

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

VERELAN®

Chlorhydrate de vérapamil en capsules à libération prolongée

120 mg, 180 mg et 240 mg

Antihypertenseur

Fabriqué par :
Recro Gainesville LLC
1300 Gould Drive
Gainesville, Géorgie, É.-U.

Date de la préparation :
21 septembre 2017

Distribué par : À déterminer

Numéro de contrôle de la présentation : 204929

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

VERELAN®

Chlorhydrate de vérapamil, capsules à libération prolongée
120 mg, 180 mg et 240 mg

Antihypertenseur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le vérapamil est un inhibiteur du flux des ions calcium (un bloqueur des canaux lent ou un antagoniste des ions calcium) qui exerce ses effets pharmacologiques par modulation du passage transmembranaire des ions calcium dans le muscle lisse des artères ainsi que dans les cellules contractiles et conductrices du myocarde.

Mode d'action dans le cas de l'hypertension essentielle :

Le chlorhydrate de vérapamil exerce son effet antihypertenseur en provoquant une vasodilatation périphérique et en diminuant la résistance vasculaire périphérique, généralement sans causer de tachycardie réflexe. Ces effets sont médiés par l'inhibition de l'influx d'ions calcium dans les cellules musculaires lisses de la paroi de l'artéριοle. Le vérapamil n'atténue pas la réponse hémodynamique à des exercices isométriques ou dynamiques. L'administration de vérapamil ne modifie pas les taux sériques des électrolytes, du glucose et de la créatinine comparativement aux valeurs de départ. L'effet hypotenseur du vérapamil n'est pas atténué par un apport accru de sodium.

PHARMACOCINÉTIQUE

Formulations à libération immédiate de vérapamil :

Plus de 90 % de la dose de vérapamil administrée par voie orale est absorbée avec les formulations à libération immédiate. La biodisponibilité est comprise entre 20 et 35 % en raison d'une biotransformation rapide au cours du premier passage dans la circulation portale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre une et deux heures après une administration orale. L'administration orale chronique de 120 mg de vérapamil toutes les six heures a entraîné des concentrations plasmatiques de

vérapamil allant de 125 ng/ml à 400 ng/ml avec des valeurs plus élevées signalées de temps en temps. Il existe bien une corrélation non linéaire entre la dose de vérapamil administrée et la concentration plasmatique de vérapamil. Il existe, avec le vérapamil, une relation entre la concentration plasmatique et la prolongation de l'intervalle PR lors du titrage initial de la dose. La demi-vie d'élimination moyenne variait de 4,5 à 12,0 heures après des administrations répétées (au moins 10 doses consécutives administrées à six heures l'une de l'autre). La demi-vie du vérapamil augmente au cours du titrage en raison de la saturation des systèmes enzymatiques hépatiques tandis que les taux plasmatiques de vérapamil augmentent.

Le vieillissement affecte la pharmacocinétique du vérapamil. La demi-vie d'élimination est prolongée chez les personnes âgées.

Chez les hommes en bonne santé, le vérapamil administré par voie orale subit un important métabolisme dans le foie. Douze métabolites ont été identifiés dans le plasma; tous sauf le norvérapamil sont présents en quantités infimes seulement. Le norvérapamil peut atteindre une concentration plasmatique à l'état d'équilibre à peu près égale à celle du vérapamil lui-même. L'activité biologique du norvérapamil semble être équivalente à environ 20 % de celle du vérapamil. Environ 70 % de la dose administrée est excrétée sous forme de métabolites dans les urines et 16 % ou plus dans les matières fécales en cinq jours. Environ 3 à 4 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Approximativement 90 % de la dose est liée aux protéines plasmatiques. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, le métabolisme est retardé plus lentement et la demi-vie d'élimination est prolongée jusqu'à de 14 à 16 heures (consultez les sections MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Des concentrations de vérapamil et de norvérapamil ont été notées dans le liquide céphalo-rachidien après quatre semaines de traitement par voie orale (120 mg quatre fois par jour), avec des coefficients de partage estimés de 0,06 pour le vérapamil et de 0,04 pour le norvérapamil.

Capsules à libération prolongée VERELAN

Dans une étude pharmacocinétique à doses multiples, les concentrations maximales pour une dose unique quotidienne d'une capsule à libération prolongée de VERELAN (chlorhydrate de vérapamil) de 240 mg étaient égales à approximativement 65 % de celles obtenues avec une dose de 80 mg trois fois par jour de comprimés à libération immédiate conventionnels, et les concentrations 24 heures après la dose étaient environ 30 % plus élevées. Les données pharmacocinétiques à l'état d'équilibre sont résumées dans le tableau 1.

Effet de la nourriture : La nourriture n'affecte pas le taux d'absorption du vérapamil provenant de la capsule à libération contrôlée VERELAN. La capsule de VERELAN de 240 mg, lorsqu'elle est donnée avec de la nourriture, produit une C_{max} de 77 ng/ml 9,0 heures après la prise et une ASC (0-inf) de 1387 ng.h/ml. La capsule de VERELAN de 240 mg, lorsqu'elle est donnée à jeun, produit une C_{max} de 77 ng/ml 9,8 heures après la prise et une ASC (0-inf) de 1541 ng.h/ml.

Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales de vérapamil (t_{max}) avec des capsules à libération prolongée de VERELAN (chlorhydrate de vérapamil) s'est avéré être approximativement 7 à 9 heures pour chacune des études sur une dose unique (à jeun), une dose unique (nourri) et des doses multiples (état d'équilibre) ainsi que pour les études pharmacocinétiques de proportionnalité des doses. De même, la demi-vie apparente ($T_{1/2}$) s'est avérée être indépendante de la dose d'environ 12 heures.

