicament dans la lumière digestive est indépendante de la posture, du pH, de la motilité gastro-intestinale et de la présence ou de l'absence de nourriture.

Les composantes biologiquement inertes de ce système de libération demeurent intactes pendant le transit gastro-intestinal et sont éliminées dans les selles sous forme d'enveloppe insoluble (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif, Cas de sténose du tube digestif ou de troubles du transit*).

### **Posologie**

#### **Hypertension**

Entreprendre le traitement à la dose de 180 mg de COVERA-HS.

Si on n'obtient pas de réponse satisfaisante avec 180 mg de COVERA-HS, on peut augmenter la dose graduellement de la façon suivante :

- a) 240 mg chaque soir;
- b) 360 mg chaque soir (2 x 180 mg);
- c) 480 mg chaque soir (2 x 240 mg).

## Angine de poitrine stable chronique

Entreprendre le traitement à la dose de 180 mg de COVERA-HS.

Si on n'obtient pas de réponse satisfaisante avec 180 mg de COVERA-HS, on peut augmenter la dose graduellement de la façon suivante :

- a) 240 mg chaque soir; ou
- b) 360 mg chaque soir (2 x 180 mg).

La majorité des patients répondront au traitement par COVERA-HS à raison d'une dose de 180 à 360 mg, 1 fois par jour. Cependant, certains patients auront besoin d'une dose de 480 mg, 1 fois par jour.

En général, la biodisponibilité de COVERA-HS est plus élevée chez les personnes âgées, ces dernières étant portées à répondre au médicament à des doses moins élevées que les personnes de moins de 65 ans. La posologie doit être réglée prudemment au moyen d'une augmentation graduelle en fonction des besoins du patient (*voir les rubriques **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées***).

## En cas d'insuffisance hépatique ou rénale

Chez les patients en insuffisance hépatique ou rénale, on doit administrer le chlorhydrate de vérapamil avec prudence. La posologie doit être réglée prudemment et graduellement en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse au médicament. On doit exercer une surveillance attentive afin de détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe de surdosage. Le vérapamil ne doit pas être administré aux personnes atteintes d'une insuffisance hépatique grave (*voir les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique et Insuffisance rénale***).

## Administration

COVERA-HS est une présentation posologique spécialement conçue pour que le vérapamil atteigne sa concentration maximale le matin, grâce à un mode de libération prolongée. Par conséquent, COVERA-HS doit être administré 1 fois par jour, **au coucher**.

Lorsque COVERA-HS est administré **au coucher**, la tension artérielle prise au cabinet du médecin le matin ou tôt l'après-midi représente essentiellement une mesure de l'effet de pointe. L'évaluation habituelle de l'effet minimal dont on aurait besoin pour déterminer si le patient reçoit la dose appropriée de COVERA-HS doit se faire immédiatement avant le coucher.

## **SURDOSAGE**

D'après les cas rapportés de surdosage volontaire du chlorhydrate de vérapamil, les symptômes suivants ont été observés : hypotension variant entre l'épisode transitoire et une atteinte grave;

troubles de la conduction dont l'allongement du temps de conduction AV, dissociation AV, rythme jonctionnel ainsi que fibrillation et asystole ventriculaires.

Le traitement du surdosage consiste à appliquer 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 des bêta-adrénergiques ou l'administration parentérale de solutions de calcium peut accélérer l'entrée des ions calcium par les canaux lents.

Ces interventions pharmacologiques ont été utilisées avec succès dans le traitement du surdosage de vérapamil. Si la réaction se traduit par une hypotension d'importance clinique, il faut recourir à des vasopresseurs. Dans le cas d'un bloc AV, on utilise l'atropine ou une méthode de stimulation cardiaque; dans le cas d'une asystole, on doit appliquer la technique ACLS (*Advanced Cardiac Life Support*) de réanimation cardio-respiratoire, y compris l'emploi de vasopresseurs, comme le chlorhydrate d'isoprotérénol. L'hémodialyse ne débarrasse pas l'organisme du vérapamil.

Dans le cas d'un surdosage d'une quantité importante de COVERA-HS, 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, on peut trouver tout le long du tube digestif des comprimés à effet retard. Il est donc indiqué de procéder à des mesures d'élimination importantes, par exemple, provoquer des vomissements, évacuer le contenu de l'estomac et de l'intestin grêle sous surveillance par endoscopie, effectuer un lavage intestinal et administrer des lavements évacuateurs.

### Traitements suggérés des effets indésirables cardiovasculaires aigus

La posologie et le traitement sont fonction 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 vérapamil ne doivent pas recevoir d'agents inotropes positifs (indiqués ci-dessous par un astérisque).

Effet indésirable	Traitement éprouvé	Traitement justifié théoriquement	Mesures de soutien
Choc, insuffisance cardiaque et 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.*	Liquides par voie i.v.; position de Trendelenburg
Bradycardie, bloc AV et asystole	Chlorhydrate d'isoprotérénol i.v.*; sulfate d'atropine i.v.; stimulation cardiaque		Liquides par voie i.v. (perfusion lente)
Rythme ventriculaire rapide (dû à la conduction antérograde observée dans le flutter ou la fibrillation accompagnant les syndromes WPW ou LGL)	Cardioversion électrique (une décharge élevée peut être requise); procainamide i.v.; chlorhydrate de lidocaïne i.v.		Liquides par voie i.v. (perfusion lente)

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

COVERA-HS (chlorhydrate de vérapamil) est un inhibiteur de l'entrée des ions calcium (bloqueur des canaux calciques ou antagoniste du calcium) qui exerce ses effets médicamenteux par modulation du passage transmembranaire des ions calcium dans les cellules du muscle lisse des artères ainsi que dans les cellules contractiles et cardionectrices du myocarde.

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

Le vérapamil ralentit la vitesse de conduction dans le nœud AV et prolonge la durée des périodes réfractaires effectives. Le vérapamil ne modifie pas le potentiel d'action auriculaire normal ni 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 vérapamil peut raccourcir la période réfractaire efficace des voies accessoires de conduction antérograde. Chez des patients souffrant de flutter ou de fibrillation auriculaire avec une voie accessoire de conduction AV, on a également rapporté, après administration de vérapamil, une accélération du rythme ventriculaire et/ou une fibrillation ventriculaire (*voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Voie accessoire*). Le vérapamil exerce un effet anesthésique local qui équivaut, sur une base équimolaire, à 1,6 fois celui de la procaine.

