

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRIMÉS MYLAN-VERAPAMIL

(Comprimés de vérapamil, BP)

80 et 120 mg

Antiangineux/Anti-arythmique/Antihypertenseur

Mylan Pharmaceuticals ULC

37, chemin Advance

Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Control # 131047

Date de préparation :

Le 7 juillet 2009

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRIMÉS MYLAN-VERAPAMIL

(Comprimés de vérapamil, BP)

80 et 120 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antiangineux/Anti-arythmique/Antihypertenseur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Angine de poitrine et arythmie

Le chlorhydrate de vérapamil est un inhibiteur de l'entrée des ions calcium (bloqueur des canaux calciques ou antagoniste du calcium). On croit que le mécanisme des effets antiangineux et anti-arythmiques du vérapamil pourrait être relié à son action cellulaire spécifique qui inhibe l'entrée des ions calcium transmembranaires, de façon sélective, dans le muscle cardiaque, les artères coronariennes et systémiques et dans les cellules du système de conduction intracardiaque. Le vérapamil bloque l'entrée des ions calcium par le canal lent (antagonisme des ions calcium) sans affecter, de façon significative, l'entrée du sodium transmembranaire par le canal rapide. Il en résulte une réduction des ions calcium libres disponibles dans les cellules des tissus mentionnés ci-haut.

Il semblerait que les effets anti-arythmiques du vérapamil seraient largement attribuables à son action sur les nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire. Le vérapamil ralentit la conduction nodale auriculo-ventriculaire (A-V), et prolonge les périodes réfractaires fonctionnelles. Le vérapamil n'altère pas le potentiel d'action auriculaire normal ni le temps de conduction intra-ventriculaire, mais réduit l'amplitude, la vélocité de la dépolarisation et la conduction dans les fibres auriculaires en amont. Par cette action, il interrompt les chemins de réentrée et ralentit le rythme ventriculaire.

Le vérapamil peut raccourcir la période réfractaire antérograde efficace de la voie accessoire de conduction. Une accélération du rythme ventriculaire et/ou une fibrillation ventriculaire ont été signalées chez des patients avec un flutter auriculaire ou une fibrillation auriculaire et une voie auriculo-vasculaire accessoire après l'administration du vérapamil (voir MISES EN GARDE).

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. Son action antiangineuse dans le cas d'angor d'effort semble découler d'une diminution de résistance dans la vasculature systémique, ainsi que d'un effet direct sur la contraction myocardique. L'effet pharmacologique net est une diminution de la consommation d'oxygène myocardique. L'efficacité du vérapamil dans le traitement de l'angor de Prinzmetal est due à une réduction du tonus vasculaire coronarien.

Hypertension essentielle

Le vérapamil exerce son effet antihypertensif en provoquant une vasodilatation périphérique et en diminuant la résistance vasculaire, sans causer généralement de tachycardie réflexe. Ces effets sont médiés par l'inhibition de l'entrée des ions calcium dans les cellules du muscle lisse de la paroi

artériolaire. Le vérapamil n'atténue pas la réponse hémodynamique aux exercices isométriques ou dynamiques.

L'administration du vérapamil ne modifie pas les taux sériques des électrolytes, du glucose ni de la créatinine enregistrés au départ. 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 auriculo-ventriculaire 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 en matière de réduction de la contractilité myocardique.

Pharmacocinétique

Le chlorhydrate de vérapamil est un mélange racémique composé de portions de l'énantiomère R et de l'énantiomère S. Plus de 90 % de la dose de vérapamil administrée par voie orale est absorbée. Après l'administration du 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 de sa forme posologique.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 1 et 2 heures après l'administration orale. L'administration chronique par voie orale de 120 mg de vérapamil toutes les 6 heures a donné lieu à des taux plasmatiques de vérapamil variant de 125 à 400 ng/mL, avec des valeurs plus élevées signalées à l'occasion. Une corrélation non linéaire existe vraiment entre la dose administrée de vérapamil et les taux plasmatiques de vérapamil. Lors de l'ajustement initial de la dose avec vérapamil, une relation existe aussi entre la concentration plasmatique de vérapamil et la prolongation 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. Au cours de ces mêmes études, après l'administration de doses répétées, la demi-vie augmentait pour se situer entre 4,5 et 12,0 heures (après moins de 10 doses consécutives administrées aux 6 heures). La demi-vie du vérapamil augmente pendant la période d'ajustement de la dose en raison de la saturation des systèmes d'enzymes hépatiques au fur et à mesure que les taux plasmatiques de vérapamil augmentent. Le vieillissement affecte la pharmacocinétique du vérapamil. La demi-vie d'élimination est prolongée chez les personnes âgées.

