

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr**NOVO-VERAMIL

(chlorhydrate de vérapamil)

Comprimés de 80 mg et de 120 mg

Antiarythmique / Antiangineux / Antihypertenseur

### **Pr**NOVO-VERAMIL SR

(chlorhydrate de vérapamil)

Comprimés à libération prolongée de 240 mg

Antihypertenseur

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Date de révision :  
Le 28 mai 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 164741

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	19
SURDOSAGE .....	22
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	27
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	29
ESSAIS CLINIQUES .....	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	32
TOXICOLOGIE .....	32
RÉFÉRENCES .....	37
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	40

**PrNOVO-VERAMIL**  
(chlorhydrate de vérapamil)  
Comprimés de 80 mg et de 120 mg

**PrNOVO-VERAMIL SR**  
(chlorhydrate de vérapamil)  
Comprimés à libération prolongée de 240 mg

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Formes pharmaceutiques / Teneurs</b>	<b>Ingrédients non médicinaux (liste complète)</b>
Orale	Comprimés pelliculés de 80 mg et de 120 mg  Comprimés à libération prolongée de 240 mg	AD&C bleu n° 1, AD&C jaune n° 6, alcool 3A, alginate de sodium, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hypromellose, laurylsulfate de sodium, méthanol, polydextrose, polyéthylèneglycol, polysorbate, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium, talc et triacétine.  <i>La liste complète se trouve également sous FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

### **Comprimés NOVO-VERAMIL**

Les comprimés NOVO-VERAMIL (chlorhydrate de vérapamil) peuvent être utilisés dans le traitement des affections suivantes :

1. Angor d'effort chronique stable.
2. Angor dû à un spasme coronarien.
3. Myocardiopathie hypertrophique obstructive, dans les cas où la chirurgie n'est pas indiquée.
4. Fibrillation ou flutter auriculaires avec réponse ventriculaire rapide non maîtrisés par les digitaliques.
5. Traitement de suivi après utilisation de vérapamil injectable dans les cas de tachycardie supraventriculaire paroxystique (battements irréguliers)
6. Hypertension essentielle légère ou modérée, de préférence chez les patients chez qui l'administration de diurétiques ou de bêtabloquants entraîne des effets indésirables inacceptables.

NOVO-VERAMIL peut être essayé comme agent initial chez les patients pour qui les diurétiques ou les bêtabloquants sont contre-indiqués, ou chez ceux dont l'état médical est tel, que l'administration de ces agents cause souvent des effets secondaires graves.

NOVO-VERAMIL est compatible avec les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et son administration concomitante avec ces agents produit des effets antihypertenseurs additifs.

NOVO-VERAMIL ne doit pas être administré en concomitance avec un bêtabloquant dans le traitement de l'hypertension (voir **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

L'innocuité de l'administration concomitante de NOVO-VERAMIL et d'autres antihypertenseurs n'ayant pas été établie, on ne saurait recommander pareille association à l'heure actuelle.

### **Comprimés NOVO-VERAMIL SR**

Les comprimés à libération prolongée NOVO-VERAMIL SR (chlorhydrate de vérapamil) sont indiqués :

- pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée. En règle générale, le chlorhydrate de vérapamil doit être employé chez les patients chez qui l'administration de diurétiques ou de bêtabloquants entraîne des effets indésirables inacceptables.

Le chlorhydrate de vérapamil peut être essayé comme agent initial chez les patients pour qui les diurétiques ou les bêtabloquants sont contre-indiqués, ou chez ceux dont l'état médical est tel, que l'administration de ces agents cause souvent des effets secondaires graves.

Le chlorhydrate de vérapamil est compatible avec les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), et son administration concomitante avec ces agents produit des effets antihypertenseurs additifs.

Le chlorhydrate de vérapamil ne doit pas être administré en concomitance avec un bêtabloquant dans le traitement de l'hypertension (voir **Interactions médicamenteuses – Tableau II**).

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre du chlorhydrate de vérapamil à une personne âgée. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations et cas particuliers, Personnes âgées (≥ 65 ans)**.

#### **Enfants (< 18 ans)**

NOVO-VERAMIL SR n'ayant pas fait l'objet d'études chez les enfants, son utilisation n'est pas recommandée dans ce groupe d'âges.

## CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament, aux ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour une liste complète, voir la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Infarctus compliqué du myocarde (insuffisance ventriculaire avec congestion pulmonaire).
- Insuffisance cardiaque grave et/ou dysfonctionnement prononcé du ventricule gauche (c.-à-d. fraction d'éjection < 40 %), sauf si ces problèmes sont causés par une tachycardie ventriculaire sous-jacente justiciable d'un traitement par vérapamil oral.
- Choc cardiogénique.
- Hypotension grave.
- Bloc auriculoventriculaire (AV) du deuxième ou du troisième degré.
- Maladie du sinus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire, Troubles de la conduction**).
- Bradycardie marquée.
- Flutter ou de fibrillation auriculaires avec voie de conduction accessoire (p. ex. syndrome de Wolff-Parkinson-White, syndrome de Lown-Ganong-Levine). Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire, Voie de conduction accessoire**.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

- On doit tenir compte des effets hypotenseurs additifs de NOVO-VERAMIL et de NOVO-VERAMIL SR (chlorhydrate de vérapamil) lorsque l'on administre ces agents à des patients souffrant d'angor ou d'arythmie qui prennent déjà des antihypertenseurs.

Le chlorhydrate de vérapamil ne modifie pas les taux de calcium sérique total. Cependant, d'après un compte rendu, l'effet thérapeutique de ce produit pourrait être moins prononcé lorsque les taux de calcium sont supérieurs à la normale.

### Patients atteints d'une maladie neuromusculaire

En raison de ses effets inhibiteurs sur la conduction neuromusculaire, le chlorhydrate de vérapamil doit être employé avec prudence chez les patients souffrant d'une affection qui perturbe la transmission neuromusculaire, comme la myasthénie grave, le syndrome de Lambert-Eaton ou la myopathie de Duchenne au stade avancé. Avant d'administrer du chlorhydrate de vérapamil à de tels patients, le médecin doit sopeser les avantages et les risques que ce traitement comporte. Il peut être nécessaire de réduire la dose. Une ventilation assistée pourrait être requise, aussi doit-on avoir le matériel nécessaire à portée de main (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Emploi chez les patients présentant une diminution de la transmission neuromusculaire**).

### Pouvoirs carcinogène et mutagène

Chez le rat, l'administration de chlorhydrate de vérapamil (dans la nourriture) pendant 24 mois à des doses allant jusqu'à 112,2 mg/kg/j (mâles) et 102,5 mg/kg/j (femelles) n'a pas causé de signe d'effets carcinogènes.

Aucun signe d'effet mutagène n'a été observé dans les tests de mutagénicité menés *in vitro* avec cinq souches différentes de *Salmonella typhimurium*, non plus que dans les études à la recherche d'aberrations chromosomiques et d'échanges de chromatides sœurs dans des lymphocytes humains, dans le test de mutations géniques au locus HGPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase) dans des cellules V-79 du hamster chinois ou encore dans l'essai de transformation cellulaire avec des cellules d'embryons du hamster syrien. De plus, le chlorhydrate de vérapamil n'a pas induit d'échanges de chromatides sœurs *in vivo* (hamster chinois) (voir **TOXICOLOGIE – Pouvoir carcinogène et mutagène**).

## **Appareil cardiovasculaire**

### **Insuffisance cardiaque**

En raison de ses effets inotropes négatifs, le chlorhydrate de vérapamil ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque mal compensée, à moins que l'insuffisance ne soit compliquée ou causée par une dysrythmie. Si l'on décide d'employer le chlorhydrate de vérapamil chez ces patients, ceux-ci doivent d'abord être digitalisés.

Selon certains comptes rendus, les concentrations plasmatiques de digoxine pourraient augmenter en cas d'administration chronique de chlorhydrate de vérapamil (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Tableau II**). Le chlorhydrate de vérapamil n'est pas recommandé pour le traitement de l'hypertension chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque causée par un dysfonctionnement systolique.

### **Hypotension**

Des cas de symptômes hypotensifs tels que léthargie, faiblesse et évanouissement ont été signalés non seulement après l'administration de doses orales uniques, mais également chez des patients sous traitement depuis quelques mois. Il peut être nécessaire de réduire la dose de chlorhydrate de vérapamil chez certains patients.

### **Troubles de la conduction**

Le chlorhydrate de vérapamil ralentit la conduction dans le nœud auriculoventriculaire et, dans de rares cas, il peut entraîner un bloc du deuxième ou du troisième degré, causer de la bradycardie, voire un arrêt des contractions cardiaques dans les cas extrêmes. Le chlorhydrate de vérapamil doit être employé avec prudence en présence de bloc AV du premier degré. Chez les patients atteints au premier degré, le bloc peut dégénérer en bloc du deuxième ou du troisième degré, ce qui nécessite une réduction de la dose de chlorhydrate de vérapamil ou une interruption du traitement, suivie de l'administration d'un traitement approprié, selon l'état clinique du sujet.

Le chlorhydrate de vérapamil cause une suppression dose-dépendante du nœud sino-auriculaire (SA). Une bradycardie sinusale peut survenir chez certains patients, en particulier chez ceux qui souffrent de maladie du sinus (affection du nœud SA), maladie plus fréquente chez les personnes âgées (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Bradycardie**

Dans les études contrôlées, la fréquence globale de bradycardie (fréquence ventriculaire < 50 bpm) s'est élevée à 1,4 %. Hormis chez les patients souffrant de maladie du sinus, les cas d'asystole ont généralement été de courte durée (de quelques secondes ou moins), et ils ont été suivis d'un retour à la normale spontanée du rythme AV ou sinusal. Toutefois, si tel n'est pas le cas, un traitement approprié doit être administré immédiatement (voir **SURDOSAGE**).

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

Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, le chlorhydrate de vérapamil peut entraîner une accélération marquée de la réponse ventriculaire durant un épisode de fibrillation ou de flutter auriculaires chez les patients atteints du syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) ou du syndrome de Lown-Ganong-Levine (LGL). Bien qu'on n'ait pas établi si l'administration par voie orale peut avoir les mêmes effets, le risque est plus élevé chez les patients qui souffrent de ces syndromes, aussi l'emploi du chlorhydrate de vérapamil est-il contre-indiqué chez ces patients (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Administration concomitante avec un bêtabloquant**

En règle générale, on ne devrait pas administrer de chlorhydrate de vérapamil chez les patients qui prennent des bêtabloquants, car les effets déprimeurs sur la contractilité du myocarde, la fréquence cardiaque et la conduction AV peuvent être additifs. Il peut cependant y avoir des situations exceptionnelles où le médecin juge essentiel l'emploi concomitant des deux agents pour le traitement de l'angine de poitrine ou des arythmies, auquel cas le traitement doit être amorcé graduellement, et sous étroite surveillance. L'administration concomitante de ces agents requiert une surveillance étroite des signes vitaux et de l'état clinique du malade, et la poursuite de ce traitement combiné doit être réévaluée périodiquement.

Le chlorhydrate de vérapamil n'offre aucune protection contre les risques associés à l'interruption brusque du traitement par les bêtabloquants, aussi la dose de bêtabloquants doit-elle être réduite graduellement lorsque vient le moment de mettre fin au traitement. L'administration du chlorhydrate de vérapamil peut commencer à la dose initiale habituelle.