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

L'administration du vérapamil ne modifie pas les taux sériques des électrolytes, du glucose ni de la créatinine. L'effet hypotensif du vérapamil n'est pas atténué par un apport accru de sodium.

Le vérapamil n'a aucun effet sur les fractions lipoprotéiques du plasma chez les hypertendus normolipidémiques.

### Pharmacodynamie

Au cours d'une étude réalisée chez 5 hommes en santé, on a constaté que l'énantiomère S a un pouvoir de ralentissement de la conduction auriculoventriculaire de 8 à 20 fois supérieur à celui de l'énantiomère R. Dans le cadre d'une autre étude utilisant des lambeaux de septum isolés du ventricule gauche de 5 patients atteints d'une affection de la valvule mitrale, l'énantiomère S s'est révélé 8 fois plus puissant que l'énantiomère R au chapitre de la réduction de la contractilité myocardique.

## Pharmacocinétique

### Résumé des paramètres pharmacocinétiques du vérapamil ayant atteint l'équilibre chez des humains en santé

#### Pharmacocinétique du vérapamil à l'état d'équilibre chez des humains en santé suivant l'administration de COVERA-HS

	Énantiomère	Dose de COVERA-HS	
		180 mg	240 mg
$C_{\max}$ moyenne (ng/mL)	R-vérapamil	90,6	120
	S-vérapamil	21,2	28,7
ASC (0-24 h) (ng•h/mL)	R-vérapamil	1223	1470
	S-vérapamil	266	322

**Absorption** : Après l'administration de vérapamil par voie orale, il se produit une biotransformation stéréosélective rapide lors du premier passage du vérapamil dans la circulation porte. Les concentrations des énantiomères R et S dans la grande circulation dépendent de la voie d'administration ainsi que du taux et du débit de libération du médicament à partir de sa forme posologique.

Le vérapamil, à l'état de mélange racémique, est libéré de COVERA-HS à un taux constant après la dissolution de l'enrobage à retardement (*voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Composantes et rendement du système de libération*). Ce processus a pour effet de retarder la libération du médicament d'environ 4 à 5 heures, après quoi elle se prolonge durant 12 heures. Lorsque COVERA-HS est administré au coucher, la concentration plasmatique maximale ( $C_{\max}$ ) est atteinte le matin, environ 11 heures après l'administration, pour coïncider avec l'augmentation circadienne normale de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. La concentration minimale s'observe environ 4 heures après la prise du médicament au coucher, c'est-à-dire lorsque le patient dort.

Le bienfait clinique de l'atteinte, le matin, de la concentration plasmatique maximale plutôt que minimale de vérapamil, reste à établir.

Chez des volontaires sains, on a déterminé que les caractéristiques pharmacocinétiques atteignaient l'état d'équilibre après 3 ou 4 jours de traitement.

Le fait que les volontaires aient été couchés ou ambulatoires pendant les 8 heures qui ont suivi la dose n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique. L'administration de COVERA-HS le matin a entraîné un taux d'absorption plus lent, mais n'a pas influé sur l'importance de l'absorption.

**Distribution** : Les données qui suivent sur la biodisponibilité du vérapamil ont été obtenues auprès de volontaires sains et non auprès des populations les plus susceptibles de recevoir un traitement par ce médicament.

Au cours d'une étude menée auprès de 5 volontaires sains recevant du vérapamil à libération immédiate, administré par voie orale, la biodisponibilité générale de l'énantiomère R variait de 33 à 65 % et celle de l'énantiomère S, de 13 à 34 % . L'énantiomère S est, sur le plan pharmacologique,

plus actif que l'énantiomère R (*voir les rubriques **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE***).

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

**Biotransformation** : Chez des hommes en santé, le vérapamil administré par voie orale est fortement métabolisé par le cytochrome P450 dans le foie. Les isoenzymes impliquées sont la CYP3A4, la CYP1A2 et celles de la famille CYP2C. On a identifié 13 métabolites dans l'urine. Le norvérapamil peut atteindre une concentration plasmatique à l'équilibre qui s'approche de celle du vérapamil. L'effet du norvérapamil sur le système cardiovasculaire équivaut à environ 20 % de celui du vérapamil.

L'administration de COVERA-HS le matin n'a pas modifié le degré de biotransformation en norvérapamil.

**Excrétion** : Près de 70 % de la dose administrée sont éliminés sous forme de métabolites dans l'urine; au moins 16 % sont excrétés dans les selles en 5 jours. On retrouve dans l'urine sous forme non métabolisée quelque 3 à 4 % du médicament. Le R-vérapamil se fixe à l'albumine plasmatique dans une proportion de 94 %, et le S-vérapamil, dans une proportion de 88 %. Par ailleurs, 92 % du R-vérapamil et 86 % du S-vérapamil se fixent aux alpha<sub>1</sub>-glycoprotéines acides. Le degré de biotransformation du vérapamil lors de son premier passage peut varier selon l'état du foie chez des patients de différentes populations. En présence d'insuffisance hépatique, la biotransformation du vérapamil est plus lente et sa demi-vie d'élimination est prolongée jusqu'à 14 à 16 heures (*voir les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique, et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION***).

L'administration de COVERA-HS le matin en a ralenti l'élimination.

Il existe une corrélation non linéaire entre la dose de vérapamil administrée et la concentration plasmatique de vérapamil. Au cours de la période initiale du réglage de la posologie, on a noté une relation entre la concentration plasmatique de vérapamil total (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 lors d'études portant sur l'administration de doses uniques de vérapamil à libération immédiate. Au cours de ces mêmes études, une fois que la concentration plasmatique à l'équilibre était atteinte, la demi-vie augmentait pour se situer entre 4,5 et 12,0 heures (après moins de 10 doses administrées consécutivement par voie orale toutes les 6 heures). La demi-vie du vérapamil peut également augmenter durant la période de réglage de la posologie. Avec l'âge, la clairance et l'élimination du vérapamil diminuent.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Enfants** : La posologie du vérapamil chez les enfants n'a pas été établie.