Chez des hommes en santé, le vérapamil administré par voie orale est fortement métabolisé par le foie. Treize métabolites ont été identifiés dans le plasma; on ne retrouve que des traces de tous sauf le norvérapamil. Le norvérapamil peut atteindre des concentrations plasmatiques d'état d'équilibre approximativement équivalentes à celles du vérapamil, comme tel. L'activité cardiovasculaire du norvérapamil semble représenter environ 20% de celle du vérapamil. Environ 70% de la dose administrée est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine et 16 % ou plus dans les fèces dans les 5 jours suivant l'administration. Environ 3 à 4 % est excrété dans l'urine sous forme de médicament inchangé. Environ 90 % se fixe aux protéines plasmatiques. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, le métabolisme est retardé et la demi-vie d'élimination est prolongée de jusqu'à 14 à 16 heures (voir MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Après 4 semaines de posologie orale (120 mg q.i.d.), des taux de vérapamil et de norvérapamil ont été remarqués dans le liquide céphalorachidien avec des coefficients de partition estimés de 0,06 pour le vérapamil et de 0,04 pour le norvérapamil.

Une étude comparative à dose unique a été menée sur des sujets non à jeun pour comparer les COMPRIMÉS de 120 mg de **MYLAN-VERAPAMIL** et les comprimés de 120 mg de chlorhydrate de vérapamil d'une marque commercialisée. Les données pharmacocinétiques (moyennes arithmétiques, C.V.) pour les deux préparations sont présentées ci-dessous :

Moyenne géométrique

Moyenne arithmétique (C.V. %)

PARAMÈTRE	MYLAN-VERAPAMIL (Comprimé de 120 mg)	ISOPTIN ^R (Comprimé de 120 mg)	RAPPORT DES MOYENNES %
ASC _{0-t} (ng hr/mL)	466,9 508,6 (41,4)	473,3 512,3 (42,6)	99
ASC _{inf} (ng hr/mL)	506,7 552,3 (41,5)	512,4 554,4 (42,4)	100
C _{max} (ng/mL)	102,8 115,7 (52,0)	106,0 118,4 (48,9)	98
T _{max} * (h)	2,27 (45,2)	2,12 (50,5)	
T _{1/2} * (h)	4,46 (15,3)	4,49 (16,4)	

* - Pour le T_{max} et le T_{1/2}, les moyennes arithmétiques (écart type) sont présentées.

L'influence des aliments : Une étude comparative à dose unique a été menée sur des sujets à jeun pour comparer les COMPRIMÉS de 120 mg de MYLAN-VERAPAMIL et les comprimés de 120 mg de chlorhydrate de vérapamil d'une marque commercialisée. Les données pharmacocinétiques (moyennes arithmétiques, C.V.) pour les deux préparations sont présentées ci-dessous :

Moyenne géométrique

Moyenne arithmétique (C.V. %)

PARAMÈTRE	MYLAN-VERAPAMIL (Comprimé de 120 mg)	ISOPTIN ^R (Comprimé de 120 mg)	RAPPORT DES MOYENNES %
ASC _{0-t} (ng hr/mL)	440,9 493,8 (49,6)	420,6 463,5 (43,2)	105
ASC _{inf} (ng hr/mL)	462,7 515,7 (49,3)	452,9 495,9 (42,4)	102
C _{max} (ng/mL)	134,5 151,6 (50,5)	125,7 137,0 (40,9)	107
T _{max} * (h)	1,281 (0,588)	1,321 (0,563)	
T _{1/2} * (h)	3,485 (1,587)	3,376 (1,415)	

* - Pour le T_{max} et le T_{1/2}, les moyennes arithmétiques (écart type) sont présentées.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés MYLAN-VERAPAMIL (chlorhydrate de vérapamil) sont indiqués pour :

1. l'angine de poitrine chronique stable (angine d'effort)
2. l'angine des suites d'un spasme de l'artère coronaire
3. la cardiomyopathie hypertrophique obstructive, si la chirurgie n'est pas autrement indiquée