### **Patients présentant une myocardiopathie hypertrophique**

Divers effets secondaires graves ont été observés chez un groupe de 120 patients souffrant de myocardiopathie hypertrophique après qu'ils eurent reçu du chlorhydrate de vérapamil à des doses allant jusqu'à 720 mg/j. Trois patients sont morts des suites d'un œdème pulmonaire ; tous présentaient une obstruction grave du débit ventriculaire gauche et avaient des antécédents de dysfonction ventriculaire gauche. Huit autres souffraient d'œdème pulmonaire et/ou d'hypotension grave ; par ailleurs, la plupart de ces patients présentaient une pression capillaire pulmonaire bloquée anormalement élevée (> 20 mmHg) ainsi qu'une importante obstruction du débit du ventricule gauche. Parmi ces huit patients, trois avaient concomitamment reçu de la quinidine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) avant la survenue de l'hypotension marquée (un œdème pulmonaire s'est du reste constitué chez deux d'entre eux). Une bradycardie sinusale a été observée chez 11 % des patients, un bloc AV du deuxième degré est survenu chez 4 % d'entre eux et 2 % ont été victimes d'un arrêt sinusal. Il faut savoir

néanmoins que les patients de ce groupe étaient aux prises avec une maladie grave associée à un taux de mortalité élevé. La plupart des effets indésirables ont pu être maîtrisés par une réduction de la dose de chlorhydrate de vérapamil, mais dans certains cas, le traitement a dû être interrompu.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

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

Des cas d'élévation des transaminases hépatiques avec ou sans hausse concomitante de la phosphatase alcaline et de la bilirubine ont été signalés. Plusieurs cas de lésions hépatocellulaires publiés dans la documentation médicale ont été prouvés par réadministration du chlorhydrate de vérapamil. Outre une élévation de la SGOT (transaminase glutamique oxalo-acétique sérique), de la SGPT (transaminase glutamique pyruvique sérique) et de la phosphatase alcaline, divers symptômes cliniques — malaise, fièvre et/ou douleur dans le quadrant supérieur droit — ont été signalés. Il est donc prudent de surveiller périodiquement la fonction hépatique des patients sous chlorhydrate de vérapamil.

#### **Insuffisance hépatique**

Étant donné que le chlorhydrate de vérapamil subit un métabolisme hépatique important et que sa demi-vie quadruple en cas d'insuffisance hépatique (passant de 3,7 à 14,2 heures), cet agent doit être administré avec prudence chez les patients atteints de cette affection. Non seulement doit-on réduire la dose chez ces patients, mais il faut en outre surveiller de près toute prolongation anormale de l'espace PR ou signes d'effet pharmacologique excessif (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Ophthalmologie**

Cataractes et modifications atypiques du cristallin ont été observées chez des beagles ayant reçu des doses élevées lors d'études chez le chien. Ces manifestations ophtalmologiques n'ayant pas été observées dans une deuxième étude, on en a conclu qu'elles étaient spécifiques de cette espèce qu'est le beagle. Aucune altération de ce genre n'a été observée lors d'essais ophtalmologiques prospectifs à long terme menés chez l'être humain.

### **Fonction rénale**

#### **Insuffisance rénale**

Environ 70 % de la dose de chlorhydrate de vérapamil est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine. La clairance corporelle totale du chlorhydrate de vérapamil s'est chiffrée à 12,08 mL/min/kg après administration par voie intraveineuse chez des volontaires en bonne santé d'une étude, tandis que chez des patients souffrant de néphropathie avancée, elle a chuté à 5,33 mL/min/kg. Cette observation suggère que la clairance du chlorhydrate de vérapamil est plus faible chez les patients atteints d'une maladie rénale. Aucune différence pharmacocinétique n'a cependant été observée dans deux études au cours desquelles le chlorhydrate de vérapamil a été administré par voie orale.



Par conséquent, d'ici à ce que l'on dispose de données additionnelles, non seulement doit-on employer le chlorhydrate de vérapamil avec prudence chez les insuffisants rénaux, mais il faut en outre surveiller de près toute prolongation anormale de l'espace PR ou signes d'effet pharmacologique excessif chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Populations et cas particuliers**

#### **Grossesse**

Le potentiel tératogène du chlorhydrate de vérapamil et ses effets sur la reproduction ont été évalués chez le lapin et le rat, dans des études au cours desquelles ces animaux ont reçu des doses orales allant respectivement jusqu'à 1,5 (15 mg/kg/j) et 6 (60 mg/kg/j) fois la dose orale quotidienne administrée chez l'homme. Aucun signe de tératogénicité ou d'effet nocif sur la fécondité n'a été observé dans ces études, mais des effets embryocides ainsi qu'un retard dans la croissance et le développement des fœtus ont été observés chez le rat, probablement parce qu'à cette dose, le chlorhydrate de vérapamil a eu des effets indésirables chez la mère, effets qui se sont traduits par une réduction du gain pondéral de la mère. Cette dose orale a également causé de l'hypotension chez le rat.

Aucune étude n'a été effectuée chez la femme enceinte, mais comme le chlorhydrate de vérapamil traverse le placenta et qu'on peut déceler sa présence dans le sang ombilical au moment de l'accouchement, son emploi n'est pas recommandé durant la grossesse, sauf si ses bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus.

*Travail et accouchement* — On ignore si l'utilisation du chlorhydrate de vérapamil durant le travail ou l'accouchement a des effets immédiats ou tardifs sur le fœtus, s'il prolonge la durée du travail ou encore s'il rend le recours aux forceps ou à d'autres interventions obstétricales plus fréquent.

#### **Allaitement**

Le chlorhydrate de vérapamil se retrouve dans le lait maternel. Or comme cet agent pourrait avoir des effets indésirables sur le nourrisson, l'allaitement devrait être interrompu pendant la durée du traitement.

#### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et le schéma posologique du chlorhydrate de vérapamil n'ayant pas été établis chez les enfants de moins de 18 ans, l'utilisation de cet agent n'est pas recommandée chez ces patients.

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre du chlorhydrate de vérapamil à des patients âgés (≥ 65 ans), en particulier s'il s'agit de personnes sujettes à l'hypotension ou ayant des antécédents d'insuffisance cérébrovasculaire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les effets indésirables sont plus fréquents (d'environ 4 %) chez les personnes âgées. Les plus fréquents sont les étourdissements et la constipation. De graves réactions secondaires associées au bloc cardiaque ont été signalées chez les personnes âgées.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Surveiller les effets du médicament en mesurant la tension artérielle.

### **Administration concomitante avec un bêtabloquant**

Dans le cas exceptionnel où le médecin juge essentiel l'emploi concomitant du chlorhydrate de vérapamil et d'un bêtabloquant pour le traitement de l'angine de poitrine ou des arythmies, le traitement doit être amorcé graduellement, et sous étroite surveillance. L'administration concomitante des deux agents requiert une surveillance étroite des signes vitaux et de l'état clinique du malade, et la poursuite de ce traitement combiné doit être réévaluée périodiquement.

### **Hausse des enzymes hépatiques**

La prudence requiert qu'on évalue périodiquement la fonction hépatique des patients qui reçoivent du chlorhydrate de vérapamil.

### **Insuffisance hépatique**

L'administration de chlorhydrate de vérapamil requiert une surveillance étroite, afin de déceler toute prolongation anormale de l'espace PR ou signe quelconque d'effet pharmacologique excessif.

### **Insuffisance rénale**

L'administration de chlorhydrate de vérapamil en présence d'insuffisance rénale requiert une surveillance étroite, afin de déceler toute prolongation anormale de l'espace PR ou signe quelconque d'effet pharmacologique excessif.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

La fréquence globale d'effets indésirables observés chez un groupe de 4826 patients ayant reçu du chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération immédiate pour le traitement d'arythmies, d'angor ou d'hypertension a été de 37,1 %, et le taux d'abandon du traitement, de 10,2 %. Dans la majorité des cas, ces patients étaient gravement malades et ont été traités en vertu du règlement sur l'utilisation des médicaments d'urgence.

De manière globale, le taux d'effets secondaires observé dans les études pivots contrôlées menées chez 128 patients hypertendus recevant du chlorhydrate de vérapamil à libération prolongée a été de 21,7 %, et le taux d'abandon du traitement, de 3,9 %.

Les effets indésirables les plus courants ont été les suivants : constipation (7,3 %), étourdissements (3,2 %) et nausées (2,7 %). Dans les études sur le traitement de l'hypertension, 18,5 % des patients sous chlorhydrate de vérapamil à libération immédiate ont eu de la constipation, tandis que parmi les patients qui prenaient des comprimés libération prolongée, cet effet n'a touché que 4,7 % d'entre eux.

Les effets secondaires les plus graves à avoir été signalés avec le chlorhydrate de vérapamil sont l'insuffisance cardiaque (1,8 %), l'hypotension (2,5 %), le bloc AV (1,2 %) et une réponse ventriculaire rapide (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.*

Les effets indésirables suivants, présentés par systèmes corporels, ont été signalés dans les essais cliniques ou dans les rapports de pharmacovigilance. Les valeurs indiquées sont calculées d'après une population globale de 4954 (4826 + 128) patients.

**Tableau I — Effets indésirables signalés dans les essais cliniques.**

	Chlorhydrate de vérapamil n = 4954 (%)
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	
Hypotension	2,5
Œdème	2,1
IC/Œdème pulmonaire	1,9
Bradycardie	1,4
Bloc AV	
du 1 <sup>er</sup> , 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> degrés	1,2
du 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> degré	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

### **Effets indésirables peu courants (< 1 %) observés dans les essais cliniques**

Les réactions suivantes ont été signalées chez ≤ 1,0 % des patients dans les essais cliniques :

#### **Troubles cardiovasculaires :**

angine de poitrine, dissociation auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque, douleur thoracique, claudication, apparition d'un trouble du rythme, infarctus du myocarde, froideur et engourdissement douloureux des extrémités, palpitations,

<b>Troubles auriculaires et labyrinthiques :</b>	syncope, tachycardie grave, dysrythmie ventriculaire
<b>Troubles oculaires :</b>	vertige
<b>Troubles du système nerveux :</b>	vue brouillée, diplopie
	accident vasculaire cérébral, confusion, troubles de l'équilibre, excitation, troubles extrapyramidaux, hyperkinésie, paresthésie, nystagmus rotatoire, tremblements accusés, somnolence, tremblements
<b>Troubles gastro-intestinaux :</b>	malaises abdominaux, diarrhée, xérostomie, troubles gastro-intestinaux, hyperplasie gingivale, vomissements
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs :</b>	arthralgie, crampes musculaires, fatigue musculaire
<b>Troubles psychiques :</b>	dépression, insomnie, symptômes psychotiques
<b>Troubles rénaux et urinaires :</b>	pollakiurie
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</b>	bronchospasme, dyspnée
<b>Troubles reproducteurs et mammaires :</b>	dysfonction érectile, gynécomastie, oligoménorrhée, microrragies
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</b>	alopécie, ecchymoses ou contusions, érythème polymorphe, exanthème, hyperkératose, macules, prurit, purpura, éruptions cutanées, syndrome de Stevens-Johnson, sudation, urticaire
<b>Troubles vasculaires :</b>	bouffées vasomotrices

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

Dans les essais cliniques portant sur la maîtrise de la réponse ventriculaire chez des patients digitalisés souffrant de fibrillation ou de flutter auriculaires, 15 % des sujets ont présenté une fréquence ventriculaire inférieure à 50 au repos et 5 % une hypotension asymptomatique.

