

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT

Pr **APO-VERAP**

Chlorhydrate de vérapamil

Comprimés de 80 mg et de 120 mg, administration orale

BP

Antiangineux/antiarythmique/antihypertenseur

APOTEX INC.

150 Signet Drive,

Weston (Ontario)

M9L 1T9

www.apotex.ca/produits

Date d'homologation initiale :

30 JUIN 1989

Date de révision :

13 mai 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 258995

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 Indications, 1.1 Enfants	2022-05
1 Indications, 1.2 Personnes âgées	2022-05
2 Contre-indications	2022-05
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique	2022-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire	2022-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique	2022-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire	2022-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie	2022-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2022-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	2022-05

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSE.....	8

6	FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
	7.1 Populations particulières	14
	7.1.1 Femmes enceintes	14
	7.1.2 Allaitement.....	15
	7.1.3 Enfants	15
	7.1.4 Personnes âgées	15
8	EFFETS INDÉSIRABLES	15
	8.1 Aperçu des effets indésirables.....	15
	8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	16
	8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques	17
	8.4 Anomalies des résultats aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives.....	18
	8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
	9.1 Interactions médicamenteuses graves	20
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
	9.3 Interactions médicament-comportement	21
	9.4 Interactions médicament-médicament	21
	9.5 Interactions médicament-aliment	36
	9.6 Interactions médicament-herbe médicinale	37
	9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	37
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	37
	10.1 Mode d'action.....	37
	10.2 Pharmacodynamie	38
	10.3 Pharmacocinétique	38
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	42
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	43
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	43
14	ESSAIS CLINIQUES.....	43
	14.3 Études de biodisponibilité comparative	43

15	MICROBIOLOGIE.....	44
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	44
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE	48
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS.....	49

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-VERAP (comprimés de chlorhydrate de vérapamil) est indiqué dans :

- l'angine de poitrine chronique stable (angor d'effort);
- l'angine découlant d'un spasme de l'artère coronaire;
- une cardiomyopathie hypertrophique obstructive, si la chirurgie n'est pas indiquée;
- une fibrillation auriculaire ou un flutter auriculaire avec réponse ventriculaire rapide qu'on ne peut autrement maîtriser avec des préparations digitaliques;
- un traitement de suivi après l'utilisation de chlorhydrate de vérapamil injectable pour une tachycardie supraventriculaire paroxystique;
- le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.

Il a été démontré que l'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil et d'un diurétique ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine était compatible et produisait des effets antihypertenseurs additifs.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : N'ayant aucune donnée à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données probantes d'études cliniques et l'expérience acquise indiquent que l'utilisation du médicament chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre le chlorhydrate de vérapamil à une personne âgée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-VERAP est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients hypersensibles au chlorhydrate de vérapamil ou à tout ingrédient de la préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Infarctus du myocarde avec complications (patients qui présentent une insuffisance ventriculaire se manifestant par une congestion pulmonaire).

- Insuffisance cardiaque congestive grave ou dysfonctionnement ventriculaire gauche grave (c'est-à-dire une fraction d'éjection < 40 %) (à moins qu'il s'agisse d'une tachycardie supraventriculaire permettant l'administration d'un traitement par le chlorhydrate de vérapamil par voie orale).
- Choc cardiogène.
- Hypotension grave.
- Bloc auriculo-ventriculaire de deuxième ou de troisième degré.
- Maladie du sinus. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#).
- Bradycardie importante.
- Patients souffrant de flutter ou de fibrillation auriculaire en présence d'une voie accessoire (p. ex. syndromes de Wolff-Parkinson-White [WPW] et de Lown-Ganong-Levine [LPL]) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).
- Femmes qui allaitent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Allaitement](#)). APO-VERAP est contre-indiqué avec l'administration concomitante d'ivabradine car il peut s'ensuivre une augmentation des concentrations d'ivabradine en raison de l'inhibition du CYP3 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).
- APO-VERAP est contre-indiqué avec l'administration concomitante de flibansérine car il peut s'ensuivre une augmentation des concentrations de flibansérine, pouvant entraîner une grave hypotension et une syncope (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).
- APO-VERAP est contre-indiqué avec l'administration concomitante de bêtabloquants chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire et dans le traitement de l'hypertension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 4](#)).
- Consommation concomitante de jus de pamplemousse.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Angine de poitrine

Chez les adultes, la posologie initiale habituelle d'APO-VERAP est de 80 mg trois ou quatre fois par jour. On peut augmenter cette posologie à 120 mg, trois ou quatre fois par jour, jusqu'à ce que la réponse optimale soit atteinte. La dose ne doit pas dépasser 480 mg/jour. Dans certains cas, la dose peut être réduite par suite d'une amélioration sur le plan clinique.