4. la fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire avec réponse ventriculaire rapide qu'on ne peut autrement contrôler avec des dérivés digitaliques
5. le traitement de suivi après l'utilisation de vérapamil injectable pour une tachycardie supraventriculaire paroxystique
6. le traitement d'hypertension essentielle de légère à modérée. On devrait normalement l'administrer aux patients chez qui le traitement par diurétique ou bêtabloquant a été associé à des effets indésirables inacceptables

On peut tenter d'administrer le vérapamil comme traitement initial chez les patients pour lesquels l'utilisation de diurétiques et/ou bêtabloquants est contre-indiquée ou chez les patients souffrant d'affections médicales qui font en sorte que ces médicaments causent fréquemment des effets indésirables graves.

L'association du vérapamil avec un diurétique s'est révélé être compatible et a démontré un effet antihypertensif additif.

Le vérapamil ne doit pas être administré en concomitance avec les bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

L'innocuité de l'utilisation concomitante du vérapamil avec d'autres hypertenseurs n'a pas été établie et telle utilisation ne peut donc pas être recommandée à ce moment-ci.

CONTRE-INDICATIONS

1. Infarctus du myocarde compliqué (insuffisance ventriculaire se manifestant par une congestion pulmonaire)
2. 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
3. Choc cardiogénique
4. Hypotension grave
5. Bloc AV du 2^e ou du 3^e degré
6. Maladie du sinus (voir MISES EN GARDE)
7. Bradycardie importante
8. Hypersensibilité au médicament
9. Flutter ou fibrillation auriculaire avec voie accessoire (p. ex., syndromes de Wolff-Parkinson-White et de Lown-Ganong-Levine) (voir MISES EN GARDE)

MISES EN GARDE

Généralités : Chez les patients hypertendus prenant également des antiangineux ou des anti-arythmiques, il faut tenir compte des effets hypotenseurs supplémentaires du vérapamil.

Insuffisance cardiaque : En raison de son effet inotrope négatif, on ne doit pas administrer le vérapamil aux patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive mal compensée, sauf si l'insuffisance est compliquée par ou causée par une dysrythmie. Si on souhaite administrer du vérapamil à de tels patients, on doit les digitaliser avant d'amorcer le traitement. On a signalé que les taux plasmatiques de la digoxine peuvent

augmenter lors de l'administration chronique de vérapamil (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

L'utilisation du vérapamil pour le traitement de l'hypertension n'est pas recommandée chez les patients dont l'insuffisance cardiaque est provoquée par une dysfonction systolique.

Hypotension : On a fait état de symptômes d'hypotension tels que la léthargie et les étourdissements avec faiblesse 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 :

Le vérapamil ralentit la conduction sur le nœud A-V et peut, dans de rares cas, entraîner un bloc AV du 2^e ou 3^e degré, une bradycardie et, dans les cas extrêmes, une asystole.

Le vérapamil provoque une suppression du nœud sinusal proportionnelle à la dose. Chez certains patients, une bradycardie sinusal peut survenir, surtout chez les patients avec un trouble du nœud sinusal, plus fréquente chez les patients plus âgés (voir CONTRE-INDICATIONS).

Bradycardie : Au cours d'études contrôlées, l'incidence totale des cas de bradycardie (rythme ventriculaire à 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 SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UNE SURDOSE).

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 intraveineuse. 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 chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

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. Cependant, exceptionnellement dans certains cas, sur avis du médecin, l'utilisation concomitante pour traiter l'angine de poitrine et les arythmies est considérée essentielle; une telle utilisation doit être amorcée graduellement et supervisée de près. 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.

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 et la plupart d'entre eux présentaient une pression capillaire pulmonaire anormalement élevée (supérieure à 20 mmHg) et une obstruction à l'éjection ventriculaire gauche marquée. L'administration concomitante de quinidine (voir PRÉCAUTIONS, 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^e degré chez 4 % d'entre eux et un arrêt sinusal, chez 2 %. 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 bien répondu à une réduction de la dose; mais dans certains cas, le traitement par le vérapamil a dû être interrompu.

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. Plusieurs cas d'atteinte hépatocellulaire liée au vérapamil ont été vérifiés en administrant de nouveau le médicament. On a rapporté des symptômes cliniques tels que malaise, fièvre et/ou douleur à l'hypocondre droit, ainsi qu'une augmentation des taux d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT) et de phosphatases alcalines. Il est donc prudent d'évaluer périodiquement la fonction hépatique chez les patients recevant du vérapamil.