**Personnes âgées** : Chez les sujets âgés (de 65 à 80 ans), la C<sub>max</sub> du S-vérapamil a augmenté de 1,7 fois et celle du R-vérapamil, de 1,45 fois, comparativement aux valeurs obtenues chez les sujets

plus jeunes (de 19 à 53 ans), lors de l'étude d'une dose de 180 mg. L'ASC du S-vérápamil a augmenté de 2,0 fois et celle du R-vérápamil, de 1,65 fois.

**Sexe** : Jusqu'à présent, on n'a observé aucune différence entre les sexes sur le plan de la pharmacocinétique de COVERA-HS.

**Poids** : Le poids maigre affecte inversement la pharmacocinétique de COVERA-HS.

**Polymorphisme génétique** : On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

**Insuffisance hépatique** : Étant donné que le vérápamil est fortement métabolisé par le foie, on doit l'administrer avec prudence en cas d'insuffisance hépatique, car tout dysfonctionnement hépatique a pour effet de quadrupler la demi-vie d'élimination du vérápamil, qui passe de 3,7 heures à 14,2 heures. (*voir les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

**Insuffisance rénale** : Près de 70 % de la dose de vérápamil sont excrétés sous forme de métabolites dans l'urine. Lors d'une étude menée chez des volontaires sains, la clairance totale après l'administration i.v. de vérápamil s'est établie à 12,08 mL/min/kg, alors qu'en présence d'une atteinte rénale à un stade avancé, elle n'était plus que de 5,33 mL/min/kg. Cette observation pharmacocinétique porte à croire que la clairance rénale du vérápamil diminue en cas d'insuffisance rénale. Dans le cadre de 2 études portant sur l'administration orale de vérápamil, aucune différence pharmacocinétique n'a été notée. Par conséquent, tant que d'autres résultats ne seront pas disponibles, il vaut mieux administrer le vérápamil avec prudence aux patients en insuffisance rénale. Ces patients doivent être suivis de près dans le but de détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe de surdosage (*voir la rubrique SURDOSAGE*).

## STABILITÉ ET CONSERVATION

Ce produit craint la lumière et l'humidité élevée. Les comprimés COVERA-HS (chlorhydrate de vérápamil) à 180 mg et COVERA-HS à 240 mg, offerts en flacons de polyéthylène haute densité (HDPE), doivent être conservés à une température ambiante contrôlée (de 15 à 25 °C).

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Présentation

Les comprimés COVERA-HS à 240 mg sont de couleur jaune verdâtre, ronds et pelliculés; ils portent l'inscription COVERA-HS 2021 sur une face. Les comprimés COVERA-HS à 240 mg sont offerts en flacons de 100.

Les comprimés COVERA-HS à 180 mg sont de couleur lavande, ronds et pelliculés; ils portent l'inscription COVERA-HS 2011 sur une face. Les comprimés COVERA-HS à 180 mg sont offerts en flacons de 100.

### **Remarque à l'intention des pharmaciens**

Les comprimés ne doivent pas être fractionnés, broyés ni croqués. L'enveloppe externe du comprimé demeure intacte pendant le transit gastro-intestinal; elle est éliminée dans les selles.

**Ingrédient actif :** Chaque comprimé COVERA-HS à 240 mg renferme 240 mg de chlorhydrate de vérapamil. Chaque comprimé COVERA-HS à 180 mg renferme 180 mg de chlorhydrate de vérapamil.

**Excipients :** Chaque comprimé COVERA-HS à 240 mg renferme les excipients suivants : acétate de cellulose, chlorure de sodium, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxytoluène butylé, hypromellose, lactose, laque D et C jaune n° 10, laque FD et C bleue n° 2, oxyde de fer noir, oxyde de polyéthylène, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, polyvidone et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé COVERA-HS à 180 mg renferme les excipients suivants : acétate de cellulose, chlorure de sodium, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxytoluène butylé, hypromellose, lactose, laque D et C rouge n° 30, laque FD et C bleue n° 2, oxyde de fer noir, oxyde de polyéthylène, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, polyvidone et stéarate de magnésium.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

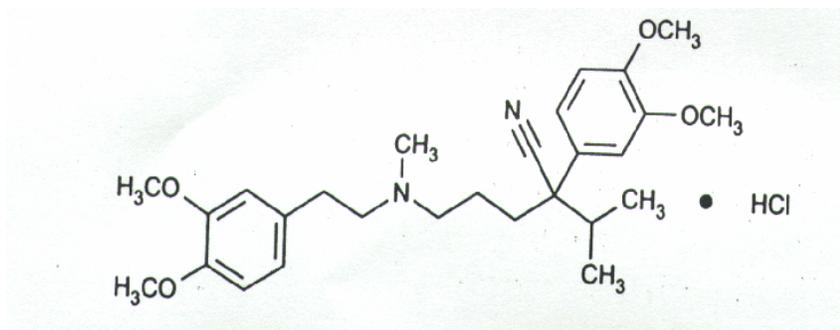
**Dénomination commune :** chlorhydrate de vérapamil

**Dénomination chimique :** monochlorhydrate de  $(\pm)$ - $\alpha$ -(3-{[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]méthylamino}propyl)-3,4-diméthoxy- $\alpha$ -(1-méthyléthyl)benzèneacétonitrile

**Formule moléculaire :**  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$

**Masse moléculaire :** 491,07

#### Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques

Le vérapamil, sous forme de chlorhydrate, est une poudre cristalline presque blanche, au goût amer, presque inodore et 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