Cardiomyopathie hypertrophique obstructive

La posologie initiale habituelle est de 80 à 120 mg, trois ou quatre fois par jour et, à l'occasion, certains patients peuvent avoir besoin de posologies pouvant atteindre de 600 à 720 mg/jour.

Tachycardie supraventriculaire paroxystique

Le traitement par voie orale doit remplacer le traitement par voie intraveineuse dès que possible. On peut l'administrer chez les adultes en utilisant le même schéma posologique que pour l'angine de poitrine. La durée du traitement dépendra des causes sous-jacentes et des antécédents de récurrence. Jusqu'à maintenant, les données disponibles sont insuffisantes pour établir une posologie par voie orale sécuritaire et efficace pour les enfants.

Fibrillation et flutter auriculaires avec réponse ventriculaire rapide

On peut administrer les comprimés APO-VERAP à des adultes dont l'affection n'est pas complètement maîtrisée par des préparations digitaliques. On peut utiliser la même posologie que pour l'angine de poitrine, mais le médecin doit être au courant du fait que les taux plasmatiques de digoxine peuvent augmenter en raison de l'administration du chlorhydrate de vérapamil et il est possible que l'on doive réduire la dose de digoxine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovascular](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

Hypertension essentielle légère à modérée :

Il faut adapter la posologie aux besoins du patient, en tenant compte de sa tolérance et de sa réponse au chlorhydrate de vérapamil.

La dose initiale habituelle chez les adultes est de 80 mg, trois fois par jour. Au besoin, on peut augmenter la dose à 160 mg, trois fois par jour. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 480 mg.

Les effets antihypertenseurs du chlorhydrate de vérapamil apparaissent dès la première semaine de traitement. Les doses optimales sont généralement plus faibles chez les patients qui prennent aussi des diurétiques étant donné que les effets antihypertenseurs peuvent s'additionner.

Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

Personnes âgées

Chez des personnes âgées (de 65 ans et plus), il peut être justifié d'utiliser une posologie plus faible (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées](#)). On doit modifier la posologie prudemment et graduellement en fonction de la tolérance du patient et de sa réaction au médicament. Les patients âgés pourraient être plus sensibles aux effets de la posologie adulte habituelle.

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

On doit administrer APO-VERAP avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. On doit modifier la posologie prudemment et graduellement en fonction de la tolérance du patient et de sa réaction au médicament.

On doit surveiller étroitement ces patients pour détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe de surdosage. Pour le moment, on ne doit pas administrer APO-VERAP aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique, Insuffisance hépatique](#)). **Utilisation chez les patients présentant un ralentissement (diminution) de la transmission neuromusculaire**

On a signalé que le chlorhydrate de vérapamil ralentit la transmission neuromusculaire chez les patients atteints de la maladie de Duchenne de Boulogne; il retarde également le rétablissement après un blocage neuromusculaire causé par le vécuronium. Il peut donc être nécessaire de diminuer la dose lorsque le chlorhydrate de vérapamil est administré à des patients présentant un ralentissement de la transmission neuromusculaire.

4.4 Administration

APO-VERAP doit être pris avec de la nourriture (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Effet de la nourriture](#)).

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, lui dire de la prendre dès qu'il s'en souvient. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, informer le patient de sauter la dose oubliée et de reprendre son schéma posologique habituel.

5 SURDOSE

D'après les rapports de surdosage volontaire au chlorhydrate de vérapamil, les symptômes suivants ont été observés : hypotension (transitoire à grave), bradycardie à un bloc AV de degré élevé et un arrêt sinusal, hyperglycémie, stupeur, acidose métabolique et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Les troubles de la conduction observés comprenaient : l'allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire (AV), la dissociation AV, un rythme nodal et une fibrillation et une asystole ventriculaires. Des décès sont survenus à la suite de surdosages.