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 la demi-vie d'élimination du vérapamil est quadruplée chez ces patients (de 3,7 à 14,2 heures). 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 PHARMACOLOGIE, Pharmacocinétique et Posologie).

Insuffisance rénale: Environ 70 % de la dose administrée de vérapamil sont excrétés sous forme de métabolites dans l'urine. Lors d'une étude menée auprès de volontaires sains, la clairance totale après l'administration intraveineuse 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 du 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 d'effet pharmacologique excessif (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

PRÉCAUTIONS

On a observé des altérations atypiques du cristallin (cataractes) chez 8 beagles qui avaient reçu des doses élevées. On a déterminé que cette altération était propre au beagle. (Ces changements ophtalmologiques n'ont pas été observés lors d'une deuxième étude.) Aucun changement similaire n'a été observé au cours d'essais ophtalmologiques prospectifs à long terme auprès d'êtres humains.

Le vérapamil n'altère pas les taux sériques totaux de calcium. Cependant, un rapport suggérait que les taux de calcium supérieurs aux valeurs normales peuvent réduire les effets thérapeutiques du vérapamil.

Patients atteints de ralentissement (diminution) de la transmission neuromusculaire : On a signalé que le vérapamil ralentit la transmission neuromusculaire chez les patients souffrant de dystrophie musculaire de Duchenne et que le vérapamil prolonge 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.

Personnes âgées : Il faut être prudent quand on administre du vérapamil à des patients âgés (> 65 ans), tout particulièrement à ceux qui sont sujets à l'hypotension et à ceux qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale. L'incidence des réactions indésirables est environ 4 % plus élevée chez les personnes âgées. Les réactions indésirables les plus fréquentes incluent les étourdissements et la constipation.

Femmes enceintes : Des études sur le pouvoir tératogène du médicament et ses effets sur la reproduction ont été réalisées chez le lapin et le rat qui 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 reflétés par une réduction de gain pondéral. Il a également été démontré que l'administration de cette dose par voie orale provoquait de l'hypotension chez le rat.

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. Le vérapamil n'est donc pas recommandé chez la femme enceinte à moins que les bienfaits escomptés justifient les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

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. Des études préliminaires ont montré que le médicament inchangé traverse la barrière placentaire. Chez toute patiente en âge de procréer, on doit s'assurer que les bienfaits escomptés justifient les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

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 : L'innocuité et la posologie du vérapamil chez les enfants n'ont pas encore été établies.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Digoxine : 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^{re} semaine de traitement, ce qui peut provoquer une intoxication digitalique. Chez les patients atteints de cirrhose hépatique, l'influence du vérapamil sur la cinétique de la digoxine est plus marquée. 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. Lorsqu'on soupçonne 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.

Quinidine : Chez un petit nombre de patients souffrant d'une cardiomyopathie hypertrophique, l'utilisation concomitante de vérapamil et de quinidine a provoqué une hypotension significative. Jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles, le traitement combiné de vérapamil et de quinidine chez les patients atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique devrait probablement être évité. 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 rapporté une augmentation des concentrations de la quinidine au cours d'un traitement par le vérapamil.

Bêtabloquants : L'administration concomitante de vérapamil avec un bêtabloquant peut donner lieu à des effets indésirables graves (voir MISES EN GARDE).

Antihypertenseurs : Si on administre du vérapamil en même temps qu'un autre antihypertenseur comme un vasodilatateur, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un diurétique, il peut y avoir addition des effets hypotensifs. Chez les patients souffrant d'angine de poitrine ou d'arythmie recevant un antihypertenseur, cet effet hypotensif additionnel doit être considéré. Le vérapamil ne doit pas être associé aux bêtabloquants pour le traitement d'hypertension. L'utilisation concomitante du vérapamil et d'un récepteur adrénergiques alpha peut se traduire par une chute excessive de la tension artérielle chez certains patients, tel qu'observé dans une étude après l'administration concomitante de vérapamil et de prazosine.

Dérivés nitrés, diurétiques : Aucun effet indésirable d'ordre cardiovasculaire n'a été attribué à une interaction entre ces agents et le vérapamil.

Bloquants neuromusculaires : Les données cliniques et les études sur les animaux suggèrent que le vérapamil peut potentialiser l'activité des bloquants neuromusculaires (semblables au curare et

dépolarisant). Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de vérapamil et/ou la dose de bloquants neuromusculaires lorsque les médicaments sont administrés en concomitance.