TABLEAU 1

COMPARAISON DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE VERELAN VERSUS
LES FORMULATIONS À LIBÉRATION IMMÉDIATE

PARAMÈTRES	COMPRIMÉS À LIBÉRATION IMMÉDIATE TID		VERELAN DOSE UNIQUOTIDIENNE		
	80 mg TID 240 mg/jour	120 mg TID 360 mg/jour	120 mg	240 mg	360 mg
Cmax ng/ml	170,5	289,4	39,4	107,7	173,9
Cmin ng/ml	25,5	80,1	10,8	32,8	61
Tmax h	0,96	1,4	8,2	7,9	7,1
T1/2 h	6,1	6,1	13,6	10,5	9,6
ASC _(0-24 h) ASC _(0-36 h) ng.h/ml	1569	1809	656	1660	2729

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les capsules à libération prolongée de VERELAN (chlorhydrate de vérapamil) sont indiquées pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. Elles devraient normalement être utilisées chez les patients pour qui le traitement à l'aide de diurétiques ou de bêtabloquants a été associé à des effets indésirables inacceptables.

Les capsules à libération prolongée de VERELAN (chlorhydrate de vérapamil) peuvent être essayées comme agent initial chez les patients pour qui l'utilisation de diurétiques et/ou de bêtabloquants est contre-indiquée ou chez les patients souffrant de problèmes médicaux avec lesquels ces médicaments causent souvent des effets indésirables graves.

L'association du vérapamil avec un diurétique s'est avérée être compatible et avoir un effet antihypertenseur additif.

Les capsules à libération prolongée de VERELAN (chlorhydrate de vérapamil) ne devraient pas être utilisées en même temps que des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension (consultez les sections PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'innocuité de l'utilisation concomitante des capsules à libération prolongée de VERELAN (chlorhydrate de vérapamil) et d'autres antihypertenseurs n'a pas été établie et une telle utilisation ne peut être recommandée pour le moment.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, consultez la section FORMES POSOLOGIQUES.
- Hypotension grave.
- Choc cardiogénique.
- Infarctus aigu du myocarde.
- Insuffisance cardiaque congestive grave ou dysfonctionnement ventriculaire gauche grave (sauf secondaire à une tachycardie supraventriculaire pouvant être traitée par le vérapamil administré oralement).
- Bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième ou du troisième degré.
- Maladie du sinus (consultez la section MISES EN GARDE).
- Bradycardie marquée.
- Patients atteints de flutter auriculaire ou de fibrillation auriculaire en présence d'une voie accessoire (p. ex., syndromes de Wolff-Parkinson-White et de Lown-Ganong-Levine) (consultez la section MISES EN GARDE).
- Utilisation concomitante d'ivabradine (consultez la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

MISES EN GARDE

Généralités : Chez les patients souffrant d'une angine ou d'arythmies et prenant des antihypertenseurs, l'effet hypotensif supplémentaire du vérapamil doit être pris en compte.

Insuffisance cardiaque : À cause de l'effet inotropique négatif du vérapamil, le médicament ne doit pas être utilisé chez des patients qui ont une insuffisance cardiaque congestive mal compensée, à moins que l'insuffisance soit compliquée ou causée par une dysrythmie. Si le vérapamil est utilisé chez de tels patients, ceux-ci doivent être digitalisés avant le traitement. Il a été rapporté que les concentrations plasmatiques de digoxine pourraient augmenter avec l'administration chronique de vérapamil (consultez la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

Hypotension : On a fait état, à la suite de l'administration par voie orale de doses uniques et même après quelques mois de traitement, de symptômes d'hypotension comme de la léthargie et de la faiblesse avec une perte de conscience. Une réduction de la dose pourrait être requise chez certains patients.

Distribution de la conduction : Le vérapamil est responsable d'un ralentissement de la conduction dans le nœud AV et pourrait rarement induire un blocage AV de deuxième ou troisième degré, une bradycardie et, dans des cas extrêmes, une asystole.

Le vérapamil entraîne une suppression dépendante de la dose du nœud SA. Chez certains patients, une bradycardie sinusale peut se produire. Ces phénomènes sont plus susceptibles de se produire chez des patients atteints d'une maladie du sinus

(maladie du nœud SA), plus courante chez les patients âgés (consultez la section CONTRE-INDICATIONS).

Bradycardie : L'incidence totale de la bradycardie (rythme ventriculaire inférieur à 50 battements par minute) était de 1,4 % dans les études contrôlées. L'asystole chez les patients autres que ceux atteints de la maladie du sinus est habituellement de courte durée (quelques secondes ou moins) et est suivie d'un retour spontané au rythme du nœud AV ou au rythme sinusal normal. Le traitement approprié doit être entrepris immédiatement si cela ne survient pas rapidement (consultez la section SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE).

Voie accessoire : L'administration IV de vérapamil peut entraîner une accélération significative de la réponse ventriculaire pendant une fibrillation auriculaire ou un flutter auriculaire dans les cas des syndromes de Wolff-Parkinson-White (WPW) ou de Lown-Ganong-Levine (LGL). Bien que le risque que cela se produise avec le vérapamil par voie orale n'a pas été établi, les patients recevant du vérapamil par voie orale peuvent être à risque et son utilisation chez ces patients est contre-indiquée (consultez la section CONTRE-INDICATIONS).