Le traitement du surdosage consiste à apporter des mesures de soutien. En l'absence de toute motilité gastro-intestinale, on effectuera un lavage gastrique, même si l'ingestion a eu lieu plus de 12 heures auparavant. La stimulation par des bêta-adrénergiques ou l'administration parentérale de solutions de calcium peut accélérer l'entrée des ions calcium par le canal lent.

Ces interventions pharmacologiques ont été utilisées avec succès dans le traitement d'un surdosage au chlorhydrate de vérapamil. Si la réaction consiste en une hypotension d'importance clinique, il faut recourir à des vasopresseurs. Dans les cas de blocs AV, on utilise l'atropine et une méthode de stimulation cardiaque. Dans le cas d'une asystole, on doit appliquer les mesures habituelles de soins cardiaques spécialisés, ce qui comprend l'emploi de

vasopresseurs, p. ex. le chlorhydrate d'isoprotérénol. L'hémodialyse n'élimine pas le chlorhydrate de vérapamil de l'organisme.

Le traitement et la posologie dépendront de la gravité de l'état clinique du patient ainsi que du jugement du médecin traitant. Les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique traités par le chlorhydrate de vérapamil ne doivent pas recevoir un agent inotrope positif (ces agents sont suivis d'un astérisque dans le Tableau 1).

Tableau 1. Effets indésirables en cas de surdosage et traitements recommandés

Effet indésirable	Traitement à efficacité éprouvée	Traitement justifié théoriquement	Traitement de soutien
1. Choc, insuffisance cardiaque, hypertension grave	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.	Solutés par voie i.v.; position de Trendelenburg
2. Bradycardie, bloc AV, asystole	Chlorhydrate d'isoprotérénol* i.v. Sulfate d'atropine i.v.; stimulation cardiaque	-	Solutés par voie i.v. (goutte-à-goutte)
3. Rythme ventriculaire rapide (dû à une conduction antérograde dans les cas de flutter ou de fibrillation présents dans les syndromes WPW ou LGL)	Cardioversion électrique (une décharge élevée peut être nécessaire) Procaïnamide i.v. Chlorhydrate de lidocaïne i.v.	-	Solutés par voie i.v. (goutte-à-goutte)
* Agent inotrope positif Abréviation : i.v. = intraveineuse			

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 80 mg ou de 120 mg de chlorhydrate de vérapamil	Cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium. Le comprimé à 80 mg contient également les ingrédients non médicinaux suivants : laque d'aluminium jaune D&C n° 10 (de 14 à 18 %) et laque d'aluminium jaune FD&C n° 6 (40 %).

Les comprimés APO-VERAP à 80 mg sont jaunes, ronds, biconvexes et pelliculés, portent l'inscription « APO » sur « V80 » d'un côté, mais sans inscription sur l'autre, et contiennent 80 mg de chlorhydrate de vérapamil. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés.

Les comprimés APO-VERAP à 120 mg sont blancs, ronds, biconvexes et pelliculés, portent l'inscription « APO » sur « V120 » d'un côté, mais sans inscription sur l'autre, et contiennent 120 mg de chlorhydrate de vérapamil. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Chez les patients atteints d'angine de poitrine ou d'arythmie et qui prennent des antihypertenseurs, il faut tenir compte de l'effet hypotenseur additionnel d'APO-VERAP (chlorhydrate de vérapamil).

Appareil cardiovasculaire

Insuffisance cardiaque : En raison de son effet inotrope négatif, on ne doit pas administrer le vérapamil aux patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive insuffisamment compensée, sauf si l'insuffisance est compliquée par une dysrythmie ou causée par celle-ci. Si on utilise le chlorhydrate de vérapamil chez de tels patients, on doit leur administrer des digitaliques avant d'amorcer le traitement.

On a signalé que les taux plasmatiques de digoxine peuvent augmenter durant l'administration chronique de chlorhydrate de vérapamil (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Digoxine](#)). L'utilisation du chlorhydrate de vérapamil pour le traitement de l'hypertension n'est pas recommandée chez les patients dont l'insuffisance cardiaque est provoquée par une dysfonction systolique.

Hypotension : On a fait état de symptômes d'hypotension, soit de léthargie et de faiblesse avec perte de conscience, à la suite de l'administration par voie orale de doses uniques de vérapamil, même après quelques mois de traitement. Chez certains patients, il pourrait être nécessaire de réduire la dose de chlorhydrate de vérapamil.