### Effets en cas d'hypertension

#### Résumé des données démographiques des essais cliniques sur l'hypertension

	Modalités de l'essai	Posologie et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (écart)	Sexe
1.	Essai multicentrique, comparatif avec placebo, mené en mode parallèle et à double insu, après répartition aléatoire. On a procédé par surveillance ambulatoire de la tension artérielle (SATA) durant 36 heures pour mesurer les variations tensionnelles.	Placebo ou COVERA-HS, à 120 mg, 180 mg, 360 mg ou 540 mg; pris une fois par jour à 22 h. Traitement de 8 semaines (avec réglage à la hausse pour atteindre les 2 doses les plus élevées, maintenues durant 6 et 4 semaines, respectivement).	287 sujets atteints d'hypertension légère ou modérée; 50 à 56 sujets par groupe ont terminé l'étude	53,2 ans (de 26 à 76 ans)	62,0 % de sexe masculin
2.	Essai multicentrique, comparatif avec placebo, mené en mode parallèle et à double insu, après répartition aléatoire.	Placebo ou COVERA-HS à 240 mg; pris une fois par jour à 22 h. Traitement de 4 semaines	95 sujets atteints d'hypertension légère ou modérée; 44 et 45 sujets par groupe ont terminé l'étude	56,7 ans (de 35 à 78 ans)	67,4 % de sexe masculin

## Résultats des essais sur l'hypertension

Paramètres principaux	Tension artérielle diastolique moyenne mesurée en ambulatoire lors de la dernière visite					
	COVERA-HS ou placebo					
Variation de la tension artérielle moyenne (TAD) mesurée avant la prise du médicament (entre 18 et 22 h lors du creux plasmatique) au moyen d'une surveillance ambulatoire de la tension artérielle (SATA). Les variations ont été jugées significatives dans les cas suivants :	Étude n° 1		Étude n° 2			
		<b>mmHg</b>	<b>Variation</b>	<b>mmHg</b>	<b>Variation</b>	
1. La différence de variation par rapport au placebo s'est révélée statistiquement significative à un taux $p < 0,05$ (test bilatéral)  2. Variation dépassant d'au moins 3,5 mmHg la variation obtenue avec le placebo.	placebo	98,3	+ 0,6	placebo	97,4	+ 1,0
	120 mg:	98,0	- 0,6	120 mg:	91,4	- 4,8**
	180 mg:	93,1	- 3,9**			
	360 mg:	91,3	- 7,8**			
	540 mg:	87,2	- 10,6**			

\*\*  $p < 0,001$

Les résultats de ces études démontrent que COVERA-HS (chlorhydrate de vérapamil), à raison de 180 à 540 mg, s'avère constamment et notablement plus efficace qu'un placebo pour abaisser la tension artérielle ambulatoire. Dans cet intervalle posologique, la baisse nette (après soustraction de l'effet du placebo) de la tension artérielle diastolique durant la phase du creux plasmatique (moyenne calculée entre 18 et 22 h), qui s'est révélée proportionnelle à la dose, se situait entre 4,5 et 11,2 mmHg après 4 à 8 semaines de traitement; elle s'est également révélée en corrélation avec les mesures effectuées en position assise à l'aide d'un sphygmomanomètre.

Les études démontrent que COVERA-HS produit des réductions notables et statistiquement significatives de la tension artérielle tout au long de l'intervalle posologique de 24 heures.

On n'a décelé aucune différence significative entre les sous-groupes de sujets en fonction de l'âge (plus ou moins de 65 ans), du sexe, de la race (race blanche ou non) et de la gravité de l'hypertension au départ (TA inférieure ou supérieure à 105 mmHg, mesurée au sphygmomanomètre).

**Effet en cas d'angine chronique stable**

**Résumé des données démographiques des essais cliniques sur l'angine de poitrine**

Numéro	Modalités de l'essai	Posologie et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (écart)	Sexe
1	Essai multicentrique, comparatif avec placebo, mené en mode parallèle et à double insu, après répartition aléatoire.	Placebo ou COVERA-HS à 180 mg, 360 mg ou 540 mg. Traitement de 4 semaines (avec réglage à la hausse pour atteindre les 2 doses les plus élevées, maintenues durant 3 et 2 semaines, respectivement).	277 sujets répartis aléatoirement; 63 à 69 sujets par groupe ont terminé l'étude	60,8 ans (de 32 à 78 ans)	84,1 % de sexe masculin
2	Essai multicentrique, comparatif avec placebo, mené en mode parallèle et à double insu, après répartition aléatoire.	Dose unique de COVERA-HS à 240 mg ou placebo	176 sujets; 82 et 88 sujets par groupe ont terminé l'étude	61,3 ans (de 36 à 83 ans)	72,7 % de sexe masculin

## Résultats des études sur l'angine de poitrine

### Étude n° 1

Paramètres principaux	Résultats (en soirée)		Résultats (le matin)	
	Médiane (min)	Variation	Médiane (min)	Variation
Mesurés durant une épreuve d'effort avant la prise de la prochaine dose durant le creux plasmatique (en soirée) ainsi que le matin.				
Durée de l'épreuve avant l'apparition de symptômes y ayant mis fin	Placebo: 6,4	0,5	Placebo: 6,5	0,7
	180 mg: 6,2	1,0**	180 mg: 6,9	1,5**
	360 mg: 7,4	1,5**	360 mg: 8,2	1,8**
	540 mg: 7,0	1,5**	540 mg: 7,7	1,9**
Intervalle avant la survenue d'une douleur angineuse modérée durant l'épreuve d'effort	Placebo: 6,4	0,6	Placebo: 6,6	0,9
	180 mg: 6,6	1,4**	180 mg: 7,0	1,8**
	360 mg: 7,8	1,9**	360 mg: 10,1	3,6**
	540 mg: 7,5	2,0**	540 mg: 9,3	2,9**
Intervalle avant un sous-décalage $\geq 1$ mm du segment ST	Placebo: 4,9	0,9	Placebo: 5,5	0,9
	180 mg: 5,0	1,0	180 mg: 6,0	2,2**
	360 mg: 6,4	2,0	360 mg: 10,0	4,2**
	540 mg: 6,0	1,5	540 mg: 8,8	3,3**

\*\*  $p < 0,001$

Les résultats de l'étude n° 2 concordent avec ceux de l'étude n° 1. Selon ces études, COVERA-HS s'est révélé significativement plus efficace qu'un placebo pour améliorer la capacité d'effort. La médiane de la hausse de durée de l'effort après ajustement en fonction du placebo se situe entre 0,1 et 1,0 minute avant l'apparition de symptômes, entre 0,3 et 1,4 minute avant l'apparition d'une douleur angineuse et entre 0,1 et 1,1 minute avant une dénivellation du segment ST. Les hausses de la capacité d'effort se sont révélées généralement plus marquées avec les doses plus élevées, mais le rapport dose-réponse n'a pas été clairement défini à cause de la durée plus courte des traitements à fortes doses.