Carbamazépine : L'administration concomitante de vérapamil et de carbamazépine peut potentialiser l'effet neurotoxique de la carbamazépine. Les symptômes incluent la nausée, la diplopie, la mal de tête, l'ataxie ou les étourdissements.

Disopyramide : 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 concomitant de flécaïnide et de vérapamil peut entraîner des effets inotropes négatifs additifs et une prolongation de la conduction auriculo-ventriculaire.

Cimétidine : 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.

Lithium : 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. Cependant, l'adjonction du vérapamil a abaissé les concentrations sériques de lithium chez les patients soumis à un traitement oral prolongé par le lithium. Les patients recevant les deux médicaments doivent être soumis à une surveillance étroite.

Rifampine : Le traitement par la rifampicine peut diminuer de façon notable la biodisponibilité du vérapamil administré par voie orale.

Phénobarbital : Un traitement par le phénobarbital peut augmenter la clairance du vérapamil.

Cyclosporine : Un traitement par le vérapamil peut augmenter la concentration plasmatique de la cyclosporine.

Théophylline : Le vérapamil peut inhiber la clairance de la théophylline et en accroître les concentrations plasmatiques.

Sulfapyrazone : Il peut y avoir augmentation de la clairance du vérapamil et diminution de sa biodisponibilité.

Anesthésiques par inhalation : Lorsqu'ils sont utilisés en concomitance, la posologie des anesthésiques par inhalation et des antagonistes calciques, comme le vérapamil, devrait être ajustée avec soin car on a observé une addition des effets hémodynamiques dépressifs.

EFFETS INDÉSIRABLES

Chez 4 826 patients traités par les comprimés de chlorhydrate de vérapamil pour des arythmies, une angine de poitrine ou une hypertension, le taux de manifestation de réactions indésirables, dans leur ensemble, était de 37,1 % et le taux d'abandon était de 10,2 %. La majorité de ces patients étaient gravement malades et traités selon la réglementation de médicament pour traitement d'urgence.

Lors d'études pivot, contrôlées, auprès de 128 patients, traités par comprimés de chlorhydrate de vérapamil à libération soutenue pour l'hypertension, le taux de manifestation de réactions indésirables, dans leur ensemble, était de 21,7 % et le taux d'abandon était de 3,9%.

Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient : la constipation (7,3 %), les étourdissements (3,2 %) et la nausée (2,7 %). Lors d'études portant sur l'hypertension, la constipation s'est manifestée chez 18,5 % des patients sur vérapamil et 4,7 % des patients sur les comprimés de vérapamil à libération soutenue.

Les réactions indésirables les plus graves signalées avec le vérapamil sont : insuffisance cardiaque (1,8 %), hypotension (2,5 %), blocage AV (1,2 %) et réponse ventriculaire rapide (voir MISES EN GARDE

Les réactions indésirables suivantes, divisées par appareil ou système de l'organisme, ont été signalées au cours des essais cliniques ou après la commercialisation du produit. Lorsque les incidences sont présentées, elles sont calculées selon le bassin de 4 954 patients (4 826+128).

Système cardiovasculaire

hypotension	2,5 %
œdème	2,1 %
ICC/œdème pulmonaire	1,9 %
bradycardie	1,4 %
bloc AV	
total (1 ^{er} , 2 ^e et 3 ^e degré)	1,2 %
2 ^e et 3 ^e degré	0,8 %

Système nerveux central

étourdissements	3,2 %
mal de tête	2,2 %
fatigue	1,7 %

Appareil digestif

constipation	7,3 %
nausées	2,7 %

Les réactions suivantes ont été signalées chez 1 % ou moins des patients :

Système cardiovasculaire : bouffées vasomotrices, angine de poitrine, dissociation auriculo-ventriculaire ou bloc auriculo-ventriculaire (AV) du 3e degré, douleurs thoraciques, claudication, infarctus du myocarde, palpitations, purpura, syncope, tachycardie grave, apparition ou aggravation d'insuffisance cardiaque, développement de troubles du rythme, dysrythmie ventriculaires, froideur douloureuse et engourdissement des extrémités.