### **Résultats hématologiques et biochimiques anormaux**

Des cas d'hépatotoxicité avec hausse des enzymes (SGOT, SGPT, phosphatase alcaline) et des taux de bilirubine ont été signalés, de même que des cas de jaunisse et de symptômes associés d'hépatite avec cholestase (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Des cas d'élévation des taux de prolactine ont également été signalés.

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation**

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans les rapports de pharmacovigilance ou dans les essais cliniques de phase IV portant sur le chlorhydrate de vérapamil.

<b>Troubles cardiaques :</b>	arrêt sinusal, bradycardie sinusale
<b>Troubles auriculaires et labyrinthiques :</b>	acouphène
<b>Troubles gastro-intestinaux :</b>	douleur abdominale, iléus
<b>Troubles généraux et problèmes au point d'administration :</b>	œdème périphérique
<b>Troubles du système immunitaire :</b>	hypersensibilité
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs :</b>	faiblesse musculaire, myalgie
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</b>	éruptions maculopapuleuses
<b>Troubles reproducteurs et mammaires :</b>	galactorrhée

Un cas unique de paralysie (quadriparésie) associée à l'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de colchicine a été signalé dans un rapport de pharmacovigilance. Il est possible que ce problème ait été causé par le passage de la colchicine à travers la barrière hémato-encéphalique par suite de l'inhibition du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) par le chlorhydrate de vérapamil. L'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de colchicine n'est pas recommandée.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

Comme dans le cas de tout médicament, il faut user de prudence lorsqu'on traite un patient qui prend plusieurs médicaments. Le chlorhydrate de vérapamil est métabolisé par les isoenzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C18 du cytochrome P<sub>450</sub>. Le chlorhydrate de vérapamil est également un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp. L'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et d'autres agents qui sont métabolisés par la même voie ou qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes peut donner lieu à une modification de la biodisponibilité du chlorhydrate de vérapamil ou de ces agents. Afin de maintenir les taux sanguins à un niveau optimal, il se peut qu'il faille ajuster la posologie des médicaments métabolisés de manière semblable — en particulier s'il s'agit d'agents possédant un indice thérapeutique faible ou si le patient traité souffre d'insuffisance rénale ou hépatique — au moment de commencer ou d'interrompre un traitement concomitant par le chlorhydrate de vérapamil à libération prolongée.

Le tableau suivant contient une liste des interactions médicamenteuses potentielles.

**Tableau II — Interactions médicamenteuses potentielles avec le chlorhydrate de vérapamil.**

Classe et nom du médicament administré en concomitance	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou de l'agent administré en concomitance	Commentaire clinique

Alphabloquants		
Prazosine	↑ C <sub>max</sub> de la prazosine (≈ 40 %) sans effet sur la t <sub>½</sub>	L'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et d'un bloqueur alpha-adrénergique peut entraîner une chute excessive de la tension artérielle chez certains patients, comme en témoigne un cas observé dans une étude où un patient a reçu à la fois du chlorhydrate de vérapamil et de la prazosine.
Térazosine	↑ ASC (≈ 24 %) et C <sub>max</sub> (≈ 25 %) de la térazosine	
Antiarythmiques		
Disopyramide		D'ici à ce qu'on en sache davantage sur les éventuelles interactions entre le chlorhydrate de vérapamil et le disopyramide, on évitera d'administrer du disopyramide dans les 48 heures précédant l'administration de chlorhydrate de vérapamil, ou dans les 24 heures qui suivent.
Flécaïnide	Effet minime (< ≈ 10 %) sur la clairance plasmatique du flécaïnide; aucun effet sur la clairance plasmatique du vérapamil.	L'administration concomitante de flécaïnide et de chlorhydrate de vérapamil peut avoir des effets additifs sur la contractilité du myocarde, la conduction AV et la repolarisation. Elle peut aussi avoir un effet inotrope négatif et prolonger la conduction AV.
Quinidine	↓ clairance orale (≈ 35 %) de la quinidine	Chez un petit nombre de patients souffrant de myocardiopathie hypertrophique, l'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de quinidine a entraîné une hypotension importante et peut conduire à un œdème pulmonaire. D'ici à ce que l'on dispose de plus de données à ce sujet, l'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de quinidine devrait être évitée chez les patients atteints de myocardiopathie hypertrophique. Les effets électrophysiologiques de la quinidine et du chlorhydrate de vérapamil sur la conduction AV ont été étudiés chez 8 patients. Le chlorhydrate de vérapamil a neutralisé de manière importante les effets de la quinidine sur la conduction AV. Un compte rendu fait état d'une augmentation des taux de quinidine chez un patient ayant reçu du chlorhydrate de vérapamil en concomitance.
Antiasthmatiques		
Théophylline	↓ clairance orale et générale de la théophylline d'environ 20 %. Cette réduction est moins prononcée chez les fumeurs (≈ 11 %).	L'administration concomitante de théophylline et de chlorhydrate de vérapamil doit se faire avec prudence.
Anticonvulsivants		
Carbamazépine	↑ ASC de la carbamazépine (≈ 46 %) chez les patients souffrant d'épilepsie partielle réfractaire.	L'administration concomitante de vérapamil par voie orale peut potentialiser les effets neurotoxiques de la carbamazépine. Les symptômes comprennent les nausées, la diplopie, les céphalées, l'ataxie et des étourdissements.
Antidépresseurs		
Imipramine	↑ ASC (≈ 15 %) de l'imipramine. Absence d'effet sur les taux du métabolite actif, la désipramine.	Comme dans le cas de tous les antihypertenseurs, l'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et d'un tranquillisant majeur ou d'un antidépresseur tricyclique, comme l'imipramine, comporte un risque élevé d'hypotension orthostatique.
Antidiabétiques		
Glyburide	↑ C <sub>max</sub> (≈ 28 %) et ASC (≈ 26 %) du glyburide.	
Antihypertenseurs		
		L'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et

		d'autres agents antihypertenseurs, tels que vasodilatateurs, inhibiteurs de l'ECA ou diurétiques peut avoir un effet additif sur la baisse de la tension artérielle. Cet effet hypotenseur additionnel doit être pris en considération chez les patients qui souffrent d'angor ou d'arythmies et qui prennent des antihypertenseurs. Le vérapamil ne doit pas être combiné aux bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension. L'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et d'un bloqueur alpha-adrénergique peut entraîner une chute excessive de la tension artérielle chez certains patients, comme en témoigne un cas observé dans une étude où un patient a reçu à la fois du chlorhydrate de vérapamil et de la prazosine.
<b>Anti-infectieux</b>		
Clarithromycine	↑ possible des concentrations de vérapamil en cas d'utilisation concomitante de clarithromycine.	
Érythromycine	↑ possible des concentrations de vérapamil en cas d'utilisation concomitante d'érythromycine.	
Rifampine	↓ ASC (≈ 97 %), C <sub>max</sub> (≈ 94 %) et biodisponibilité orale (≈ 92 %) du vérapamil.	L'administration concomitante de rifampine peut entraîner une diminution des effets hypotenseurs du chlorhydrate de vérapamil.
Télithromycine	↑ possible des concentrations de vérapamil en cas d'utilisation concomitante de télithromycine.	
<b>Antimaniaques</b>		
Lithium		Une augmentation de la sensibilité aux effets du lithium (neurotoxicité) — avec ou sans augmentation des taux sériques — a été signalée par suite de l'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil chez des patients sous traitement par le lithium. On recommande d'administrer les produits contenant du lithium avec prudence et de mesurer fréquemment les taux sériques. Le risque d'intoxication par le lithium peut être encore plus élevé si le patient reçoit également un diurétique.
<b>Antinéoplasiques</b>		
Doxorubicine	↑ ASC (89 %) et C <sub>max</sub> (61 %) de la doxorubicine en cas d'administration de vérapamil oral chez les patients atteints de cancer du poumon à petites cellules. L'administration intraveineuse de vérapamil n'a pas modifié grandement la pharmacocinétique de la doxorubicine chez les patients présentant une	Le chlorhydrate de vérapamil inhibe le transport des agents antinéoplasiques vers l'extérieur des cellules tumorales, processus tributaire de la glycoprotéine P. Comme il en résulte une diminution de la clairance métabolique, on doit songer à ajuster la posologie des antinéoplasiques en cas d'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil.

	atteinte néoplasique avancée.	
<b>Barbituriques</b>		
Phénobarbital	↑ clairance orale (≈ 5X) du vérapamil.	
<b>Benzodiazépines et autres anxiolytiques</b>		
Buspirone	↑ (≈ 3,4X) ASC et C <sub>max</sub> de la buspirone.	
Midazolam	↑ ASC (≈ 3X) et C <sub>max</sub> (≈ 2X) du midazolam.	
<b>Bêtabloquants</b>		
Aténolol	Une augmentation variable de la concentration plasmatique d'aténolol à l'équilibre a été signalée chez des patients souffrant d'angine de poitrine.	
Métoprolol	↑ ASC (≈ 32,5 %) et C <sub>max</sub> (≈ 41 %) du métoprolol chez les patients souffrant d'angine de poitrine.	Le traitement concomitant peut avoir des effets négatifs additifs sur la fréquence cardiaque, la conduction AV et/ou la contractilité du myocarde (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Le chlorhydrate de vérapamil ne doit pas être administré en concomitance avec des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension.
Propranolol	↑ ASC (≈ 65 %) et C <sub>max</sub> (≈ 94 %) du propranolol chez les patients souffrant d'angine de poitrine.	
Timolol		Une bradycardie asymptomatique (< 36 bpm) avec centre de commande instable a été observée chez un patient ayant reçu du timolol (un bêtabloquant) en gouttes ophtalmiques en concomitance avec du chlorhydrate de vérapamil oral.
<b>Glucosides cardiotoniques</b>		
Digitoxine	↓ clairance corporelle totale (≈ 27 %) et extrarénale (≈ 29 %) de la digitoxine.	L'augmentation des taux de digoxine peut entraîner une toxicité. Non seulement doit-on réduire les doses d'entretien de digoxine en cas d'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil, mais il faut également surveiller le patient de près, afin de déceler toute digitalisation excessive ou insuffisante. En cas de digitalisation excessive présumée, réduire la dose quotidienne de digoxine ou interrompre le traitement temporairement. Afin d'éviter que la digitalisation ne soit insuffisante, réévaluer le patient lors de l'interruption du traitement par le chlorhydrate de vérapamil (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Digoxine	↑ C <sub>max</sub> (≈ 45 % – 53 %), ↑ C <sub>éq</sub> (≈ 42 %) et ↑ ASC (≈ 52 %) de la digoxine chez les sujets en bonne santé.	
<b>Diurétiques</b>		
		L'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de diurétiques peut causer une potentialisation des effets hypotenseurs.
<b>Disopyramide</b>		
		D'ici à ce qu'on en sache davantage sur les éventuelles interactions entre le chlorhydrate de vérapamil et le disopyramide, on évitera d'administrer du disopyramide dans les 48 heures précédant l'administration de chlorhydrate de vérapamil, ou dans les 24 heures qui suivent.
<b>Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub></b>		
Cimétidine	Chez les sujets en bonne santé, ↑ ASC du R-vérapamil (≈ 25 %) et du S-	