Traitement concomitant avec des inhibiteurs bêta-adrénergiques : En général, il ne faut pas administrer de vérapamil par voie orale aux patients recevant des bêtabloquants, car les effets dépresseurs de chacun des médicaments sur la contractilité du myocarde, la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire pourraient s'additionner.

Le vérapamil n'offre aucune protection contre les dangers du retrait brusque d'un bêtabloquant, et ce retrait doit être effectué par la réduction progressive de la dose du bêtabloquant. On peut ensuite commencer le traitement par du vérapamil en utilisant la dose habituelle.

Patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique : On a noté une variété d'effets indésirables graves chez 120 patients souffrant de cardiomyopathie

hypertrophique qui ont reçu du vérapamil à des doses allant jusqu'à 720 mg/jour. Trois patients sont morts d'œdème pulmonaire; tous avaient une obstruction grave à l'éjection ventriculaire gauche et des antécédents de dysfonction ventriculaire gauche. Huit autres patients présentaient un œdème pulmonaire et/ou une hypotension grave ainsi qu'une pression capillaire bloquée anormalement élevée (supérieure à 20 mmHg); la plupart d'entre eux présentaient une obstruction à l'éjection ventriculaire gauche marquée.

L'administration concomitante de quinidine (consultez la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) a précédé l'hypotension sévère chez trois des huit patients (dont deux ont développé un œdème pulmonaire). Une bradycardie sinusale s'est manifestée chez 11 % des patients, un bloc AV de deuxième degré chez 4 % des patients et un arrêt sinusal chez 2 % des patients. On doit cependant être conscient du fait que ce groupe de patients souffrait d'une grave maladie caractérisée par un haut taux de mortalité. La plupart des effets indésirables ont disparu quand on a diminué la dose; il a cependant fallu, dans certains cas, interrompre la prise de vérapamil.

Taux élevés des enzymes du foie : On a rapporté des augmentations des taux sériques de transaminases avec ou sans augmentation concomitante des taux sériques de phosphatase alcaline et de bilirubine. Dans la littérature médicale, on fait état de plusieurs cas d'atteinte hépatocellulaire causée par le vérapamil qui ont été confirmés avec la réadministration du médicament. On a signalé des symptômes cliniques de malaise, de fièvre et/ou de douleur au quadrant supérieur droit ainsi qu'une augmentation des taux sériques d'AST, d'ALT et de phosphatase alcaline. Il est donc plus prudent d'évaluer périodiquement la fonction hépatique chez les patients recevant du vérapamil.

Insuffisance hépatique : Comme le vérapamil est largement métabolisé par le foie, il doit être administré avec prudence aux patients présentant une insuffisance hépatique. L'insuffisance hépatique prolonge la demi-vie d'élimination du vérapamil à libération immédiate jusqu'à environ 14 ou 16 heures. Une posologie diminuée devrait être utilisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, et une surveillance

attentive d'une prolongation abdominale de l'intervalle PR ou d'autres signes d'un effet pharmacologique excessif doit être effectuée (consultez les sections PHARMACOCINÉTIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : Environ 70 % de la dose de vérapamil administrée est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine. Dans une étude menée chez des volontaires en bonne santé, la clairance corporelle totale après administration IV de vérapamil était de 12,08 ml/min/kg, alors qu'elle n'était plus que de 5,33 ml/min/kg chez des patients souffrant d'une atteinte rénale avancée. Ce résultat pharmacocinétique semble indiquer que la clairance rénale du vérapamil est diminuée en cas d'insuffisance rénale. Aucune différence pharmacocinétique n'a été notée dans deux études utilisant du vérapamil administré par voie orale. Par conséquent, jusqu'à ce que de nouvelles données sont disponibles, le vérapamil doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale; ces patients devraient être surveillés attentivement pour déceler toute prolongation anormale de l'intervalle PR ou d'autres signes d'effets pharmacologiques excessifs (consultez la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

PRÉCAUTIONS

On a observé des changements atypiques du cristallin et l'apparition de cataractes chez le chien beagle. On en a conclu que ces changements étaient spécifiques au chien beagle. (Ces changements ophtalmologiques n'ont pu être notés dans une seconde étude.) Aucun changement de cette nature n'a été signalé dans des études prospectives à long terme menées chez l'humain.

Le vérapamil ne modifie pas les taux de calcium sériques totaux. On laisse cependant entendre, dans un rapport, que des taux de calcium supérieurs à la normale pourraient diminuer l'effet thérapeutique du vérapamil.

Patients présentant un ralentissement (baisse) de la transmission neuromusculaire : On a signalé que le vérapamil ralentit la transmission

neuromusculaire chez les patients atteints de la maladie de Duchenne de Boulogne et que le vérapamil retarde également la récupération après un blocage neuromusculaire par le vécuronium. Il peut être nécessaire de diminuer la posologie de vérapamil quand on l'administre à des patients présentant un ralentissement de la transmission neuromusculaire.

Utilisation chez les personnes âgées : Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration du vérapamil à des patients âgés (≥ 65 ans), tout particulièrement à ceux qui sont sujets à faire de l'hypotension et à ceux qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale. Les effets indésirables ayant une incidence plus fréquente sont notamment les étourdissements et la constipation.

Grossesse : Des études de tératologie et sur la reproduction ont été effectuées avec le vérapamil chez le lapin et le rat avec des doses orales allant jusqu'à respectivement 1,5 fois (15 mg/kg/jour) et 6 fois (60 mg/kg/jour) la dose quotidienne chez l'humain et n'ont révélé aucun signe de tératogénicité ou d'altération de la fertilité. Chez le rat, ce multiple de la dose humaine a cependant entraîné des effets embryocides et causé un retard de croissance et de développement du fœtus, probablement en raison d'effets indésirables maternels qui se sont traduits par une réduction du gain pondéral chez les mères. Cette dose administrée par voie orale a causé une hypotension chez le rat.