En outre, durant la première étude, de 24 à 34 % des patients traités par COVERA-HS n'ont pas éprouvé de douleur angineuse mettant fin à l'épreuve d'effort, comparativement à 12 % des témoins ayant reçu un placebo.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le chlorhydrate de vérapamil a d'abord été évalué chez des animaux de laboratoire à titre de relaxant du muscle lisse doté de propriétés vasodilatatrices. Des études ultérieures sur diverses formes d'arythmie expérimentale ont montré que le chlorhydrate de vérapamil exerçait des effets antiarythmiques importants. Le mode d'action du chlorhydrate de vérapamil semble reposer sur le blocage de l'entrée du calcium par les canaux lents transmembranaires, sans pour autant modifier de façon importante l'entrée du sodium par les canaux rapides transmembranaires. Il n'agit pas directement sur la captation du calcium, ni sur sa liaison ou son échange par la voie des microsomes des cellules cardiaques. Il semble que le vérapamil agisse principalement sur les sites de stockage du calcium à la surface de la membrane.

Dans du tissu cardiaque isolé, le chlorhydrate de vérapamil, à des concentrations faibles ou modérées, n'exerce que peu ou pas d'effet sur l'amplitude du potentiel d'action, mais il inhibe l'activité des nœuds sinusal et auriculoventriculaire (AV). Or, les nœuds sinusal et AV semblent être particulièrement sensibles à l'effet inhibiteur du chlorhydrate de vérapamil, car l'émission normale d'influx dans le nœud sinusal et leur conduction dans le nœud AV semblent dépendre du fonctionnement des canaux lents. Les effets dépresseurs du chlorhydrate de vérapamil sur la conduction nodale AV peuvent expliquer en partie son efficacité dans le traitement de la tachycardie supraventriculaire.

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

Bien qu'il produise un certain effet anesthésique local, le chlorhydrate de vérapamil n'influence pas, aux doses utilisées en clinique, la vitesse des phases de dépolarisation ou de repolarisation du potentiel d'action cardiaque. Le chlorhydrate de vérapamil n'a pas de propriétés bêtabloquantes, bien qu'il s'oppose aux influences bêta-adrénergiques sur le cœur par antagonisme fonctionnel, à cause de ses propriétés pharmacodynamiques intrinsèques sur le système de conduction et sur le myocarde.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

	DL <sub>50</sub> (mg/kg)			
	Intraveineuse	Intrapéritonéale	Sous-cutanée	Orale
Rats	16	67	107	114
Souris	8	68	68	163
Cobayes	-	-	-	140
Ratons mâles	-	-	-	93
Ratons femelles	-	-	-	113
Lapereaux mâles	-	-	-	114,2
Lapereaux femelles	-	-	-	129,8

On a observé les mêmes signes précédant la mort chez les animaux des deux sexes : sédation marquée, excitabilité réduite, respiration forcée, spasmes et convulsions cloniques.

### Toxicité subaiguë

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

Chez le rat, on a constaté une augmentation pondérale du cœur et des poumons, proportionnelle à la dose. Chez les chiens qui avaient reçu les doses de 25 et 50 mg/kg, on a noté une légère perte de poids et une diminution marquée de la fréquence cardiaque jusqu'à la 11<sup>e</sup> semaine suivie d'un retour graduel à la normale. Chez un chien qui avait reçu la dose de 12,5 mg/kg, chez un autre qui avait reçu la dose 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 2 premières semaines de l'étude. On a constaté une augmentation du taux d'ALAT à la 9<sup>e</sup> semaine chez 1 chien ayant reçu la dose de 25 mg/kg et, à la fin de l'expérience, chez 2 chiens ayant reçu la dose de 50 mg/kg. À l'autopsie, l'examen macroscopique n'a rien révélé et l'examen microscopique n'a mis au jour aucun changement histologique attribuable au médicament. Chez les babouins, aucun changement attribuable au médicament n'a été observé.

**Administration du médicament par voie intramusculaire :** Des beagles ont reçu des doses de 0, 2 et 10 mg/kg, 5 jours par semaine, durant 30 jours (4 chiens/groupe). Chez tous les animaux, on a noté de l'œdème aux points d'injection et une diminution de la fréquence cardiaque proportionnelle à la dose. La dose de 10 mg/kg a provoqué une diminution de l'hémoglobininémie et de l'hématocrite, et une augmentation du taux d'ALAT chez 1 des chiens. À l'autopsie, on a noté de l'œdème aux points d'injection et une augmentation du poids de la rate chez les chiens ayant reçu la dose de 10 mg/kg. Chez 1 des chiens ayant reçu cette dose, on a observé une infiltration plus

importante de cellules inflammatoires dans le foie et quelques altérations dégénératives des cellules hépatiques.

**Administration du médicament par voie intraveineuse** : Pendant 4 semaines, des rats Sprague-Dawley (30 rats/groupe) ont reçu, 1 fois par jour, 0,2, 1 et 5 mg/kg de vérapamil; des beagles (6 chiens/groupe) ont reçu, dans les mêmes conditions, 0,1, 0,4 et 1,6 mg/kg de vérapamil.

Chez tous les chiens qui ont reçu les doses les plus élevées, on a observé de l'agitation, du ptyalisme et des difficultés respiratoires; de plus, on a noté un retard dans la conduction AV chez la moitié de ces animaux. Chez 4 des 6 chiens ayant reçu les doses les plus élevées (1,6 mg/kg), l'examen histopathologique a révélé la présence occasionnelle de petits amas de cellules de Kupffer et de cellules hépatiques mortes (nécrobiose et/ou nécrose des hépatocytes).

### **Toxicité chronique**

**Administration du médicament par voie orale** : On a administré du vérapamil à des rats à des doses de 10, 15, 25, 30, 60 et 62,5 mg/kg/jour (50 rats/groupe) et à des beagles, des doses de 10, 15, 25, 30, 40, 60, 62,5, 70, 81 et 85 mg/kg (6 chiens/groupe) pendant 12 et 18 mois, respectivement. On a noté divers signes ainsi que des variations de l'appétit, de la consistance des selles, des hémogrammes, des résultats des épreuves biochimiques et des analyses d'urine. Chez les chiens, on a procédé à des mesures de la tension artérielle, à des ECG, ainsi qu'à des examens ophtalmoscopiques.