	vérapamil ( $\approx 40\%$ ), et ↓ correspondante de la clairance de chacun des énantiomères.	
<b>Agents anti-VIH</b>		
		Étant donné que certains anti-VIH, comme le ritonavir, inhibent le métabolisme du vérapamil, les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de vérapamil peuvent augmenter en cas d'administration concomitante. Administrer le traitement combiné avec prudence ou réduire la dose de chlorhydrate de vérapamil.
<b>Agents immunologiques</b>		
Cyclosporine	↑ ASC, $C_{\text{éq}}$ et $C_{\text{max}}$ de la cyclosporine de 45 % chez les patients ayant subi une transplantation rénale.	L'administration concomitante de vérapamil et d'agents immunodépresseurs, substrats et inhibiteurs connus du CYP3A4, peut se solder par une augmentation des taux plasmatiques de chacun des agents. On doit donc envisager d'ajuster la posologie lorsque ces agents sont administrés en concomitance, ce que l'on peut évaluer par la mesure des taux sanguins et de la tension artérielle, ainsi que par la surveillance clinique des autres symptômes du patient.
Sirolimus	↑ possible des taux de sirolimus.	
Tacrolimus	↑ possible des taux de tacrolimus.	
<b>Anesthésiques (administrés par inhalation)</b>		
		Les expériences menées chez les animaux montrent que les anesthésiques volatils dépriment l'activité cardiovasculaire en inhibant l'entrée des ions calcium. Par conséquent, en cas d'utilisation concomitante d'anesthésiques volatils et d'antagonistes du calcium, comme le chlorhydrate de vérapamil, il faut veiller à augmenter les doses très graduellement, afin d'éviter tout effet hémodynamique excessif.
<b>Régulateurs du métabolisme des lipides</b>		
Atorvastatine	↑ possible des taux d'atorvastatine et ↑ ASC ( $\approx 42,8\%$ ) du vérapamil.	Si l'on commence un traitement par un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase chez un patient qui prend déjà du chlorhydrate de vérapamil, on doit administrer la plus petite dose possible au début, puis l'augmenter progressivement. Si l'on commence un traitement par le chlorhydrate de vérapamil chez un patient qui prend déjà un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase (p. ex. atorvastatine, simvastatine ou lovastatine), on doit envisager de réduire la dose de la statine, puis de la rajuster ensuite en fonction des concentrations sériques de cholestérol. La fluvastatine, la pravastatine et la rosuvastatine n'étant pas métabolisées par le CYP3A4, ces agents sont moins susceptibles d'interagir avec le chlorhydrate de vérapamil.
Lovastatine	↑ possible des taux de lovastatine.	
Simvastatine	↑ ASC ( $\approx 2,6X$ ) et de la $C_{\text{max}}$ ( $\approx 4,6X$ ) de la simvastatine chez les sujets en bonne santé.	
<b>Bloqueurs neuromusculaires</b>		
		Les données cliniques et les études animales suggèrent que le chlorhydrate de vérapamil peut potentialiser l'activité des bloqueurs neuromusculaires (curarisants et dépolarisants). Il peut donc être nécessaire, en cas d'utilisation concomitante, de réduire la dose de chlorhydrate de vérapamil et/ou celle du bloqueur neuromusculaire.
<b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</b>		
Acide acétylsalicylique		Le risque d'effets indésirables hémorragiques dus aux effets antiplaquettaires synergiques de l'acide acétylsalicylique et du chlorhydrate de vérapamil doit être pris en considération chez les patients qui prennent ces deux agents en concomitance.
<b>Agonistes des récepteurs sérotoninergiques</b>		

Almotriptan	↑ ASC (≈ 20 %) et ↑ C <sub>max</sub> (≈ 24 %) de l'almotriptan.	
<b>Uricosuriques</b>		
Colchicine		La colchicine est un substrat et du CYP3A4, et de la glycoprotéine de transport extracellulaire P-gp. Le chlorhydrate de vérapamil, quant à lui, est un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp. Par conséquent, en cas d'administration concomitante de ces deux agents, l'inhibition du CYP3A4 et/ou de la P-gp par le chlorhydrate de vérapamil peut entraîner une augmentation de l'exposition à la colchicine. L'utilisation combinée de ces deux agents n'est pas recommandée.
Sulfinpyrazone	↑ clairance orale (≈ 3X) du vérapamil et ↓ biodisponibilité (≈ 60 %).	Réduction possible des effets hypotenseurs du chlorhydrate de vérapamil.
<b>Vasodilatateurs</b>		
		L'utilisation concomitante avec un vasodilatateur peut potentialiser l'effet hypotenseur.

### **Emploi chez les patients présentant une diminution de la transmission neuromusculaire**

Le chlorhydrate de vérapamil, a-t-on signalé, réduit la transmission neuromusculaire chez les patients atteints de la myopathie de Duchenne, et selon d'autres rapports, il retarderait la récupération après un blocage neuromusculaire produit par le vécuronium. Par conséquent, il peut être nécessaire de réduire la dose de chlorhydrate de vérapamil chez les patients présentant une diminution de la transmission neuromusculaire.

### **Interactions médicament-aliments**

Chez des volontaires sains, la consommation répétée de quantités importantes de jus de pamplemousse a fait augmenter l'ASC du R-vérapamil et du S-vérapamil de 49 % et 37 % respectivement. Les valeurs correspondantes de la C<sub>max</sub> ont quant à elles augmenté de 75 % et 51 % respectivement. La demi-vie d'élimination et la clairance rénale de l'un et l'autre énantiomères n'ont cependant pas été modifiées.

### **Interactions médicament-herbes médicinales**

Chez des volontaires sains, l'administration de doses multiples de millepertuis a fait diminuer l'ASC du R-vérapamil et du S-vérapamil de 78 % et 80 % respectivement et a entraîné une chute semblable de la C<sub>max</sub>.

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

On n'a pas évalué s'il existe des interactions entre le médicament et les épreuves de laboratoire.

### **Interactions médicament-mode de vie**

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

Le chlorhydrate de vérapamil peut affecter la vigilance à divers degrés, au point d'altérer la capacité de conduire une automobile, de faire fonctionner certaines machines ou d'exécuter d'autres tâches dangereuses. Tel est particulièrement le cas au début du traitement ainsi que lors d'une augmentation de la dose ou encore lorsque le patient change de traitement ou prend le médicament avec de l'alcool.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Les effets antihypertenseurs des comprimés de chlorhydrate de vérapamil à libération prolongée se manifestent dès la première semaine du traitement. La dose optimale est généralement plus faible chez les patients qui prennent des diurétiques, car on peut alors s'attendre à des effets antihypertenseurs additifs.

*Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale* – Le chlorhydrate de vérapamil doit être administré avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, la dose devant alors être ajustée avec soin et graduellement, selon la tolérance et la réponse du patient. On veillera du reste à surveiller toute prolongation anormale de l'espace PR, de même que les autres signes de surdosage. Le chlorhydrate de vérapamil ne doit pas être utilisé en présence de dysfonction hépatique grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Insuffisance hépatique**).

### **Substitution des comprimés NOVO-VERAMIL SR aux comprimés NOVO-VERAMIL**

En cas de substitution des comprimés à libération prolongée NOVO-VERAMIL SR (chlorhydrate de vérapamil) aux comprimés NOVO-VERAMIL (chlorhydrate de vérapamil), la dose quotidienne totale (en milligramme) peut demeurer la même.

### **Dose recommandée et ajustement posologique**

#### **COMPRIMÉS NOVO-VERAMIL**

Le vérapamil doit être pris avec des aliments (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Influence des aliments**).

#### **1. Angine de poitrine**

Chez l'adulte, la dose initiale quotidienne est habituellement de 3 ou 4 comprimés NOVO-VERAMIL (chlorhydrate de vérapamil) à 80 mg. Cette dose peut être portée à 120 mg 3 ou 4 fois par jour, jusqu'à obtention de la réponse optimale. Ne pas dépasser 480 mg par jour. Dans certains cas, la dose peut être réduite après amélioration de l'état clinique.

#### **2. Tachycardies supraventriculaires paroxystiques**

Dès que possible, remplacer le traitement i.v. par un traitement p.o. Chez l'adulte, utiliser le même schéma posologique que pour l'angine de poitrine. La durée du traitement dépend de la

cause sous-jacente et des antécédents de récurrence. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de données suffisantes pour déterminer quelle est la posologie la plus sûre et la plus efficace chez les enfants.

### **3. Fibrillation ou flutter auriculaires avec réponse ventriculaire rapide**

Les comprimés NOVO-VERAMIL peuvent être utilisés chez les adultes dont l'état n'est pas complètement maîtrisé par l'administration de digitaliques. La dose peut être la même que pour le traitement de l'angine de poitrine, mais le médecin doit savoir que les concentrations plasmatiques de digoxine peuvent augmenter lors d'un traitement concomitant, et qu'il peut par conséquent être nécessaire de réduire la dose de digoxine (voir **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

### **4. Mycardiopathie hypertrophique obstructive**

La dose initiale est habituellement de 80 à 120 mg 3 ou 4 fois par jour. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'administrer jusqu'à 600 à 720 mg par jour.

### **5. Hypertension essentielle légère ou modérée**

La dose de NOVO-VERAMIL doit être ajustée au cas par cas, selon la tolérance et la réponse du patient.

Habituellement, la dose initiale est de 80 mg trois fois par jour. Elle peut ensuite être portée à 160 mg trois fois par jour, mais la quantité quotidienne totale administrée ne doit pas dépasser 480 mg.

Les effets antihypertenseurs du médicament se feront sentir dès la première semaine. Compte tenu des effets antihypertenseurs additifs, la dose optimale devrait être plus faible chez les patients qui prennent également des diurétiques.

**Emploi chez les personnes âgées :** Il peut être justifié d'employer des doses plus faibles de NOVO-VERAMIL chez les personnes âgées ( $\geq 65$  ans) (voir **PRÉCAUTIONS**). Étant donné que les personnes âgées peuvent être plus sensibles que les adultes aux effets du médicament, la dose doit être ajustée avec soin et graduellement, selon la tolérance et la réponse du patient. Comme il n'existe pas de comprimés standard de teneur adéquate pour les personnes âgées, on peut envisager d'augmenter graduellement la posologie en administrant un demi-comprimé NOVO-VERAMIL à 120 mg par jour pour commencer.

**Emploi chez les patients atteints d'insuffisance hépatique :** NOVO-VERAMIL doit être administré avec prudence chez les insuffisants hépatiques. La dose doit être ajustée avec soin et graduellement, selon la tolérance et la réponse du patient. On doit en outre surveiller toute prolongation anormale de l'espace PR, de même que les autres signes de surdosage. À l'heure actuelle, NOVO-VERAMIL ne devrait pas être employé chez les patients souffrant de dysfonctionnement hépatique grave (voir **MISES EN GARDE – Insuffisance hépatique**).

**Emploi chez les patients atteints d'insuffisance rénale :** NOVO-VERAMIL doit être administré avec prudence chez les insuffisants rénaux. La dose doit être ajustée avec soin et

graduellement, selon la tolérance et la réponse du patient. On doit en outre surveiller toute prolongation anormale de l'espace PR, de même que les autres signes de surdosage.

## **COMPRIMÉS NOVO-VERAMIL SR**

### **Hypertension essentielle légère ou modérée**

La posologie doit être individualisée en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse à NOVO-VERAMIL SR. La dose sera donc augmentée graduellement en fonction de l'efficacité thérapeutique et de l'innocuité du médicament, lesquelles devront être évaluées une fois par semaine, environ 24 heures après la dernière dose.

Chez l'adulte, la dose initiale habituelle est de 180 à 240 mg par jour, mais elle peut être augmentée jusqu'à 240 mg *bid* au besoin. Les comprimés NOVO-VERAMIL SR ne sont pas offerts en teneur de 180 mg, mais d'autres fabricants proposent de tels comprimés de chlorhydrate de vérapamil à libération prolongée. La dose quotidienne maximale ne devrait pas dépasser 480 mg.