Il n'existe aucune étude chez les femmes enceintes. Le vérapamil traverse la barrière placentaire et peut être détecté dans le sang de la veine ombilicale à l'accouchement. La prise de capsules à libération prolongée de VERELAN (chlorhydrate de vérapamil) n'est recommandée chez les femmes enceintes que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

Travail et accouchement : On ignore si l'utilisation du vérapamil durant le travail ou l'accouchement cause des effets indésirables immédiats ou à plus long terme chez le fœtus, s'il prolonge la durée du travail ou encore s'il augmente le besoin de recourir aux forceps ou à tout autre type d'intervention obstétricale.

Femmes qui allaitent : Le vérapamil est excrété dans le lait maternel. À cause du risque d'effets indésirables que peut causer le vérapamil chez les enfants allaités, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant l'administration du médicament.

Utilisation chez les enfants : L'innocuité et le schéma posologique du vérapamil chez les enfants n'ont pas encore été établis.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Bêtabloquants : L'administration concomitante de vérapamil et de bêtabloquants peut entraîner des effets secondaires graves (consultez la section MISES EN GARDE).

Digitale : Un traitement par du vérapamil augmente les taux sériques de digoxine de 50 à 75 % au cours de la première semaine de traitement, et cela peut entraîner une toxicité digitalique. L'influence du vérapamil sur la cinétique de la digoxine est amplifiée chez les patients présentant une cirrhose hépatique. Le vérapamil peut réduire la clairance totale et la clairance non rénale de la digoxine par respectivement 27 et 29 %. On doit réduire la dose d'entretien et de digitalisation quand on administre également du vérapamil et surveiller étroitement le patient pour éviter une digitalisation insuffisante ou excessive. On doit réduire la dose quotidienne de digitale ou arrêter temporairement le traitement chaque fois que l'on craint une digitalisation excessive. Le patient doit être réévalué afin d'éviter une digitalisation insuffisante à l'arrêt de l'utilisation du vérapamil.

Ivabradine : Un essai clinique a montré qu'en raison de son effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4, le vérapamil (à raison de 120 mg 2 f.p.j.), lorsqu'administré en concomitance avec de l'ivabradine, augmente de 2 à 3 fois l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique de l'ivabradine. De plus, le vérapamil et l'ivabradine sont des substances qui réduisent la fréquence cardiaque, c'est pourquoi une coadministration pourrait entraîner une réduction plus importante de la fréquence cardiaque du patient. Par conséquent, l'utilisation concomitante de VERELAN® avec de l'ivabradine est contre-indiquée (consultez la section CONTRE-INDICATIONS).

Antihypertenseurs : L'administration du vérapamil de façon concomitante avec d'autres antihypertenseurs peut avoir un effet additif sur l'abaissement de la tension artérielle. Chez les patients souffrant d'hypertension, une association avec un diurétique s'est avérée être compatible; la compatibilité d'une association avec d'autres antihypertenseurs n'a pas été établie. On ne doit pas associer le vérapamil à des bêtabloquants dans le traitement de l'hypotension.

Antiarythmiques :

Disopyramide : Tant que les données sur les interactions possibles entre le vérapamil et le disopyramide ne seront pas entièrement connues, il vaut mieux s'abstenir d'administrer du disopyramide 48 heures avant ou 24 heures après le vérapamil.

Flécaïnide : Une étude chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante de flécaïnide et de vérapamil pourrait avoir des effets additifs sur la contractilité myocardique, la conduction AV et la repolarisation. Un traitement concomitant par de la flécaïnide et du vérapamil peut entraîner un effet inotropique additif négatif et la prolongation de la conduction auriculo-ventriculaire.

Quinidine : L'utilisation concomitante de vérapamil et de quinidine a entraîné une hypotension marquée chez un petit nombre de patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique. L'association du vérapamil et de la quinidine devrait probablement être évitée chez les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique jusqu'à ce que plus de données soient obtenues.

Les effets électrophysiologiques de la quinidine et du vérapamil sur la conduction AV ont été étudiés chez huit patients. Le vérapamil a contrecarré de façon significative les effets de la quinidine sur la conduction AV. On a signalé une augmentation des concentrations de quinidine pendant le traitement avec du vérapamil.

Nitrates, diurétiques : Aucun effet indésirable cardiovasculaire n'a été attribué à l'utilisation concomitante du vérapamil et de ces agents.

Autre :

Carbamazépine : L'administration concomitante par voie orale de vérapamil et de carbamazépine peut potentialiser les effets neurotoxiques de la carbamazépine. Les symptômes incluent des nausées, une diplopie, des maux de tête, une ataxie ou des étourdissements.

Cimétidine : L'interaction entre la cimétidine et le vérapamil pris de façon chronique n'a pas été étudiée. Des résultats variables ont été obtenus en ce qui concerne la clairance dans les études de courte durée chez des volontaires sains; la clairance du vérapamil était soit réduite ou inchangée.

Lithium : Un traitement par du vérapamil par voie orale pourrait entraîner une baisse des taux sériques de lithium chez des patients qui prennent du lithium par voie orale de façon chronique. Un ajustement de la posologie du lithium pourrait être nécessaire.

Rifampine : Un traitement par de la rifampine pourrait réduire considérablement la biodisponibilité orale du vérapamil.

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

Cyclosporine : Un traitement par du vérapamil pourrait augmenter les taux sériques de cyclosporine.