Système nerveux central : accident vasculaire cérébral, confusion, troubles de l'équilibre, insomnie, crampes musculaires, paresthésies, symptômes psychotiques, tremblements et somnolence, excitation, dépression, nystagmus, vertiges, tremblements, troubles extrapyramidaux, fatigue musculaire, hyperkinésie.

Appareil digestif : diarrhée, sécheresse de la bouche, détresse gastro-intestinale, détresse hyperplasique, hyperplasie de la gencive, vomissements.

Appareil respiratoire : dyspnée, bronchospasme.

Appareil urogénital : gynécomastie, augmentation de la fréquence de miction, pertes menstruelles légères, oligoménorrhée, impuissance.

Système hématologique et lymphatique : ecchymoses ou bleus.

Peau : arthralgie et éruption cutanée, exanthème, perte de cheveux, hyperkératose, macules, transpiration, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, prurit.

Organes des sens : vision brouillée, diplopie.

On a signalé une hépatotoxicité avec élévation des taux d'enzymes (AST (SGOT), ALT (SGPT), phosphatase alcaline) et de bilirubine, jaunisse et symptômes associés à une hépatite avec cholestase (voir MISES EN GARDE).

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

Dans les essais cliniques portant sur le contrôle de la réponse ventriculaire chez les patients digitalisés atteints de fibrillation ou flutter auriculaire, les taux ventriculaires en-deçà de 50 au repos sont survenus chez 15 % des patients and une hypotension asymptomatique s'est manifestée chez 5 % des patients.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

D'après les cas rapportés de surdosage volontaire du vérapamil, les symptômes suivants ont été observés. L'hypotension survient, variant de passagère à grave. Les troubles de la conduction observés incluaient : l'allongement du temps de conduction AV, la dissociation AV, le rythme jonctionnel, la fibrillation ventriculaire et l'asystole ventriculaire.

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. Pour les réactions hypotensives 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 des soins intensifs postréanimation cardiaque (ACLS - Advanced Cardiac Life Support), y compris l'emploi de vasopresseurs, comme le chlorhydrate d'isoprotérénol. L'hémodialyse ne débarrasse pas l'organisme du vérapamil.

Traitements suggérés pour adresser les effets indésirables cardiovasculaires aigus

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); procaïnamide i.v.; chlorhydrate de lidocaïne i.v.	--	Liquides par voie i.v. (perfusion lente)

La posologie et le traitement sont en fonction de la gravité de la situation clinique, ainsi que du jugement du médecin traitant. Les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique traités par le vérapamil ne doivent pas recevoir d'agents inotropes positifs (indiqués ci-dessus par un astérisque).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les comprimés MYLAN-VERAPAMIL (chlorhydrate de vérapamil) devrait être pris avec des aliments (voir PHARMACOLOGIE, Pharmacocinétique).

1. Angine de poitrine :

La posologie d'attaque habituelle chez les adultes est de 80 mg, 3 à 4 fois par jour. La dose peut être augmentée à 120 mg, 3 à 4 fois par jour, jusqu'à ce que la réponse optimale soit atteinte. La dose ne devrait pas excéder 480 mg/jour. Dans certains cas, la dose peut être réduite suite à une amélioration sur le plan clinique.

2. Cardiomyopathie hypertrophique obstructive :

La posologie d'attaque habituelle est de 80 à 120 mg, 3 à 4 fois par jour, et, à l'occasion, certains patients peuvent exiger des doses pouvant atteindre de 600 à 720 mg/jour.

3. Tachycardie supraventriculaire paroxystique :

Le traitement par voie orale devrait remplacer le traitement par voie intraveineuse le plus rapidement possible. Chez les adultes, utiliser le même schéma posologique que pour l'angine de poitrine. La durée du traitement dépendra des causes sous-jacentes et des antécédents de récurrence. Jusqu'à maintenant, les données disponibles sont insuffisantes pour établir une posologie sécuritaire et efficace pour les enfants.

4. Fibrillation et flutter auriculo-ventriculaire avec réponse ventriculaire rapide :

On peut administrer du vérapamil à des adultes dont la condition n'est pas complètement contrôlée par les dérivés digitaliques. On peut utiliser les mêmes posologies que pour l'angine de poitrine, mais le médecin devrait être au courant du fait que les taux plasmatiques de la digoxine peuvent augmenter en

raison de l'administration de vérapamil et qu'un ajustement à la baisse de la dose de digoxine pourrait s'avérer nécessaire (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

5. Hypertension essentielle de légère à modérée: (voir INDICATIONS)

La posologie devrait être personnalisée et l'ajustement de la dose doit dépendre de la tolérance du patient et de sa réponse au vérapamil.