Le tableau III ci-dessous présente les intervalles posologiques correspondant à des posologies quotidiennes spécifiques.

**Tableau III — Intervalles posologiques recommandés correspondant à certaines posologies quotidiennes spécifiques.**

Dose quotidienne totale de NOVO-VERAMIL SR	Intervalle posologique recommandé
180 mg	Chaque matin avec le petit déjeuner
240 mg	Chaque matin avec le petit déjeuner
360 mg	180 mg chaque matin + 180 mg chaque soir avec les repas ou 240 mg chaque matin + 120 mg chaque soir avec les repas
480 mg	240 mg chaque matin + 240 mg chaque soir avec les repas

### **Personnes âgées**

Il peut être justifié d'employer des doses plus faibles de NOVO-VERAMIL SR (c.-à-d. 120 mg) chez les personnes âgées ( $\geq 65$  ans) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations et cas particuliers, Personnes âgées**). La dose doit être ajustée avec soin et graduellement, selon la tolérance et la réponse du patient.

### **Administration**

On déconseille d'écraser ou de mâcher les comprimés à libération prolongée NOVO-VERAMIL SR (chlorhydrate de vérapamil), car cela en altérerait la structure et nuirait par le fait même au processus de libération prolongée. Les comprimés NOVO-VERAMIL SR à 240 mg peuvent cependant être divisés en deux.

Les comprimés NOVO-VERAMIL SR se prennent avec de la nourriture (voir **MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Influence des aliments**).

## SURDOSAGE

**Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.**

Des comptes rendus de surdosage intentionnel de chlorhydrate de vérapamil font état des symptômes suivants : hypotension (allant de passagère à grave), bradycardie allant jusqu’au bloc AV de degré élevé et à l’arrêt sinusal, hyperglycémie, stupeur et acidose métabolique. Les troubles de la conduction ayant été observés comprennent les manifestations suivantes : prolongation du temps de conduction dans le nœud AV, dissociation AV, rythme nodal, fibrillation ventriculaire et asystole. Des cas de décès dû au surdosage ont été observés.

Le traitement du surdosage repose sur des mesures de soutien. En cas d’absence de motilité gastro-intestinale, administrer un lavage gastrique même s’il s’est écoulé plus de 12 heures après l’ingestion. La stimulation bêta-adrénergique ou l’administration parentérale d’une solution de calcium peut augmenter le flux du calcium à travers les canaux lents.

Ces interventions pharmacologiques ont été efficaces dans le traitement du surdosage de chlorhydrate de vérapamil. Toute réaction hypotensive importante sur le plan clinique doit être traitée par l’administration de vasopresseurs. Le bloc AV commande le recours à l’atropine ainsi qu’à la stimulation cardiaque. En cas d’asystole, administrer un vasopresseur (p. ex. du chlorhydrate d’isoprotérénol) et pratiquer la technique spécialisée de réanimation cardiorespiratoire habituelle. Le vérapamil n’est pas éliminé par hémodialyse. Si le surdosage comporte une grande quantité de chlorhydrate de vérapamil à libération prolongée, il ne faut pas oublier que la libération du principe actif et son absorption dans l’intestin peuvent prendre plus de 48 heures. Ainsi, dépendamment du moment où le produit a été ingéré, des comprimés non entièrement dissous peuvent être présents un peu partout dans le tractus gastro-intestinal et agir comme dépôts de médicament. Dans ce cas, des mesures d’élimination vigoureuses sont indiquées, comme l’induction du vomissement, l’évacuation du contenu de l’estomac et du grêle sous endoscopie, le lavage intestinal et l’administration de lavements hauts.

Dans les faits, le traitement et la posologie utilisés dépendent de la gravité de la situation clinique et repose sur le jugement du médecin traitant. Les patients souffrant de myocardiopathie hypertrophique et traités par le chlorhydrate de vérapamil ne devraient pas recevoir d’agents inotropes positifs, marqués d’un astérisque dans le tableau IV.

**Tableau IV — Effets indésirables du surdosage de vérapamil et traitements recommandés.**

Effet indésirable	Traitement éprouvé	Traitement théoriquement bien justifié	Traitement de soutien
Choc, insuffisance cardiaque, hypotension marquée	Sel de calcium (p. ex. gluconate de calcium i.v.; bitartrate de métaraminol* i.v.)	chlorhydrate de dopamine* i.v.; chlorhydrate de dobutamine* i.v.	liquides i.v.; position de Trendelenburg

Bradycardie, bloc AV, asystole	chlorhydrate d'isoprotérénol* i.v.; sulfate d'atropine i.v.; stimulation cardiaque		liquides i.v. (goutte-à-goutte)
Fréquence ventriculaire rapide (due à la conduction antérograde dans la fibrillation ou le flutter avec syndrome de WPW ou de LGL)	Cardioversion (peut nécessiter une énergie élevée); procaïnamide i.v.; chlorhydrate de lidocaïne i.v.		liquides i.v. (goutte-à-goutte)

\* agent inotrope positif ; i.v. = intraveineux

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

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

Le chlorhydrate de vérapamil ralentit la vitesse de conduction dans le nœud AV et prolonge la durée des périodes réfractaires effectives. Le chlorhydrate 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 chlorhydrate de vérapamil peut raccourcir la période réfractaire effective des voies accessoires de conduction antérograde. Une accélération de la fréquence ventriculaire et/ou une fibrillation ventriculaire consécutives à l'administration de chlorhydrate de vérapamil ont été signalées chez des patients souffrant de flutter ou de fibrillation auriculaires avec une voie accessoire de conduction AV (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire, Troubles de la conduction**). Le chlorhydrate de vérapamil exerce un effet anesthésique local qui, sur une base équimolaire, équivaut à 1,6 fois celui de la procaïne.

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

L'administration de chlorhydrate de vérapamil ne modifie pas la concentration plasmatique des électrolytes, du glucose ou de la créatinine. L'effet hypotenseur du chlorhydrate de vérapamil n'est pas atténué par un apport accru de sodium.

Le chlorhydrate de vérapamil n'a aucun effet sur les fractions lipoprotéiques du plasma chez les hypertendus dont la lipidémie est normale.

### **Pharmacodynamie**

Au cours d'une étude menée chez cinq patients de sexe masculin en bonne santé, on a observé que l'énantiomère S du vérapamil a un pouvoir de ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire 8 à 20 fois supérieur à celui de l'énantiomère R. Dans une autre étude, le pouvoir de réduction de la contractilité myocardique de l'énantiomère S à l'endroit de bandes de septum isolées du ventricule gauche de cinq patients présentant une atteinte mitrale s'est révélé 8 fois supérieur à celui l'énantiomère R.

### **Pharmacocinétique**

#### **Absorption**

Le chlorhydrate de vérapamil est un mélange racémique, c'est-à-dire qu'il contient une quantité égale des deux énantiomères R et S. Après administration par voie orale, plus de 90 % de la dose de chlorhydrate de vérapamil est absorbée dans l'intestin grêle et, au cours du premier passage dans la circulation porte, il se produit une biotransformation rapide, stéréosélective. Dans la circulation générale, la concentration des énantiomères R et S dépend de la voie et de la vitesse d'administration, de même que de la vitesse et de l'étendue de la libération du principe actif à partir de la forme posologique.

Les informations suivantes sur la biodisponibilité n'ont pas été recueillies auprès des populations les plus susceptibles d'être traitées par le chlorhydrate de vérapamil mais proviennent plutôt de volontaires en bonne santé.

Au cours d'une étude menée chez cinq volontaires en bonne santé, la biodisponibilité générale du chlorhydrate de vérapamil à libération immédiate administré par voie orale s'est située entre 33 % et 65 % dans le cas de l'énantiomère R et entre 13 % et 34 % dans celui de l'énantiomère S. Sur le plan pharmacologique, l'énantiomère S est plus actif que l'énantiomère R (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamie et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacologie animale, Pharmacodynamie**).

Il existe une corrélation non linéaire entre la dose administrée et les taux plasmatiques de chlorhydrate de vérapamil. Au cours de la période initiale de l'ajustement posologique, on observe une relation entre la concentration plasmatique de chlorhydrate de vérapamil total (énantiomères R et S combinés) et l'allongement de l'espace PR. La demi-vie d'élimination moyenne, évaluée lors d'études portant sur l'administration de doses uniques de chlorhydrate de vérapamil à libération immédiate, s'est chiffrée entre 2,8 et 7,4 heures. Après atteinte de l'état d'équilibre, la demi-vie du chlorhydrate de vérapamil a augmenté, pour se situer, dans ces mêmes études, entre 4,5 et 12,0 heures (après moins de 10 doses administrées l'une après l'autre toutes les 6 heures par voie orale). La demi-vie du chlorhydrate de vérapamil peut également augmenter durant la période d'ajustement posologique. La clairance et l'élimination du chlorhydrate de vérapamil diminuent avec le vieillissement.



Environ 8 heures après l'administration de doses multiples de chlorhydrate de vérapamil sous forme de comprimés à libération prolongée de 240 mg en association avec des aliments, les concentrations plasmatiques de pointe observées au cours d'une étude à répartition aléatoire menée chez 44 jeunes sujets en bonne santé s'élevaient à 188 ng/mL dans le cas de l'énantiomère R et à 76 ng/mL dans celui de l'énantiomère S. L'ASC<sub>0-24</sub> de l'énantiomère R et celle de l'énantiomère S étaient respectivement de 2553 et 1046 ng•h/mL. Des résultats semblables ont été obtenus dans le cas du norvérapamil plasmatique.

Une étude croisée (période de sevrage de 7 jours) avec répartition aléatoire des sujets a été menée chez 12 jeunes hommes en bonne santé (de 19 à 37 ans) répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un devant recevoir une dose orale unique de 240 mg de chlorhydrate de vérapamil sous forme de comprimé à libération immédiate (sujets à jeun), l'autre, sous forme de comprimé à libération prolongée (sujets non à jeun). Des prélèvements sanguins ont été effectués en série sur une période de 48 heures, afin de déterminer la concentration du médicament et d'en tirer les données pharmacocinétiques figurant dans le tableau V.

**Tableau V — Paramètres pharmacocinétiques mesurés après administration d'une dose unique de chlorhydrate de vérapamil sous forme de comprimé à libération immédiate et de comprimé à libération prolongée.**

Paramètre	Chlorhydrate de vérapamil sous forme de comprimé à libération immédiate (240 mg)		Chlorhydrate de vérapamil sous forme de comprimé à libération prolongée (240 mg)	
	R-vérapamil	S-vérapamil	R-vérapamil	S-vérapamil
C <sub>max</sub> (ng/mL)	258	59,0	60,1	11,3
t <sub>max</sub> (h)	1,46	1,58	10,8	11,8
ASC <sub>0-48</sub> (ng•h/mL)	1250	261	918	150

Le tableau VI ci-après présente les paramètres pharmacocinétiques obtenus dans une étude menée chez 11 volontaires ayant reçu le produit deux fois par jour sous forme de comprimés à libération prolongée administrés à 12 heures d'intervalle ou trois fois par jour sous forme de comprimés à libération immédiate administrés à intervalles de 8 heures.