Anesthésiques par inhalation : Lorsque ces produits sont utilisés en concomitance, les doses d'anesthésiques par inhalation et d'inhibiteurs calciques comme le vérapamil devraient être titrées avec prudence étant donné que des effets hémodynamiques dépressifs additifs ont été observés.

Antagonistes neuromusculaires : Des données cliniques et des résultats d'études menées chez l'animal laissent croire que le vérapamil pourrait potentialiser les effets

des antagonistes neuromusculaires (curariformes et dépolarisants). Il pourrait être nécessaire de diminuer la dose de vérapamil et/ou la dose de l'antagoniste neuromusculaire si ces médicaments sont utilisés de façon concomitante.

Sulphinpyrazone : La clairance orale du vérapamil après l'administration de doses uniques et multiples chez des volontaires a été augmentée, avec une diminution associée de la biodisponibilité, par le sulphinpyrazone.

Théophylline : Des concentrations plasmatiques de théophylline augmentées en raison de l'administration de vérapamil ont été rapportées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans des essais cliniques contrôlés impliquant 289 patients hypertendus traités avec des capsules à libération prolongée de VERELAN (chlorhydrate de vérapamil), la fréquence globale des événements indésirables, indépendamment de la causalité, était de 26 % tandis le taux d'abandon de ces essais en raison d'événements indésirables était de 2 %. Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez plus de 1 % des patients : constipation (7,4 %), maux de tête (5,3 %), vertiges (4,2 %), léthargie (3,2 %), dyspepsie (2,5 %), éruption cutanée (1,4 %), œdème de la cheville (1,4 %), trouble du sommeil (1,4 %) et myalgie (1,1 %).

Les effets indésirables suivants, répartis par système du corps, ont été rapportés lors d'essais cliniques avec d'autres formulations de chlorhydrate de vérapamil (N = 4954). Les effets indésirables les plus graves signalés chez les patients recevant du vérapamil étaient une insuffisance cardiaque (1,8 %), une hypotension (2,5 %), un bloc AV (1,2 %) et une réponse ventriculaire rapide (consultez la section MISES EN GARDE).

Cardiovasculaire : Hypotension 2,5 %, œdème 2,1 %, ICC/œdème pulmonaire 1,9 %, bradycardie 1,4 %, bloc AV, total (1er 2e et 3e degré : 1,2 % ou 2e et 3e degré : 0,8 %).

Système nerveux central : Étourdissements 3,2 %, maux de tête 2,2 %, fatigue 1,7 %.

Gastro-intestinal : Constipation 7,3 %, nausée 2,7 %.

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez 1 % des patients ou moins :

Cardiovasculaire : Bouffées de chaleur, angine de poitrine, dissociation auriculo-ventriculaire, douleurs à la poitrine, claudication, infarctus du myocarde, palpitations, purpura, syncope, tachycardie sévère, développement ou aggravation de l'insuffisance cardiaque, développement de troubles du rythme, troubles du rythme ventriculaire, refroidissement ou engourdissement douloureux des extrémités.

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

Gastro-intestinal : Diarrhée, sécheresse de la bouche, douleur gastro-intestinale, hyperplasie gingivale, vomissements.

Voies respiratoires : Dyspnée, bronchospasme.

Uro-génital : Gynécomastie, augmentation de la fréquence des mictions, menstruation irrégulière, oligoménorrhée, impuissance.

Hématologique et lymphatique : Ecchymose ou hématome.

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

Sens spéciaux : Vision trouble, diplopie.

On a rapporté une hépatotoxicité caractérisée par une augmentation des taux des enzymes hépatiques [AST, ALT, phosphatase alcaline], un taux élevé de bilirubine, une jaunisse et des symptômes associés à une hépatite avec cholestase (consultez la section MISES EN GARDE).

On a enregistré des rythmes de contraction ventriculaire inférieurs à 50 au repos chez 15 % des patients et une hypotension asymptomatique chez 5 % des patients dans des essais cliniques portant sur le contrôle de la réponse ventriculaire chez des patients digitalisés qui souffraient de flutter ou de fibrillation auriculaire.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE

Symptômes : Les symptômes suivants ont été observés dans des rapports concernant des surdosages intentionnels de vérapamil. On a observé une hypotension, qui variait de transitoire à grave. Les perturbations de la conduction observées comprennent un temps de conduction AV prolongé, une dissociation AV, un rythme nodal, une fibrillation ventriculaire et une asystole ventriculaire. En cas de surdosage avec des capsules à libération prolongée de VERELAN (chlorhydrate de vérapamil), il convient de noter que la vitesse de libération et d'absorption du vérapamil provenant des capsules VERELAN est prolongée (consultez le Tableau 1) en raison des caractéristiques de libération prolongée de la formulation.

Traitement : Le traitement d'un surdosage consiste à apporter des mesures de soutien (consultez le TABLEAU 2). Un lavage gastrique doit être effectué en l'absence de toute motilité gastro-intestinale, même si l'ingestion a eu lieu plus de 12 heures auparavant. Une stimulation bêta-adrénergique ou l'administration parentérale de solutions de calcium peut accélérer le flux d'ions calcium dans le canal lent. Ces interventions pharmacologiques ont été utilisées avec succès dans le traitement d'un surdosage de vérapamil. Les réactions hypotensives significatives sur le plan clinique doivent être traitées avec des vasopresseurs. Le blocage AV se traite avec de l'atropine et un stimulateur cardiaque. L'asystolie devrait être prise en charge par les mesures cardiaques de soutien de la vie avancées habituelles, y compris par l'utilisation de vasopresseurs comme le chlorhydrate d'isoprotérénol. Le vérapamil n'est pas éliminé par une hémodialyse.