La posologie d'attaque habituelle chez les adultes est de 80 mg, 3 fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée pour atteindre jusqu'à 160 mg, 3 fois par jour. On ne doit pas excéder une posologie quotidienne maximale de 480 mg.

Les effets antihypertensifs des comprimés de vérapamil sont évidents dès la première semaine du traitement. Les doses optimales sont généralement plus faibles chez les patients qui reçoivent des diurétiques puisqu'on peut s'attendre à l'addition des effets antihypertensifs.

Personnes âgées : Des posologies plus faibles peuvent être justifiées chez les patients âgés (> 65 ans) (voir PRÉCAUTIONS). La posologie devrait être réglée avec prudence et graduellement ajustée en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse au médicament.

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale : Chez les patients en insuffisance hépatique ou rénale, on doit administrer MYLAN-VERAPAMIL 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 chez ces patients afin de détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe de surdosage. En ce moment, le vérapamil ne doit pas être administré aux personnes atteintes d'une insuffisance hépatique grave (voir MISES EN GARDE).

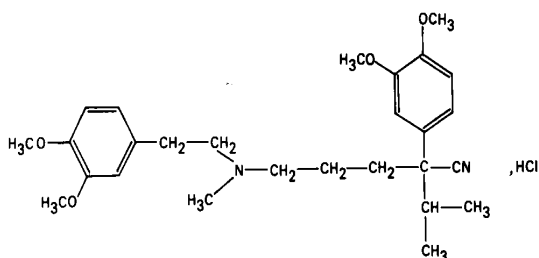
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Chlorhydrate de vérapamil, BP

Nom chimique : monochlorhydrate de (±)-α-(3-{[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]méthylamino}propyl)-3,4-diméthoxy-α-(1-méthyléthyl)benzèneacétonitrile

Formule développée :



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

Masse moléculaire : 491,1

Description : Une poudre blanche, cristalline. Son point de fusion se situe aux alentours de 144°C. Soluble dans l'eau; soluble dans le chloroforme; modérément soluble dans l'éthanol (96 %); pratiquement insoluble dans l'éther. $pK_a = 8,6$, $pH = 4,5$ à $6,0$.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver entre 15°C et 30°C dans un contenant hermétiquement fermé. Garder à l'abri de la lumière

FORMES POSOLOGIQUES DISPONIBLES

MYLAN-VERAPAMIL (chlorhydrate de vérapamil) Comprimés de 80 mg : Chaque comprimé pelliculé, biconvexe, jaune, porte l'inscription « VL » ligne de sécabilité « 80 » sur une face et « G » sur l'autre et contient 80 mg de chlorhydrate de vérapamil. Disponible en flacons de 100.

MYLAN-VERAPAMIL (chlorhydrate de vérapamil) Comprimés de 120 mg : Chaque comprimé pelliculé biconvexe, blanc, porte l'inscription « VL » ligne de sécabilité « 120 » sur une face et « G » sur l'autre et contient 120 mg de chlorhydrate de vérapamil. Disponible en flacons de 100.

Les ingrédients non médicinaux incluent : lactose, stéarate magnésium, cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé, talc purifié et glycolate d'amidon sodique. L'enrobage contient : laque aluminium D&C jaune # 10, polydextrose et triacétine (comprimés de 80 mg seulement), lactose (comprimés de 120 mg seulement), hydroxypropyl méthylcellulose, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane.

PHARMACOLOGIE

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 anti-arythmiques 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, à faible concentration, le chlorhydrate de vérapamil n'exerce que peu ou pas d'effet sur l'amplitude du potentiel d'action, mais il inhibe l'activité des nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire (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 ₅₀ (mg/kg)			
	<u>I.V.</u>	<u>I.P.</u>	<u>S.C.</u>	<u>Orale</u>
Rat	16	67	107	114
Souris	8	68	68	163
Cobaye	-	-	-	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

Études avec administration 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. 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^e 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 de SGPT (ALAT) à la 9^e 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

Études avec administration 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 de SGPT (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.