Au cours d'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 le cadre d'une étude ultérieure de 12 mois, on a aussi enregistré une légère diminution du 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, ptyalisme, hyperplasie gingivale réversible, diminution de l'appétit, légère perte de poids et élévation transitoire légère ou modérée du taux d'ALAT; on a aussi constaté la mort de 3 chiens. Chez les animaux qui ont reçu la dose de 40 mg, on a noté une chute des poils ainsi qu'un changement de la coloration du pelage et un retard de la conduction AV.

Au cours d'une autre étude, on a aussi observé des altérations atypiques du cristallin (cataractes) chez 8 beagles qui avaient reçu des doses toxiques (62,5 et 70 mg/kg). Dans le cadre d'une étude ultérieure, on a donné à 4 beagles des doses de 81 mg/kg pendant 18 mois, et aucun cas de cataracte n'a été observé. On en a conclu que toute altération de la transparence du cristallin causée par le vérapamil était propre au beagle. Cette conclusion est étayée par l'absence de lésions semblables chez les autres espèces animales évaluées au cours de ces études et par l'absence apparente de toute détérioration du métabolisme glucidique ou énergétique dans le cristallin imputable au vérapamil. Il est bien connu que les protéines hydrosolubles du cristallin du chien diffèrent de celles des autres espèces.

### **Pouvoir mutagène**

Le vérapamil semble exempt de pouvoir mutagène comme l'ont montré de nombreuses épreuves : test in vitro de mutagénicité chez 5 souches différentes de *Salmonella typhimurium*, études d'aberrations chromosomiques et d'échanges de chromatides sœurs entre les lymphocytes humains, test du gène HGPRT sur des cellules de hamsters chinois V-79 et essai de transformation cellulaire sur des cellules embryonnaires de hamsters syriens. Le vérapamil n'a pas eu d'effet inducteur sur les échanges de chromatides sœurs in vivo (hamsters chinois).

### **Pouvoir carcinogène**

Au cours d'une étude d'une durée de 24 mois sur le pouvoir carcinogène du chlorhydrate de vérapamil, on a administré le médicament mélangé à des aliments, à 50 rats et à 50 rates, à des doses moyennes quotidiennes de 9,3/9,5, 32,6/33,2 et 112,2/102,5 mg/kg, respectivement. Le groupe témoin était composé de 200 animaux.

Chez les mâles et les femelles du groupe recevant la dose la plus élevée, on a observé des cas de perte de poids significative et de mortalité, attribuables à la prise du médicament.

Dans ce même groupe, on a noté des lésions cardiaques liées à la dose : dilatation, thrombus auriculaires, métaplasie du myocarde, associés à un hydrothorax. On considère que ces lésions cardiaques sont imputables à l'effet médicamenteux exagéré et chronique qu'entraînent ces fortes doses.

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 jugé 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 ne se sont pas révélés plus importants dans le groupe traité que dans le groupe témoin.

### **Reproduction**

On a mené des études chez le rat et le lapin comportant l'administration de vérapamil dans la ration alimentaire et/ou par gavage. Ces études ont porté sur l'indice de fécondité et sur la capacité reproductrice générale chez le rat, de même que sur le pouvoir tératogène du médicament chez le rat et le lapin. De plus, des études en périodes périnatale et postnatale ont été effectuées chez des rats. On leur a administré par gavage des doses de 2,5, 12,5, 25 et 100 mg/kg de poids corporel; d'autres rats ont reçu des doses de 1,3, 1,6, 5,2, 7,5, 13,3, 16 et 55 mg/kg de poids corporel incorporées dans leurs aliments. Au cours d'une autre étude sur le pouvoir tératogène du vérapamil, des rats ont reçu par gavage, 3 fois par jour à intervalles d'environ 4,5 h, des doses de 5, 10 et 20 mg/kg de poids corporel; les lapins ont reçu par gavage des doses de 5 et 15 mg/kg de poids corporel.

Les résultats de ces études n'ont mis en évidence aucun signe de pouvoir tératogène chez ces espèces; aucun effet embryotoxique n'a été noté chez les rats qui ont reçu le médicament mélangé à leurs aliments ou qui ont reçu des doses de 12,5 mg/kg de poids corporel ou moins par gavage, ou des doses allant jusqu'à 10 mg/kg, 3 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 fois par jour, a eu des effets embryocides et causé un retard de croissance et de développement des fœtus, probablement en raison d'effets indésirables maternels qui se sont traduits par une réduction du gain pondéral chez les mères. Cette dose administrée par voie orale a causé de l'hypotension chez le rat. On n'a observé aucune différence dans le taux de résorption chez le lapin ni aucun effet sur le développement en périodes périnatale et postnatale chez le rat, ni sur sa fécondité.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Anavekar SN, Christophidis N, Louis WJ, Doyle AE. Verapamil in the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharm* 1981; 3:287-92.
2. Bauer LA, *et al.* Verapamil inhibits ethanol elimination and prolongs the perception of intoxication. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52(1):6-10.
3. Black HR, Elliott WS, Grandits MS *et al.* Principal Results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. *JAMA* 2003;16:2073-2082.
4. Bonow RO, Leon MB, Rosing DR, *et al.* Effects of verapamil and propranolol on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with coronary artery disease: Radionuclide angiographic studies at rest and during exercise. *Circulation* 1981; 65:1337-50.
5. Cubeddu LX, Aranda J, Singh B, *et al.* A comparison of verapamil and propranolol for the initial treatment of hypertension - racial differences in response. *J Am Med Assoc* 1986; 256:2214-21.
6. Ferlinz J, Easthope JL. Effects of verapamil on myocardial performance in coronary disease. *Circulation* 1979; 59:313-9.
7. Ferlinz J, Turbow ME, Aronow WS. Myocardial metabolism and anginal threshold in coronary disease after verapamil administration. *Clin Invest Med* 1980; 3:101-9.
8. Follath F, Fromer M, Meier P, Vozeh S. Pharmacodynamic comparison of oral and intravenous verapamil in atrial fibrillation. *Clin Invest Med* 1980; 3:49-52.
9. Frishman WH, Klein NA, Klein P, *et al.* Comparison of oral propranolol and verapamil for combined systemic hypertension and angina pectoris. A placebo-controlled double-blind randomized crossover trial. *Amer J Cardiol* 1982; 50:1164-1172.
10. Frishman WH, Klein NA, Strom JA, *et al.* Superiority of verapamil to propranolol in stable angina pectoris: A double-blind, randomized crossover trial. *Circulation* 1982; 65(suppl.I):I51-9.
11. Fuhr U, Harder S, Lopez-Rojas P, *et al.* Increase of verapamil concentrations in steady state by coadministration of grapefruit juice, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1994; 349:R134.
12. Gould BA, Mann S, Kieso H, Balasubramanian V, Raftery EB. The role of a slow channel inhibitor, verapamil, in the management of hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1982; Suppl 6:113-121
13. Johnson SM, Mauritsen DR, Corbett JR, Woodward W, Willerson JT, Hillis LD. Double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of propranolol and verapamil in the treatment of patients with stable angina pectoris. *Am J Med* 1981; 71:443-51.