**Tableau VI — Paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de vérapamil mesurés à l'état d'équilibre après administration de comprimés à libération immédiate et de comprimés à libération prolongée.**

Paramètre	Chlorhydrate de vérapamil sous forme de comprimés à libération immédiate de 120 mg** (360 mg par jour)	Chlorhydrate de vérapamil sous forme de comprimés à libération prolongée de 240 mg** (360 mg par jour)	Chlorhydrate de vérapamil sous forme de comprimés à libération prolongée de 240 mg* (480 mg par jour)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	289,4	250,5	298,4
C <sub>min</sub> (ng/mL)	80,1	110,7	152,0
t <sub>max</sub> (h)	1,4	4,5	4,4
t <sub>1/2</sub> (h)	6,1	8,2	8,7
ASC <sub>0-∞</sub> (ng•h/mL)	1850	3466	4484
ASC <sub>0-36</sub> (ng•h/mL)	1809	3154	4116

\* dernière dose : 240 mg

\*\* dernière dose : 120 mg

Les données ont été calculées à partir d'échantillons prélevés à intervalles fréquents au cours des 36 heures faisant suite à l'administration de la dernière dose.

### **Distribution**

Le chlorhydrate de vérapamil traverse le placenta et peut être décelé dans le sang de la veine ombilicale au moment de l'accouchement. Il est également excrété dans le lait maternel.

### **Métabolisme**

Chez les hommes en bonne santé, le chlorhydrate de vérapamil subit un important métabolisme hépatique après administration du produit par voie orale, lequel fait intervenir les isoenzymes CYP3A4, CYP1A2 et CYP2C du système de cytochromes P<sub>450</sub> hépatiques. Treize métabolites urinaires ont été identifiés. À l'équilibre, le norvérapamil peut atteindre des concentrations plasmatiques voisines de celles du vérapamil. Comme on l'a observé dans une étude menée chez le chien, l'activité cardiovasculaire du norvérapamil correspond à environ 20 % de celle du vérapamil. Le taux de liaison du médicament à l'albumine plasmatique s'élève à 94 % pour l'isomère R et à 88 % pour l'isomère S. De plus, le R-vérapamil et le S-vérapamil se lient à la glycoprotéine  $\alpha_1$ -acide plasmatique dans une proportion de 92 % et 86 % respectivement.

### **Excrétion**

Environ 70 % de la dose est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine, et 16 % ou plus se retrouvent dans les fèces dans les 5 jours suivant l'administration. Environ 3 % à 4 % du médicament est excrété tel quel dans l'urine.

### **Influence des aliments**

L'administration des comprimés de chlorhydrate de vérapamil à libération prolongée avec des aliments se solde par une augmentation marquée du  $t_{\max}$  (45 % à 75 %) ainsi que par une légère diminution de la  $C_{\max}$  ( $\approx$  15 %) et de l'ASC (1 % à 8 %). La prise concomitante d'aliments produit donc une légère diminution de la biodisponibilité (ASC), mais elle réduit l'écart entre les concentrations maximales et minimales.

### **Populations et états particuliers**

#### **Personnes âgées**

La pharmacocinétique du chlorhydrate de vérapamil observée chez les personnes âgées ( $\geq$  65 ans) est sensiblement différente de celle observée chez leurs cadets. En effet, l'ASC augmente d'environ 80 % chez les personnes âgées, et la clairance étant plus faible, il s'ensuit une augmentation de la demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ).

#### **Sexe**

L'influence du sexe sur le chlorhydrate de vérapamil administré sous forme de comprimés NOVO-VERAMIL SR n'a pas été étudiée.

#### **Race**

L'influence de la race sur le chlorhydrate de vérapamil administré sous forme de comprimés NOVO-VERAMIL SR n'a pas été étudiée.

### **Insuffisance hépatique**

L'ampleur de la biotransformation du chlorhydrate de vérapamil, au cours du premier passage hépatique, peut varier d'une population de patients à l'autre, selon l'état de la fonction hépatique des sujets. Ainsi chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, le métabolisme est plus lent et la demi-vie d'élimination s'étire jusqu'à 14 à 16 heures (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Insuffisance hépatique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Insuffisance rénale**

Environ 70 % de la dose de chlorhydrate de vérapamil est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine. La clairance corporelle totale du chlorhydrate de vérapamil s'est chiffrée à 12,08 mL/min/kg après administration par voie intraveineuse chez des volontaires en bonne santé d'une étude, tandis que chez des patients souffrant de néphropathie avancée, elle a chuté à 5,33 mL/min/kg. Cette observation suggère que la clairance du chlorhydrate de vérapamil est plus faible chez les patients atteints d'une maladie rénale. Aucune différence pharmacocinétique n'a cependant été observée dans deux études au cours desquelles le chlorhydrate de vérapamil a été administré par voie orale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale, Insuffisance rénale**).

### **Polymorphisme génétique**

L'influence du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de vérapamil n'a pas été étudiée.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver les comprimés NOVO-VERAMIL et NOVO-VERAMIL SR à l'abri de la lumière, entre 15 °C et 30 °C. Les doses unitaires doivent être gardées à l'abri de la lumière et d'une humidité excessive, entre 15 °C et 25 °C.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

NOVO-VERAMIL à 80 mg : Comprimés jaunes de forme ronde enrobés de sucre contenant 80 mg de vérapamil sous forme de chlorhydrate. Ingrédients non médicinaux : amidon prégélifié, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium. Ingrédients de l'enrobage : AD&C jaune n° 6, alcool 3A, citrate de triéthyle, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polydextrose, polyéthylèneglycol, talc et triacétine.

NOVO-VERAMIL à 120 mg : Comprimés blancs de forme ronde enrobés de sucre contenant 120 mg de vérapamil sous forme de chlorhydrate. Ingrédients non médicinaux : amidon prégélifié, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium. Ingrédients de l'enrobage : citrate de triacétyle, dioxyde de titane, hypromellose, méthanol, polydextrose, polyéthylèneglycol et talc.

NOVO-VERAMIL SR à 240 mg : Comprimés enrobés sécables vert pâle en forme de capsules biconvexes contenant 240 mg de vérapamil sous forme de chlorhydrate. Ingrédients non

médicinaux : alginate de sodium, cellulose microcristalline, povidone et stéarate de magnésium.  
Ingrédients de l'enrobage : AD&C bleu n° 1, AD&C jaune n° 6, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylèneglycol et polysorbate.

NOVO-VERAMIL et NOVO-VERAMIL SR sont offerts en flacons de 100, 500 et 1000 comprimés, et en boîtes de 100 doses unitaires.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

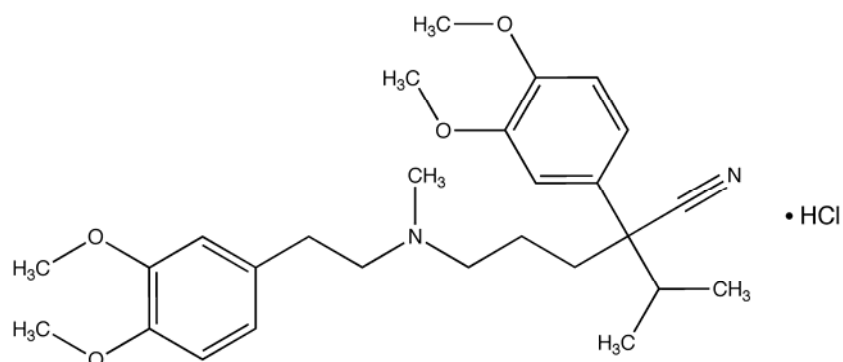
Dénomination commune : Chlorhydrate de vérapamil

Dénomination systématique : Chlorhydrate d' $\alpha$ -isopropyl- $\alpha$ -[(*N*-méthyl-*N*-homovératryl)- $\gamma$ -aminopropyl]-3,4-diméthoxyphénylacétonitrile

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

Masse moléculaire : 491,07

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Inodore ou presque, le chlorhydrate de vérapamil est une poudre cristalline au goût amer de couleur blanche ou presque blanche. Entièrement soluble dans le chloroforme, ce composé ne se dissout que peu dans l'éthanol, et dans l'eau, sa solubilité est de 1 partie pour 20 de solvant. Le chlorhydrate de vérapamil a un point de fusion de 140 °C et doit être protégé de la lumière.

## ESSAIS CLINIQUES

Le tableau ci-dessous présente les paramètres de pharmacocinétique des comprimés Novo-Veramil et Isoptin<sup>®</sup> à 80 mg, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative bilatérale à dose unique.

Vérapamil (1 x 80 mg) D'après les données mesurées <b>non corrigées en fonction de la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	272,99 202,51 (74,18)	280,92 172,36 (61,35)	92,88	82,18-104,97
ASC <sub>1</sub> (ng•h/mL)	306,47 211,11 (68,88)	309,65 178,66 (57,70)	96,39	86,50-107,42
C <sub>max</sub> (ng/mL)	68,23 42,07 (61,65)	74,57 40,74 (54,63)	89,28	78,16-101,98
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,42 (0,64)	1,33 (0,51)		
t <sub>1/2</sub> (h)	3,30 (1,02)	3,14 (0,83)		

\* Comprimés Novo-Veramil à 80 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

<sup>†</sup> Comprimés Isoptin<sup>®</sup> à 80 mg (Laboratoires Abbott, Limitée, Canada) achetés au Canada.

<sup>§</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

Le tableau ci-dessous présente les paramètres de pharmacocinétique des comprimés Novo-Veramil SR et Isoptin<sup>®</sup> SR à 240 mg, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative à doses multiples menée chez 24 volontaires de sexe masculin en bonne santé.

Vérapamil (1 x 240 mg) D'après les données mesurées <b>non corrigées en fonction de la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>τ</sub> (ng•h/mL)	1339 1417,88 (33)	1394 1530,16 (44)	96	87-106
C <sub>max</sub> (ng/mL)	113,3 124,48 (42)	103,5 115,66 (48)	109	
C <sub>min</sub> (ng/mL)	23,1 25,56 (42)	25 28,49 (46)	92	
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	5,0 (2,5)	8,0 (2,6)		

\* Comprimés Novo-Veramil SR à 240 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

<sup>†</sup> Comprimés Isoptin<sup>®</sup> SR à 240 mg (Laboratoires Abbott, Limitée, Canada) achetés au Canada.

<sup>§</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

Le tableau ci-dessous présente les paramètres de pharmacocinétique des comprimés Novo-Veramil SR et Isoptin® SR à 240 mg, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative bilatérale à dose unique menée chez 24 volontaires de sexe masculin en bonne santé venant tout juste de prendre un repas standard.

Vérapamil (1 x 240 mg) D'après les données mesurées <b>non corrigées en fonction de la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	871 963,1 (47)	854 925,5 (40)	102	91-114
ASC <sub>1</sub> (ng•h/mL)	1075 1156,45 (39)	1022 1530,16 (31)	105	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	62 74,5 (77)	66 72,4 (45)	93	78-111
t <sub>max</sub> § (h)	7,0 (4,3)	8,0 (2,6)		
t <sub>1/2</sub> § (h)	10,9 (5,5)	8,9 (5,2)		

\* Comprimés Novo-Veramil SR à 240 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Comprimés Isoptin® SR à 240 mg (Laboratoires Abbott, Limitée, Canada) achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

Le tableau ci-dessous présente les paramètres de pharmacocinétique des comprimés Novo-Veramil SR et Isoptin® SR à 240 mg, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative bilatérale à dose unique menée chez 18 volontaires de sexe masculin en bonne santé à jeun.