Traitement suggéré des effets indésirables cardiovasculaires aigus :

La posologie et le traitement doivent dépendre de la gravité du tableau clinique ainsi que du jugement et de l'expérience du médecin traitant. Les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique traités par le vérapamil ne doivent pas recevoir un agent inotrope positif (ceux-ci sont marqués par des astérisques).

TABLEAU 2

Effets secondaires	Traitement efficace éprouvé	Traitement appuyé par une bonne justification théorique	Traitement de soutien
Choc, insuffisance cardiaque	Sel de calcium p. ex., Gluconate de calcium IV Bitartrate de métaraminol* IV	Chlorhydrate de dopamine* IV Chlorhydrate de dobutamine* IV	Liquides intraveineux Position de Trendelenburg
Bradycardie, bloc AV, asystole	Chlorhydrate d'isoprotérénol IV Sulfate d'atropine IV Stimulation cardiaque		Liquides intraveineux (goutte à goutte lent)
Rythme ventriculaire rapide (dû à une conduction antérograde dans les cas de flutter ou de fibrillation présents dans les syndromes de WPW ou de LGL)	Cardioversion électrique (une décharge élevée peut être requise) Procaïnamide IV Chlorhydrate de lidocaïne IV		Liquides intraveineux (goutte à goutte lent)

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Hypertension essentielle faible à modérée : La posologie de capsules à libération prolongée de VERELAN (chlorhydrate de vérapamil) doit être individualisée par titrage selon la tolérance du patient et sa réactivité au vérapamil. Le titrage de la posologie devrait s'appuyer sur l'efficacité et l'innocuité thérapeutique, évaluées hebdomadairement et environ 24 heures après la prise de la dernière dose.

La dose initiale habituelle pour un adulte est de 180 à 240 mg/jour, en une prise quotidienne, le matin. Si une réponse adéquate n'est pas obtenue, la dose peut être progressivement titrée à la hausse jusqu'à 360 mg ou 480 mg en une prise quotidienne le matin. Les doses optimales sont généralement plus faibles chez les patients recevant également des diurétiques, car des effets antihypertenseurs additifs peuvent être attendus.

La dose quotidienne maximale de 480 mg ne devrait pas être dépassée. Les effets antihypertenseurs de VERELAN sont évidents dès la première semaine de traitement.

Personnes âgées : Les doses initiales de 120 mg par jour pourraient être justifiées chez les patients qui pourraient présenter une augmentation de la réponse au vérapamil (p. ex., les personnes âgées de 65 ans et plus ainsi que les petites personnes; consultez la section PRÉCAUTIONS). La dose doit être ajustée prudemment et progressivement en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse.

Patients dont la fonction hépatique ou rénale est compromise : Les capsules à libération prolongée de VERELAN (chlorhydrate de vérapamil) doivent être administrées avec prudence aux patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. La posologie doit être ajustée progressivement en fonction de la tolérance et de la réponse du patient. Ces patients devraient être surveillés pour déceler toute prolongation anormale de l'intervalle PR ou d'autres signes de surdosage. VERELAN ne doit pas être utilisé dans le cas d'une insuffisance hépatique grave (consultez la section MISES EN GARDE).

RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

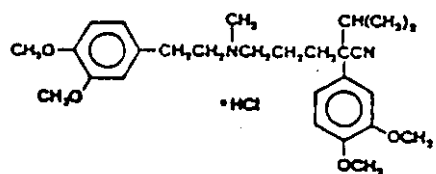
SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Nom propre : Chlorhydrate de vérapamil USP

Nom chimique : Monochlorhydrate de benzène-acétonitrile

α [3-[[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl] méthylamino]-3,4 diméthoxy- α (1 méthyléthyl)

Formule développée :



Masse moléculaire : 491,08

Formule moléculaire: $C_{27}H_{38}N_2O_4HCl$

Présentation matérielle : Poudre cristalline presque blanche, pratiquement inodore et au goût amer.

Solubilité : Soluble dans l'eau, le chloroforme et le méthanol.

pH : 4,5 à 6,5

Point de fusion : 140 à 144 °C

FORMES POSOLOGIQUES

Disponibilité

VERELAN (chlorhydrate de vérapamil) est formulé sous la forme de capsules remplies de granulés à libération prolongée pour administration par voie orale.

120 mg – Taille 2 – Corps jaune – capuchon jaune

180 mg – Taille 1 – Corps jaune – capuchon gris

240 mg – Taille 0 – Corps jaune – capuchon bleu

Les capsules sont conditionnées dans des flacons en polyéthylène haute densité contenant chacun 100 capsules.

Ingrédients inactifs : Acide fumarique, talc, sphères de sucre, povidone, gomme-laque, gélatine, rouge FD&C n° 40, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane, méthylparabène, propylparabène, dioxyde de silicium et laurylsulfate de sodium. La capsule de VERELAN de 240 mg contient aussi du bleu FD&C n° 1 et du rouge D&C n° 28; la capsule de VERELAN de 180 mg contient de l'oxyde de fer noir.

Entreposage

Conservez le produit à l'abri de l'humidité et de la lumière, à une température ambiante contrôlée située entre 15 et 25 °C.

PHARMACOLOGIE

VERELAN (chlorhydrate de vérapamil) est un inhibiteur du flux des ions calcium qui exerce ses effets pharmacologiques par modulation du passage transmembranaire des ions calcium dans le muscle lisse des artères ainsi que dans les cellules contractiles et conductrices du myocarde.