Études avec administration par voie intraveineuses : Des rats Sprague-Dawley (30 rats/groupe) ont reçu, 1 fois par jour, 0,2, 1 et 5 mg/kg de vérapamil pendant 4 semaines; dans des conditions semblables, des beagles (6 chiens/groupe) ont reçu 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; ainsi qu'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 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. 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 de SGPT (ALAT); on a aussi constaté la mort de 3 chiens. La dose de 40 mg a provoqué 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, non plus, 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 chlorhydrate de vérapamil 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. Deux cents animaux ont servi de témoins.

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 le groupe à forte dose, 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 carcinogénèse. 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 avec 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, et des études en périodes périnatale et postnatale 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. 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.

RÉFÉRENCES

1. Anavekar SR, Christophidis N, Louis WJ, Doyle AE. Verapamil in the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharm* 1981; 3:287-92.
2. Bonow RO, Leon MB, Rosing DR, Kent KM, Lipson LC, Bacharach SL, Green MV, Epstein SE. 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.
3. Calcium Channel Blocking Agents. In: USP DI. Drug Information for the Health Care Professional. Vol I. Maryland. United States Pharmacopoeial Convention Inc. 1994; 678-695.
4. Cubeddu LX, Aranda J, Singh B, Klein M, Brachfield J, Freis E, Roman J, Eades T. A comparison of verapamil and propranolol for the initial treatment of hypertension - racial differences in response. *JAMA* 1986; 256:2214-21.
5. Ferlinz J, Easthope JL. Effects of verapamil on myocardial performance in coronary disease. *Circulation* 1979; 59:313-9.
6. Ferlinz J, Turbow ME, Aronow WS. Myocardial metabolism and anginal threshold in coronary disease after verapamil administration. *Clin Invest Med* 1980; 3:101-9.

7. 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.
8. Frishman WH, Klein NA, Strom JA, Willens H, Le Jemtel TH, Jentzer J, Siegel L, Klein P, Kirschen N, Silverman R, Pollack S, Doyle R, Kirsten E, Sonnenblick EH. Superiority of verapamil to propranolol in stable angina pectoris: a double-blind randomized crossover trial. *Circulation* 1982; 65:(Suppl 1):I51-9.
- 8a. Mylan Pharmaceuticals ULC. Data on file. 37 Advance Rd, Etobicoke, Ontario.
9. Isoptin. In: *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*. Ottawa: Canadian Pharmaceutical Association. 1994. 632-635.
10. 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.
11. Johnson SM, Mauritsen DR, Willerson JT, Hillis LD. A controlled trial of verapamil for Prinzmetal's variant angina. *New Engl J Med* 1981; 304:862-6.
12. Kaltenbach M, Hopf R, Kober G, Bussman WD, Keller M, Petersen Y. Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy by verapamil. *Br Heart J* 1979; 42:35-42.
13. Klein HO, Lang R, Weiss E, Di Segni E, Libhaber C, Guerrero J, Kaplinsky E. The influence of verapamil in serum digoxin concentrations. *Circulation* 1982; 65:998-1003.

14. Miller MR, Withers R, Bhamra R, Holt DW. Verapamil and breast-feeding. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30:125-6.
15. Nayler WG. Cardioprotective effects of calcium ion antagonists in myocardial ischemia. *Clin Invest Med* 1980; 3:91-9.
16. Packer M, Meller J, Medina N, Yushak M, Smith H, Holt J, Guerrero J, Todd GD, McAllister R, Gorlin R. Hemodynamic consequences of combined beta-adrenergic and slow calcium channel blockade in man. *Circulation* 1982; 65:660-8.
17. Rinkenberger RL, Prystowsky EN, Heger JJ, Troup PJ, Jackman WM, Zipes DP. Effects of intravenous and chronic verapamil administration in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1980; 62:996-1010.
18. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ, Kent KM, Leon MB, Bonow RO, Lipson LC, Epstein SE. 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.
19. 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.
20. Searle Canada Inc. Product Monograph. Isoptin (Verapamil hydrochloride) Tablets, Isoptin-SR (Verapamil hydrochloride) Sustained Release Tablets. Oakville, Ontario. January 2, 1991.

21. 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.
22. Verapamil hydrochloride. In: Reynolds J.E.F., Parfitt K., Parsons A.V., Sweetman S.C., eds. *Martindale the Extra Pharmacopoeia*. London. The Pharmaceutical Press. 1993; 75-78.
23. Zachariah PK, Sheps SG, Schirger A, Spiekerman RE, O'Brien PC, Simpson KK. Verapamil and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1986; 57:74D-79D.