Vérapamil (1 x 240 mg) D'après les données mesurées <b>non corrigées en fonction de la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	1200 1329,75 (43)	1188 1274,82 (38)	101	85-120
ASC <sub>1</sub> (ng•h/mL)	1287 1417,79 (33)	1287 1373,22 (36)	100	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	147 165,22 (49)	133 144,92 (38)	110	90-134
t <sub>max</sub> § (h)	4,5 (1,6)	5,0 (4,7)		
t <sub>1/2</sub> § (h)	7,2 (2,9)	7,6 (3,3)		

\* Comprimés Novo-Veramil SR à 240 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Comprimés Isoptin® SR à 240 mg (Laboratoires Abbott, Limitée, Canada) achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie animale**

#### **Pharmacodynamie**

Le chlorhydrate de vérapamil a d'abord été évalué chez des animaux de laboratoire en tant que 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 fait qu'il bloque l'entrée du calcium par les canaux transmembranaires lents, sans pour autant perturber de façon importante l'entrée du sodium par les canaux rapides. Il n'agit pas directement sur la captation du calcium, non plus que sur la liaison ou l'échange de cet ion par les microsomes cardiaques. Il semble plutôt que le vérapamil agisse principalement sur les sites de stockage du calcium à la surface de la membrane.

Dans le 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 la formation normale des 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 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 vérapamil ne modifie pas la vitesse des phases de dépolarisation ou de repolarisation du potentiel d'action cardiaque aux doses utilisées en clinique. Le vérapamil pas de propriétés bêtabloquantes, mais en raison de ses propriétés pharmacodynamiques intrinsèques sur le système de conduction et sur le myocarde, il s'oppose par antagonisme fonctionnel aux influences bêta-adrénergiques sur le cœur.

Dans les études animales, le S-vérapamil s'est avéré respectivement 15 et 50 fois plus actif que le R-vérapamil en ce qui a trait à la réduction de la contractilité du muscle papillaire isolé et perfusé du chien et du muscle papillaire isolé du lapin, et deux fois plus en ce qui a trait à la réduction de la résistance périphérique.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**



**Tableau VII — Dose létale 50 (DL<sub>50</sub>) (mg/kg) du vérapamil.**

	Administration intraveineuse	Administration intrapéritonéale	Administration sous-cutanée	Administration orale
Rat	16	67	107	114
Souris	8	68	68	163
Cochon d'Inde	—	—	—	140
Raton	—	—	—	93 (M)
	—	—	—	113 (F)
Lapereau	—	—	—	114,2 (M)
	—	—	—	129,8 (F)

M = mâle; F = femelle

Les symptômes précédant le décès ont été semblables chez les deux sexes et comprenaient une sédation marquée, une diminution de l'excitabilité, une respiration ardue, des spasmes cloniques et des convulsions.

### **Toxicité subaiguë**

#### **Administration par voie orale**

Des rats (29 animaux/groupe) ont reçu du vérapamil par voie orale pendant 14 semaines, administré par le biais de leur alimentation en doses quotidiennes de 12,5, 25 et 50 mg/kg. Des chiens (4 animaux/groupe) ont reçu les mêmes doses, mais administrées sous forme de capsules, à raison de 6 jours/semaine pendant 15 à 16 semaines. Chez le babouin (2 animaux/groupe), des doses quotidiennes de 2, 4, 8, 16, 32 et 64 mg/kg ont été administrées par la bouche pendant 4 semaines.

Une augmentation dose-dépendante du poids du cœur et des poumons a été observée chez le rat, tandis que chez les chiens ayant reçu les doses de 25 et 50 mg/kg, on a noté une légère perte de poids ainsi qu'une diminution marquée de la fréquence cardiaque jusqu'à la 11<sup>e</sup> semaine, suivie d'un retour graduel à la normale. Des vomissements ont été observés pendant les deux premières semaines de l'étude chez un chien ayant reçu la dose de 12,5 mg/kg, chez un autre ayant reçu la dose de 25 mg/kg, et enfin chez tous ceux qui avaient reçu des doses de 50 mg/kg. On a constaté une augmentation de la SGPT 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 deux 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 aucune altération histologique attribuable au médicament. Aucun changement attribuable au médicament n'a été observé non plus chez les babouins.

#### **Administration par voie intramusculaire**

Des beagles (4 animaux/groupe) ont reçu des doses de 0, 2 et 10 mg/kg, 5 jours par semaine, durant 30 jours. Un œdème au point d'injection a été observé chez tous les animaux, de même qu'une diminution dose-dépendante de la fréquence cardiaque. La dose de 10 mg/kg a provoqué une diminution de l'hémoglobinémie et de l'hématocrite, ainsi qu'une augmentation de la SGPT chez l'un des chiens. Un œdème au point d'injection a été observé à l'autopsie, de même qu'une augmentation du poids de la rate chez les chiens ayant reçu la dose de 10 mg/kg. En outre, une infiltration accrue de cellules inflammatoires dans le foie et quelques altérations dégénératives des hépatocytes ont été notées chez l'un des animaux ayant reçu cette dose.

### **Administration par voie intraveineuse**

Des rats Sprague-Dawley (30 animaux/groupe) ont reçu une dose de vérapamil de 0,2, 1 ou 5,0 mg/kg une fois par jour pendant 4 semaines et des beagles (6 chiens/groupe), une dose 0,1, 0,4 ou 1,6 mg/kg dans les mêmes conditions.

Tous les chiens ayant reçu la dose la plus élevée ont présenté de l'agitation, de la salivation et des difficultés respiratoires. De plus, un retard dans la conduction AV a été observé chez la moitié des animaux. Chez 4 des 6 chiens ayant reçu la dose la plus élevée (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 par voie orale**

Du vérapamil a été administré à des rats (50 animaux/groupe) et à des beagles (6 animaux/groupe), à des doses de 10, 15, 25, 30, 60 et 62,5 mg/kg/j pendant 12 mois chez les premiers, et à des doses de 10, 15, 25, 30, 40, 60, 62,5, 70, 81 et 85 mg/kg pendant 18 mois chez les seconds. Divers signes cliniques ont été observés, de même que des variations de la consommation de nourriture, 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 ÉCG, 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 femelles ayant reçu des doses de 62,5 mg. Une légère diminution du gain pondéral a également été observée dans une étude ultérieure d'une durée de 12 mois. Divers signes de toxicité, tels que vomissements, salivation, hyperplasie gingivale réversible, diminution de la consommation de nourriture, légère perte de poids et élévation transitoire légère ou modérée de la SGPT ont été observés chez les chiens ayant reçu des doses de  $\geq 60$  mg, et trois décès ont été constatés. Une chute des poils ainsi qu'une décoloration du pelage et un retard de la conduction AV ont été notés chez les animaux ayant reçu la dose de 40 mg.

Des altérations atypiques du cristallin (cataractes) ont été observées au cours d'une autre étude chez 8 beagles ayant reçu des doses toxiques (62,5 et 70 mg/kg). Dans une étude ultérieure toutefois, des doses de 81 mg/kg ont été administrées à 4 beagles pendant 18 mois sans qu'aucun cas de cataracte ne soit observé. On en a donc conclu que les altérations de la transparence du cristallin causées par le vérapamil étaient une caractéristique propre au beagle. Cette conclusion est étayée par le fait qu'aucune lésion de ce genre n'a été observée chez les autres espèces animales étudiées au cours de ces études, et par l'absence apparente de toute détérioration du métabolisme glucidique ou énergétique imputable au vérapamil dans le tissu cristallinien. Il est bien connu que les protéines hydrosolubles du cristallin du chien diffèrent de celles des autres espèces.

### **Pouvoirs mutagène et carcinogène**

#### **Pouvoir mutagène**

Aucun signe d'effet mutagène n'a été observé dans les tests de mutagénicité menés *in vitro* avec cinq souches différentes de *Salmonella typhimurium*, non plus que dans les études à la recherche d'aberrations chromosomiques et d'échanges de chromatides sœurs dans des lymphocytes humains, dans le test de mutations géniques au locus HGPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase) dans des cellules V-79 du hamster chinois ou encore dans l'essai de transformation cellulaire avec des cellules d'embryons du hamster syrien. De plus, le vérapamil n'a pas induit d'échanges de chromatides sœurs *in vivo* (hamster chinois).

### **Pouvoir carcinogène**

Du chlorhydrate de vérapamil a été administré par voie orale à 50 rats mâles et à 50 rats femelles dans le cadre d'une étude de 24 mois sur le pouvoir carcinogène du produit. Les animaux des deux sexes ont reçu des doses moyennes respectives de 9,3/9,5, 32,6/33,2 et 112,2/102,5 mg/kg/j par le biais de leur alimentation. Le groupe témoin comprenait deux cents animaux.

Une diminution significative du poids corporel ainsi que des cas de mortalité associés au médicament ont été observés chez les animaux des deux sexes ayant reçu la dose la plus élevée.

Des lésions cardiaques associées à la dose (dilatation, thrombus auriculaires, métaplasie du myocarde, associés à un hydrothorax) ont également été observées dans le groupe ayant reçu la dose élevée. On a considéré que ces lésions cardiaques étaient imputables à l'effet médicamenteux exagéré et chronique qu'entraîne l'administration de 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. Néoplasiques ou non, toutes les lésions observées ont été considérées comme appartenant à la gamme 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 et tératologie**

Des études ont été menées chez le rat et le lapin, dans le cadre desquelles les animaux ont reçu du vérapamil par le biais de leur alimentation et/ou par gavage. Ces études ont porté sur la 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. Certains rats ont reçu des doses de 2,5, 12,5, 25 et 100 mg/kg de poids corporel par gavage et d'autres ont reçu des doses de 1,3, 1,6, 5,2, 7,5, 13,3, 16 et 55 mg/kg de poids corporel dans leurs aliments. Au cours d'une autre étude sur le pouvoir tératogène du vérapamil, des rats ont reçu par gavage des doses de 5, 10 et 20 mg/kg de poids corporel 3 fois par jour, à intervalles d'environ 4,5 heures. Les lapins ont quant à eux reçu des doses de 5 et 15 mg/kg de poids corporel, également administrées par gavage.

Aucun signe de pouvoir tératogène n'a été observé chez l'une ou l'autre de ces espèces et aucun effet embryotoxique n'a été noté chez les rats ayant reçu le médicament par le biais de leur alimentation, non plus que chez ceux ayant reçu des doses  $\geq 12,5$  mg/kg de poids corporel par gavage ou chez ceux ayant reçu le médicament trois fois par jour en doses allant jusqu'à 10 mg/kg. Une augmentation du taux de résorptions fœtales a été observée chez le rat à la dose

quotidienne unique de  $\geq 25$  mg/kg de poids corporel. La dose de 20 mg/kg administrée trois fois par jour a eu des effets embryocides et a 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. L'administration de cette dose par voie orale a également entraîné de l'hypotension chez le rat. Aucune différence dans le taux de résorptions n'a été observée chez le lapin, non plus qu'aucun effet sur la fécondité des rats ou sur le développement de leurs petits en périodes périnatale et postnatale.