Le rythme sinusal normal n'est généralement pas affecté par le chlorhydrate de vérapamil. Cependant, chez les patients présentant une maladie du sinus, le chlorhydrate de vérapamil peut interférer avec la génération d'impulsion par le nœud sinusal et peut induire un arrêt sinusal ou un bloc sino-auriculaire. Un bloc auriculo-ventriculaire peut survenir chez des patients sans malformations préexistantes (consultez la section MISES EN GARDE). Le chlorhydrate de vérapamil ne modifie pas le potentiel d'action atrial normal ni le temps de conduction intraventriculaire; il déprime cependant l'amplitude, la vitesse de la dépolarisation et la conduction dans les fibres atriales déprimées. Le chlorhydrate de vérapamil peut raccourcir la période réfractaire efficace des voies accessoires de conduction antérograde. On a rapporté, après l'administration de vérapamil, une accélération du rythme ventriculaire et/ou une fibrillation ventriculaire chez des patients souffrant de flutter ou de fibrillation auriculaire et présentant une voie de conduction AV accessoire (consultez la section MISES EN GARDE).

Bien que le chlorhydrate de vérapamil ait des propriétés d'anesthésique local, il n'a aucun effet sur le rythme de dépolarisation ou la phase de repolarisation du potentiel d'action cardiaque à des doses significatives sur le plan clinique.

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ AIGUË

DL₅₀ (mg/kg)

	IV	IP	SC	Oral
Rat	16	67	107	114
Souris	8	68	68	163
Cobaye				140
Jeunes rats				93 (H) 113 (F)
Jeunes lapins				114 (H) 129 (F)

Les symptômes qui précèdent le décès sont semblables chez les deux sexes, avec une sédation marquée, une excitabilité diminuée, des respirations forcées, des spasmes cloniques et des convulsions.

TOXICITÉ ORALE SUBAIGUË ET CHRONIQUE

Chez le chien beagle, des vomissements et une dépression ont été observés à des doses orales de 50 à 400 mg/kg. Dans les études orales subaiguës et/ou chroniques menées chez le chien, la dose létale minimale du vérapamil était d'environ 60 mg/kg/jour.

Chez le chien, les effets sur le comportement et/ou cliniques du vérapamil ont été observés à des doses aussi faibles que 10 mg/kg/jour et ont inclus des vomissements, un calme anormal, une salivation excessive, une injection sclérale, une dilatation pupillaire, une inhibition de l'accommodation pupillaire, un larmolement, une hyperémie de la muqueuse buccale et la production de selles molles/une diarrhée. Ces effets sont plus prononcés et/ou plus fréquemment observés à des doses de 60 mg/kg/jour ou plus; ils ont également tendance à se produire plus souvent au début de l'étude puis à diminuer avec la poursuite du traitement. Les autres effets observés à des doses plus élevées comprennent une photophobie à des doses de 62,5 mg/kg/jour, une hypertrophie/hyperplasie gingivale à une dose de 40 mg/kg/jour ou plus ainsi qu'une

perte des poils et un changement de couleur de la robe (qui est devenue grise) à des doses de 60 mg/kg/jour ou plus. Les effets gingivaux ont eu lieu après environ 25 à 30 semaines de traitement; des effets sur les gencives similaires mais moins prononcés qui ont été observés à des doses plus faibles (15 à 30 mg/kg/jour) semblaient disparaître malgré la poursuite de l'administration de la dose. Les effets sur les gencives les plus prononcés ainsi que la perte des poils et le changement de couleur de la robe étaient réversibles à l'abandon du vérapamil. Le poids corporel et la consommation alimentaire étaient réduits à des doses de 50 ou 60 mg/kg/jour et plus. Une dose plus faible a d'abord réduit la consommation de nourriture et a eu peu ou pas d'effet sur le poids corporel. Les analyses de la chimie sérique ont révélé une augmentation liée à la dose, occasionnelle, transitoire et d'intensité légère à modérée de l'ALT avec des doses de 40 mg/kg/jour et plus. Une augmentation de l'azote uréique du sang à une dose de 62,5 mg/kg/jour dans une étude et une augmentation de l'AST à des doses allant de 10 à 62,5 mg/kg/jour dans une autre étude n'ont pas été confirmées dans des études chroniques supplémentaires.

Dans les études de toxicologie chronique sur les animaux, le vérapamil a causé un changement lenticulaire et/ou de la ligne de suture à une dose de 30 mg/kg/jour ou plus et des cataractes franches à une dose de 62,6 mg/kg/jour ou plus chez le chien beagle, mais pas chez le rat. On a conclu que tout changement à la transparence de la lentille causé par le vérapamil est propre au beagle.

Le rythme cardiaque évalué chez les chiens avant l'administration quotidienne a présenté une baisse liée à la dose de 30 mg/kg/jour et plus. Lorsque la dose quotidienne a été fractionnée en trois prises par jour, la fréquence cardiaque augmentait généralement après des sous-doses de 20 à 23 mg/kg trois fois par jour le premier jour de traitement, mais diminuait lors des jours ultérieurs de l'administration de la dose. Des sous-doses de 30 mg/kg trois fois par jour ont diminué la fréquence cardiaque. Les diminutions de la fréquence cardiaque ont parfois été marquées, allant de -60 à -118 battements/min; chez les chiens qui sont morts, la fréquence cardiaque a atteint des rythmes de 30 à 40 battements/min. Les effets électrocardiographiques du vérapamil qui ont été observés à des doses fractionnées allant de 62,5 à 85 mg/kg/jour

ont inclus un allongement de l'intervalle PR, un bloc AV de deuxième degré, la perte des ondes P, une dissociation AV, des rythmes nodaux et ventriculaires ainsi que des ondes T anormales. Le vérapamil a entraîné une diminution liée à la dose de la tension artérielle systolique avec les sous-doses allant de 20,84 mg/kg trois fois par jour (62,5 mg/kg/jour) à 30 mg/kg trois fois par jour (90 mg/kg/jour); la diminution moyenne allait de -21 mmHg à -71 mmHg. Les effets sur la tension artérielle de la dose élevée avaient tendance à se prolonger le lendemain.