14. Johnson SM, Mauritsen DR, Willerson JT, Hillis LD. A controlled trial of verapamil for Prinzmetal's variant angina. *New Eng J Med* 1981; 304:862-6.
15. Kaltenbach M, Hopf R, Kober G, Bussmann WD, Keller M, Petersen Y. Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy by verapamil. *Br Heart J* 1979; 42:35-42.
16. Klein HO, Lang R, Weiss E, *et al.* The influence of verapamil in serum digoxin concentrations. *Circulation* 1982; 65:998-1003.
17. Miller MR, Withers R, Bhamra R, Holt DW. Verapamil and breast-feeding. *Eur J Clin Pharmacol*, 1986; 30:125-6.
18. Nayler WG. Cardioprotective effects of calcium ion antagonists in myocardial ischemia. *Clin Invest Med* 1980; 3:91-9.
19. Neutel JM, Alderman M, Anders RJ, Weber MA. Novel delivery system for verapamil designed to achieve maximal blood pressure control during the early morning. *Am Heart J* 1996; 132:1202-6.
20. Packer M, Meller J, Medina N, *et al.* Hemodynamic consequences of combined beta-adrenergic and slow calcium channel blockade in man. *Circulation* 1982; 65:660-8.
21. Rinkenberger RL, Prystowsky EN, Heger JJ, Troup PJ, Jackman WM, Zipes DP. Effects of intravenous and chronic oral verapamil administration in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1980; 62:996-1010.
22. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ, *et al.* Verapamil therapy: A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: III. Effects of long term administration. *Am J Cardiol* 1981; 48:545-53.
23. Schwartz JB, Keefe DL, Kirsten E, Kates RE, Harrison DC. Prolongation of verapamil elimination kinetics during chronic oral administration. *Am Heart J* 1982; 104:198-203.
24. Subramanian VB, Bowles MJ, Khurmi NS, Davies AB, Raferty EB. Randomized double-blind comparison of verapamil and nifedipine in chronic stable angina. *Am J Cardiol* 1982; 50:696-703.
25. Vohra J, Ross D, Cole P, Hunt D, Sloman G. The effect of orally administered verapamil on atrioventricular nodal conduction and refractoriness. I.R.C.S., *Med Sci* 1980; 8:45.
26. Zachariah PK, Sheps SG, Schirger A, Spiekerman RE, O'Brien PC, Simpson KK. Verapamil & 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1986; 57:74D-79D.

27. Zacny JP, Yajnik S. Effects of calcium channel inhibitors on ethanol effects and pharmacokinetics in healthy volunteers. *Alcohol* 1993;10(6):505-509.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

<sup>Pr</sup>COVERA-HS\*

chlorhydrate de vérapamil

(comprimés à libération prolongée et à délai d'action contrôlé)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée par suite de l'homologation de COVERA-HS pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de COVERA-HS. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament

Votre médecin vous a prescrit COVERA-HS pour traiter votre hypertension (*haute pression*) légère ou modérée ou votre angine d'effort.

Les personnes qui font de l'hypertension ne présentent souvent aucun symptôme. Les patients qui ne se font pas examiner régulièrement par leur médecin ne savent souvent même pas que leur pression artérielle est élevée. Non traitée, l'hypertension peut donner lieu à un accident cérébrovasculaire, à une crise cardiaque, à l'insuffisance cardiaque, à l'insuffisance rénale et à la cécité.

Les personnes qui souffrent d'angine chronique stable ressentent parfois des douleurs thoraciques, parce que la quantité de sang qui alimente le cœur n'est pas suffisante pour lui permettre de fonctionner normalement.

#### Les effets de ce médicament

COVERA-HS appartient à une classe de médicaments appelés *bloqueurs des canaux calciques*. Il agit sur l'entrée du calcium dans les cellules des muscles des artères et du cœur, ce qui entraîne la relaxation des artères et exerce un effet sur les battements cardiaques. Ce médicament fait baisser la pression sanguine et augmenter l'apport de sang au cœur.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Si vous avez une des maladies suivantes, vous ne devriez pas prendre COVERA-HS :

1. Infarctus du myocarde compliqué
2. Insuffisance cardiaque grave
3. Choc cardiogénique
4. Hypotension
5. Troubles de la conduction cardiaque (par ex. bloc AV du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré ; maladie du sinus, flutter ou fibrillation auriculaire avec voie accessoire)
6. Fréquence très lente des battements cardiaques (bradycardie)
7. Allergie au chlorhydrate de vérapamil ou à l'un des ingrédients non médicinaux (voir la liste ci-dessous)

#### L'ingrédient médicinal

COVERA-HS est le nom commercial d'une préparation de chlorhydrate de vérapamil à libération prolongée et à délai d'action contrôlé à prendre une fois par jour.

Chaque comprimé COVERA-HS à 240 mg renferme 240 mg de chlorhydrate de vérapamil. Chaque comprimé COVERA-HS à 180 mg renferme 180 mg de chlorhydrate de vérapamil.