## RÉFÉRENCES

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. 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.
4. 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.
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, Vozech S. Pharmacodynamic Comparison of Oral and Intravenous Verapamil in Atrial Fibrillation. *Clin Invest Med* 1980; 3:49-52.
8. 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.
9. 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.
10. 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
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. Klein HO, Lang R, Weiss E, et al. The Influence of Verapamil in Serum Digoxin Concentrations. *Circulation* 1982; 65:998-1003.
15. Miller MR, Withers R, Bhamra R, Holt DW. Verapamil and Breast-feeding. *Eur J Clin Pharmacol*, 1986; 30:125-6.
16. Nayler WG. Cardioprotective Effects of Calcium Ion Antagonists in Myocardial Ischemia. *Clin Invest Med* 1980; 3:91-9.
17. 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.
18. Perez-Reyes M, et al. Interaction Between Ethanol and Calcium Channel Blockers in Humans. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16(4):769-775.
19. Pozenel H. Plasma Concentration and Blood Pressure Effect of a Sustained Release Verapamil Preparation. In *Calcium Antagonists & Hypertension Current Status*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1986, pp 56-65.
20. 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.
21. 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; 48:545-553.
22. Schwartz JB, Keefe DL, Kirsten E, Kates RE, Harrison DC. Prolongation of Verapamil Elimination Kinetics During Chronic Oral Administration. *Am Heart J* 1982; 104:1982-03.
23. Subramanian VB, Bowles MJ, Khurmi NS, Davies AB, Rafferty EB. Randomized Double-blind Comparison of Verapamil and Nifedipine in Chronic Stable Angina. *Am J Cardiol* 1982; 50:696-703.
24. 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.
25. 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.

26. Zacny JP, Yajnik S. Effects of Calcium Channel Inhibitors on Ethanol Effects and Pharmacokinetics in Healthy Volunteers. *Alcohol* 1993;10(6):505-509.
27. A comparative two-way, single-dose bioavailability study of verapamil tablets in normal human volunteers, June 3, 1986.
28. A comparative two-way, multi-dose bioavailability study of verapamil sustained release tablets in normal male volunteers. 20 mai 1992.
29. A comparative two-way, single-dose bioavailability study of verapamil sustained release tablets in normal male volunteers immediately following a standardized meal. Étude terminée le 3 mai 1993.
30. A comparative two-way, single-dose bioavailability study of verapamil sustained release tablets in fasted normal male volunteers. Étude terminée le 10 juin 1993.
31. Monographie de ISOPTIN<sup>®</sup> SR, Laboratoires Abbott, limitée, N° de contrôle : 131123, Date de révision : 5 janvier 2010.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**PrNOVO-VERAMIL**  
(comprimés de chlorhydrate de vérapamil)

et  
**PrNOVO-VERAMIL SR**  
(comprimés de chlorhydrate de vérapamil à libération prolongée)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de NOVO-VERAMIL et de NOVO-VERAMIL SR 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 NOVO-VERAMIL et de NOVO-VERAMIL SR. 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 :

Les comprimés NOVO-VERAMIL peuvent être utilisés dans le traitement des affections suivantes :

1. Angor d'effort chronique stable (douleur thoracique)
2. Angor dû à un spasme coronarien (douleur thoracique)
3. Myocardiopathie hypertrophique obstructive, dans les cas où la chirurgie n'est pas indiquée
4. Fibrillation ou flutter auriculaires avec réponse ventriculaire rapide non maîtrisés par les digitaliques (battements irréguliers)
5. Traitement de suivi après utilisation de vérapamil injectable dans les cas de tachycardie supraventriculaire paroxystique (battements irréguliers)
6. Hypertension essentielle légère ou modérée (tension artérielle élevée)

NOVO-VERAMIL SR est utilisé pour traiter l'hypertension (tension artérielle élevée).

#### Les effets de ce médicament :

Le chlorhydrate de vérapamil est un bloqueur des canaux calciques, c'est-à-dire un médicament qui modifie la quantité de calcium qui pénètre dans les cellules musculaires du cœur et des vaisseaux sanguins, ce qui modifie la force et la vitesse des contractions cardiaques. Ce médicament entraîne également une dilatation des vaisseaux sanguins, de sorte que le sang circule plus facilement dans l'organisme. Ces deux effets contribuent à abaisser la tension artérielle.

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

NOVO-VERAMIL et NOVO-VERAMIL SR ne doivent pas être utilisés dans les cas suivants :

- vous avez une allergie aux ingrédients de NOVO-VERAMIL ou NOVO-VERAMIL SR, c.-à-d. au principe actif ou aux

ingrédients non médicinaux (voir **Les ingrédients non médicinaux sont :** ci-dessous) ;

- vous souffrez de certaines maladies ou de certains problèmes cardiaques graves ;
- vous vous sentez défaillir lorsque vous vous levez ;
- vous avez des symptômes tels que fréquence cardiaque et respiration rapides, anxiété, faiblesse, urines peu abondantes, froideur des mains et des pieds, perte de vigilance. Consultez votre médecin immédiatement.
- vous avez eu une crise cardiaque ;
- votre fréquence cardiaque est lente ou irrégulière ;
- vous allaitez.

Si tel est le cas, demandez conseil à votre médecin.

#### L'ingrédient médicinal est :

NOVO-VERAMIL et NOVO-VERAMIL SR contiennent du chlorhydrate de vérapamil.

#### Les ingrédients non médicinaux sont :

NOVO-VERAMIL à 80 mg et à 120 mg : amidon prégélifié, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Enrobage des comprimés NOVO-VERAMIL à 80 mg : AD&C jaune n° 6, alcool 3A, citrate de triéthyle, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polydextrose, polyéthylène glycol, talc et triacétine.

Enrobage des comprimés NOVO-VERAMIL à 120 mg : citrate de triacétyle, dioxyde de titane, hypromellose, méthanol, polydextrose, polyéthylène glycol et talc.

NOVO-VERAMIL SR à 240 mg : alginate de sodium, cellulose microcristalline, povidone et stéarate de magnésium.

Enrobage des comprimés NOVO-VERAMIL SR à 240 mg : AD&C bleu n° 1, AD&C jaune n° 6, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylène glycol et polysorbate.

#### Les formes pharmaceutiques sont :

Les comprimés NOVO-VERAMIL sont offerts en deux teneurs : 80 mg et 120 mg.

Les comprimés à libération prolongée NOVO-VERAMIL SR sont offerts en teneur de 240 mg.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser NOVO-VERAMIL ou NOVO-VERAMIL SR si :

- vous êtes enceinte ou vous planifiez une grossesse ;
- vous avez une maladie cardiaque ;
- vous avez une maladie rénale ;
- vous avez une maladie du foie ;
- vous prenez des bêtabloquants (voir **Interactions avec ce**



- médicament) ;
- vous souffrez d'une maladie neuromusculaire (p. ex. myasthénie grave ou myopathie de Duchenne).

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

### Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec NOVO-VERAMIL ou NOVO-VERAMIL SR comprennent :

- les bêta-bloquants (p. ex. propranolol, métoprolol, aténolol, timolol) ;
- tout autre médicament pour le traitement de l'hypertension (tension artérielle élevée) ou de l'arythmie (battements cardiaques irréguliers) (p. ex. hydrochlorothiazide, disopyramide, flécaïnide, quinidine, prazosine, térazosine) ;
- la digoxine, la digitoxine, la cimétidine, le lithium, la rifampine, la théophylline, la sulfapyrazone, la clarithromycine, l'érythromycine, la télithromycine, le glyburide, l'almotriptan, la colchicine ;
- la carbamazépine et le phénobarbital ;
- n'importe lequel des tranquillisants majeurs ou des antidépresseurs tricycliques (p. ex. imipramine) ;
- toute benzodiazépine ou agent contre l'anxiété (p. ex. buspirone, midazolam) ;
- tout anti-inflammatoire non stéroïdien (p. ex. acide acétylsalicylique) ;
- les anticancéreux (p. ex. doxorubicine) ;
- certaines médicaments susceptibles d'affecter le système immunitaire (p. ex. cyclosporine, sirolimus, tacrolimus) ; tout bloqueur neuromusculaire (p. ex. atracurium) ;
- certaines hypocholestérolémiants (p. ex. simvastatine, atorvastatine, lovastatine) ;
- certaines médicaments anti-VIH (p. ex. ritonavir) ;
- le jus de pamplemousse ;
- l'alcool ;
- le millepertuis.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

**Angine de poitrine** (douleur thoracique) : Chez l'adulte, la dose de départ habituelle est de un comprimé NOVO-VERAMIL à 80 mg 3 ou 4 fois par jour.

**Tachycardie supraventriculaire paroxystique** (battements irréguliers) : Chez l'adulte, utiliser la même posologie que pour l'angine de poitrine.

**Fibrillation ou flutter auriculaires avec réponse ventriculaire rapide** (battements irréguliers) : La même posologie que pour l'angine de poitrine peut être utilisée.

**Myocardiopathie hypertrophique obstructive** : La dose de départ habituelle est de 80 à 120 mg 3 ou 4 fois par jour.

**Hypertension essentielle légère ou modérée** (tension artérielle élevée) : La posologie doit être ajustée au cas par cas.

En règle générale, la dose de NOVO-VERAMIL est de 80 mg trois fois par jour.

NOVO-VERAMIL SR doit être pris une fois par jour, toujours à la même heure. Chez l'adulte, la dose habituelle est de 180 à 240 mg par jour.

NOVO-VERAMIL et NOVO-VERAMIL SR doivent être pris avec de la nourriture, car cela permet au médicament d'agir mieux.

Les comprimés NOVO-VERAMIL et NOVO-VERAMIL SR ne doivent pas être divisés, écrasés ou mâchés.

### Surdosage :

Si vous-même ou une autre personne que vous connaissez avez pris accidentellement une dose supérieure à la quantité recommandée, communiquez immédiatement avec votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche, et apportez vos comprimés avec vous.

En cas de surdosage accidentel, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé ou avec le centre antipoison de votre région, ou encore rendez-vous à l'urgence de l'hôpital le plus proche, même si vous ne présentez pas de symptômes. Tout cas de surdosage, même mineur, doit être considéré comme sérieux.

### Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre votre comprimé, prenez-en un autre dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf si l'heure de la prochaine dose approche. Si tel est le cas, laissez tomber le comprimé oublié.

Ne prenez jamais deux fois plus de médicament pour compenser un comprimé oublié.

## PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Tout médicament peut causer des effets secondaires en sus des effets désirés. Ces effets, que l'on appelle aussi effets indésirables, ne sont pas toujours tous présents, mais si vous en éprouvez certains, vous pourriez avoir besoin de soins médicaux.

Les effets indésirables les plus courants de NOVO-VERAMIL et NOVO-VERAMIL SR sont la constipation, les étourdissements et la sensation d'être malade (nausées). Les maux de tête et la fatigue sont moins fréquents.

*Si vous ressentez des effets inattendus ou avez des questions concernant les effets mentionnés ci-dessus, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.*

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquents</b>			
Étourdissements et sensation d'évanouissement, tension artérielle trop basse		√	
Difficulté à respirer		√	
Enflure des bras ou des jambes		√	
<b>Peu fréquents</b>			
Battements cardiaques irréguliers		√	
Éruption ou irritation cutanées		√	
Faiblesse musculaire		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de NOVO-VERAMIL ou de NOVO-VERAMIL SR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Rangez NOVO-VERAMIL et NOVO-VERAMIL SR ainsi que tous vos médicaments hors de la portée des enfants.

Conservez les comprimés NOVO-VERAMIL et NOVO-VERAMIL SR à l'abri de la lumière, entre 15 °C et 30 °C. Les comprimés en dose unitaire doivent être gardés entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière et d'une humidité excessive.

Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption, indiquée sur l'emballage.

Conservez les comprimés NOVO-VERAMIL et NOVO-VERAMIL SR dans leur emballage d'origine.

### DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :

1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais)  
1 (877) 777-9117 (français)  
ou en écrivant à : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :  
Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9

Dernière révision : Le 28 mai 2013