L'administration de vérapamil par voie orale (à des doses allant de 2 à 64 mg/kg/jour) à des babouins pendant quatre semaines a entraîné des vomissements occasionnels à des doses de 8 mg/kg/jour et plus et avait tendance à réduire les fréquences cardiaques initiales quotidiennes à des doses de 16 mg/kg/jour et plus.

MUTAGÉNICITÉ

Le vérapamil n'était pas mutagène dans le test d'Ames sur cinq souches tests à 3 mg par plaque avec ou sans activation métabolique, dans d'autres études in vitro sur les aberrations chromosomiques et les échanges de chromatides sœurs (SCE) dans des lymphocytes humains, dans des cellules de hamster chinois ou dans des études in vivo chez le hamster chinois.

CANCÉROGÉNÉCITÉ

Il n'y avait pas de signe d'un potentiel cancérigène pour le vérapamil administré dans l'alimentation de rats pendant deux ans à des doses d'approximativement 10, 35, et 110 mg/kg/jour, soit approximativement respectivement 1 fois, 3,5 fois et 12 fois la dose humaine maximale recommandée (480 mg/jour ou 9,6 mg/kg/jour). Une diminution significative et liée au médicament du poids corporel et de la mortalité ainsi que des lésions cardiaques (dilatation, thrombus auriculaire et métaplasie myocardique, associée à un hydrothorax) ont été observées dans le groupe recevant la dose élevée.

REPRODUCTION

Des études de reproduction ont été effectuées chez le lapin et le rat à des doses orales allant jusqu'à respectivement 1,5 fois (15 mg/kg/jour) et 6 fois (60 mg/kg/jour) la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain et n'ont révélé aucun signe de tératogénicité. Chez le rat, ce multiple de la dose humaine a cependant entraîné des effets embryocides et causé un retard de croissance et de développement du fœtus, probablement en raison d'effets indésirables maternels qui se sont traduits par une réduction du gain pondéral chez les mères. Cette dose administrée par voie orale a causé une hypotension chez le rat.

BIBLIOGRAPHIE CHOISIE

Beattie, A.D.

The antihypertensive activity of "Verapamil SR". An open multicenter study.
In: VERAPAMIL SR Once-Daily Calcium Blockade in Angina and Hypertension.
Augmented proceedings of the Verapamil SR Workshop, Portofino,
14 septembre 1985, Raftery, E.B., guest ed.
Adis Press Int.Inc., Langhorne, USA, 1987

Caruana, M., Heber, M., Bridgen, G. et Raftery, E.B.

Assessment of "Once daily" verapamil for the treatment of hypertension using
ambulatory, intra-arterial blood pressure recording.
Eur. J. Clin. Pharm. 32:549-553, 1987

Devane, J.G., Kelly, J.G., Geoghegan B.

Pharmacokinetic and in-vitro characteristics of sustained release verapamil products.
Drug Development and Industrial Pharmacy 16 (7) 1990

McTavish D. et E.M. Sorokin

Verapamil an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties,
and therapeutic use in hypertension.
Drugs 38 (1): 19-76, 1989

Midtbo K.

Primary prevention potential of the calcium antagonists. Effects on blood pressure and
lipid pattern.
Drugs 43 (Suppl. 1): 28-32, 1992

Norris, R.J., Muirhead, D.C., Christie, R.B., Devane, J.G., Bottini, P.B.

The bioavailability of a slow-release verapamil formulation.
Brit. J. Clin. Pract. 39(6), suppl.42:9-16, 1985

Pearigen P.D. et N.L. Benowitz

Poisoning due to Calcium Antagonists. Experience with Verapamil, Diltiazem and
Nifedipine; Drug Safety (6(6): 408-430, 1991

Scheid W., J. Weber, U. Rottgers, et H. Traut

Enhancement of the mutagenicity of anticancer drugs by the calcium antagonists
Verapamil and Fendiline
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 41(9):901-4, 1991

Silke, B. et Taylor, S.H.

Comparative trial of the efficacy of standard and sustained release formulations of
verapamil in essential hypertension.
In: VERAPAMIL SR Once-Daily Calcium Blockade in Angina and Hypertension.
Augmented proceedings of the Verapamil SR Workshop, Portofino,
14 septembre 1985, Raftery, E.B., guest ed.
Adis Press Int.Inc., Langhorne, USA, 1987

Silke, B. et Taylor, S.H.

Continuous blood pressure control with sustained release verapamil in essential hypertension.

In: VERAPAMIL SR Once-Daily Calcium Blockade in Angina and Hypertension.

Augmented proceedings of the Verapamil SR Workshop, Portofino,

14 septembre 1985, Raftery, E.B., guest ed.

Adis Press Int.Inc., Langhorne, USA, 1987

Watling S.M., J.L. Crain, T.D. Edwards et R.A. Stiller

Verapamil overdose: Case report and review of the literature

Ann. Pharmacother. 26(11):1373-8, 1992