#### Les ingrédients non médicinaux importants

Chaque comprimé COVERA-HS à 240 mg et à 180 mg renferme de l'acétate de cellulose, du chlorure de sodium, du dioxyde de titane, de l'hydroxyéthylcellulose, de l'hydroxypropylcellulose, de l'hydroxytoluène butylé, de l'hypermellose, du lactose, de la laque D et C jaune n° 10 (comprimés à 240 mg seulement), de la laque D et C rouge n° 30 (comprimés à 180 mg seulement), de la laque FD et C bleue n° 2, de l'oxyde de fer noir, de l'oxyde de polyéthylène, du polyéthylène glycol, du polysorbate 80, du polyvidone et du stéarate de magnésium.

#### La présentation

Les comprimés COVERA-HS sont offerts en 2 teneurs : 180 mg et 240 mg, en flacons de 100.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien **AVANT** de prendre COVERA-HS si :

- vous prenez d'autres médicaments, y compris tout médicament en vente libre et produit à base de plantes médicinales, ou si vous consommez régulièrement de l'alcool;
- vous avez ou avez déjà eu une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins;
- vous prenez des médicaments contre l'angine ou les arythmies (problèmes cardiaques);
- vous avez ou avez déjà eu une maladie des reins ou du foie;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes d'estomac ou des intestins;
- vous souffrez de dystrophie musculaire ou d'un autre trouble neuromusculaire;
- vous êtes enceinte ou vous avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez;
- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de COVERA-HS.

Il faut savoir que les effets de l'alcool peuvent s'intensifier ou se prolonger. Vous devez donc faire preuve de prudence si vous buvez de l'alcool; vous pouvez aussi éviter d'en boire.

Si vous consultez d'autres médecins, n'oubliez pas de leur indiquer tous les médicaments que vous prenez.

Pendant votre traitement par COVERA-HS, le médecin

pourrait évaluer périodiquement le fonctionnement de votre foie.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La liste suivante énumère les médicaments qui peuvent interagir avec COVERA-HS. Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez un des produits suivants : alcool, agents anticancéreux, agents antiplaquettaires, anesthésiques à inhaler, aspirine, antifongiques triazolés, benzodiazépines, bêtabloquants, alpha<sub>2</sub>-adrénergiques, carbamazépine, clarithromycine, cimétidine, curarisants, cyclosporine, digoxine, disopyramide, diurétiques, érythromycine, flécaïnide, imipramine, inhibiteurs de l'ECA, itraconazole, lithium, phénobarbital, phénytoïne, propafénone, quinidine, rifampicine, ritonavir, sulfapyrazone, théophylline et warfarine.

Évitez de boire du jus de pamplemousse, car il peut faire augmenter la concentration de COVERA-HS dans votre corps.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

COVERA-HS doit être pris une fois par jour **au coucher**. COVERA-HS peut être pris avec ou sans aliments. Les comprimés de COVERA-HS devraient être avalés entiers; il ne faut pas les mastiquer, ni les fractionner ou les broyer. Le médicament dans le comprimé de COVERA-HS est libéré graduellement à travers une enveloppe externe blanche qui ne se dissout pas. Ne vous inquiétez pas si vous voyez de temps à autre cette enveloppe externe dans vos selles au moment de son élimination.

**Vous avez oublié une dose?** Si vous avez oublié une dose, prenez la dose oubliée dès que vous vous en apercevez. Toutefois, s'il s'est écoulé plus de 6 heures depuis le moment auquel vous auriez dû prendre la dose, ne la prenez pas et retournez à votre schéma posologique habituel (c.-à-d., le lendemain soir), tel que prescrit par votre médecin. Ne prenez pas 2 comprimés en même temps parce que vous avez oublié une dose.

**Que faire si vous avez pris trop de comprimés?** Si vous prenez trop de comprimés par accident, appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

**Combien de temps faut-il prendre COVERA-HS?** Vous devez prendre COVERA-HS tant et aussi longtemps que votre médecin le jugera nécessaire pour normaliser votre pression sanguine ou pour soulager votre angine de poitrine.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout autre médicament, COVERA-HS peut causer des effets secondaires chez certains patients. La constipation, les maux de tête, les étourdissements, les nausées et la fatigue sont les plus fréquents. Si vous éprouvez des effets secondaires ou si vous ressentez quoi que ce soit d'anormal en prenant COVERA-HS, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ils sauront vous recommander une façon de

contrer ces effets secondaires.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Si vous ressentez un des effets secondaires suivants, vous devez arrêter de prendre COVERA-HS et communiquer immédiatement avec votre médecin, car ces effets sont potentiellement dangereux :

- Réactions allergiques se manifestant par de la difficulté à respirer ou une enflure du visage, des lèvres et de la langue.
- Battements cardiaques irréguliers, trop lents ou trop rapides; baisse de la pression sanguine (hypotension); étourdissements; faiblesse ou enflure.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets imprévus durant le traitement par COVERA-HS, communiquez avec votre médecin ou avec votre pharmacien.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez vos comprimés dans un endroit sec à la température ambiante (entre 15 et 25 °C).

Conservez vos comprimés à l'abri de la lumière et de l'humidité.

### SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

**Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :**

**par téléphone (numéro sans frais) : 866 234-2345**  
**par télécopieur (numéro sans frais) : 866 678-6789**  
**par courriel : [cadrmp@hc-sc.gc.ca](mailto:cadrmp@hc-sc.gc.ca)**

**par courrier :**  
**Centre national des EI**  
**Division de l'information sur l'innocuité**  
**et l'efficacité des produits de santé commercialisés**  
**Direction des produits de santé commercialisés**  
**Pré Tunney, IA : 0701C**  
**Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

**REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.**

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

<http://www.pfizer.ca> ou en communiquant avec Pfizer Canada Inc. au : 1 800 463-6001.

Site web de la Direction des produits thérapeutiques :  
[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/aboutus\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/aboutus_f.html)

Site web de la DPBTG :  
[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/bgt-dpbtg/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/bgt-dpbtg/index_f.html)

Pfizer Canada Inc. a rédigé ce dépliant.  
Date de révision : le 8 septembre 2006