L'action pharmacologique du vérapamil peut, à l'occasion, provoquer une baisse sous la normale de la tension artérielle, pouvant causer des étourdissements ou une hypotension symptomatique.

L'emploi d'un inhibiteur modéré de la CYP3A4, comme le vérapamil, avec la flibansérine augmente significativement les concentrations de flibansérine, ce qui peut entraîner une grave hypotension et une syncope (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il faut arrêter de prendre APO-VERAP au moins deux semaines avant le début du traitement par la flibansérine. Ne pas administrer APO-VERAP moins de deux jours après l'arrêt de la flibansérine.

Troubles de la conduction : Le chlorhydrate de vérapamil ralentit la conduction sur le nœud AV et peut, dans de rares cas, entraîner un bloc AV de deuxième ou de troisième degré, une bradycardie et, dans les cas extrêmes, une asystole. 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 l'interruption du traitement, suivie de l'administration d'un traitement approprié, selon l'état clinique du patient.

Le vérapamil provoque une suppression du nœud sino-auriculaire (SA) proportionnelle à la dose. Chez certains patients, une bradycardie sinusale peut survenir, surtout chez les patients atteints de la maladie du sinus (maladie du nœud SA), affection plus fréquente chez les patients âgés. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Bradycardie : Dans des études contrôlées, l'incidence totale de la bradycardie (moins de 50 battements par minute) était de 1,4 %. Chez les patients ne souffrant pas de la maladie du sinus, l'asystole est généralement de courte durée (au plus quelques secondes), avec rétablissement spontané du rythme nodal AV ou du rythme sinusal normal. Si le rétablissement n'est pas rapide, on doit commencer un traitement approprié immédiatement (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Voie accessoire (syndromes de Wolff-Parkinson-White ou de Lown-Ganong-Levine) Après son administration par voie intraveineuse, le chlorhydrate de vérapamil peut entraîner une accélération significative de la réponse ventriculaire pendant un épisode de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire observé dans les cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) ou de Lown-Ganong-Levine (LGL). Bien qu'on ne connaisse pas le risque d'une telle réponse après l'administration de chlorhydrate de vérapamil par voie orale, on considère que les patients qui prennent du chlorhydrate de vérapamil par voie orale pourraient être exposés à ce risque, et ce médicament est donc contre-indiqué chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Utilisation concomitante avec des bêtabloquants : En général, il ne faut pas administrer de chlorhydrate de vérapamil par voie orale aux patients qui reçoivent des bêtabloquants, car les

effets dépresseurs de chacun des médicaments sur la contractilité du myocarde, la fréquence cardiaque et la conduction AV pourraient être additifs. Dans des cas exceptionnels cependant, un médecin peut juger que l'emploi concomitant de ces médicaments est essentiel dans le traitement de l'angine de poitrine ou de l'arythmie. On les administrera alors graduellement et sous étroite surveillance. Dans le cas d'un traitement d'association médicamenteuse, on doit surveiller étroitement les signes vitaux et l'état clinique du patient, et évaluer périodiquement la nécessité de poursuivre un tel traitement.

Le chlorhydrate de vérapamil n'offre aucune protection contre les dangers d'une interruption brusque du traitement par un bêtabloquant. Quand un tel traitement doit prendre fin, la réduction de la dose du bêtabloquant doit être graduelle. On peut ensuite commencer le traitement par le chlorhydrate de vérapamil à raison de la posologie habituelle (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 4](#)).

Patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique : On a constaté divers effets indésirables graves chez 120 patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique qui avaient été traités par le chlorhydrate de vérapamil à des posologies allant jusqu'à 720 mg par jour. Trois patients sont décédés d'œdème pulmonaire; tous avaient une obstruction grave à l'éjection du ventricule gauche et des antécédents de dysfonction ventriculaire gauche. Huit autres patients avaient un œdème pulmonaire ou une hypotension grave ainsi qu'une pression capillaire pulmonaire anormalement élevée (supérieure à 20 mm Hg); la plupart d'entre eux présentaient une obstruction à l'éjection du ventricule gauche marquée. L'administration concomitante de quinidine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)) a précédé l'hypotension grave chez trois des huit patients (dont deux ont présenté un œdème pulmonaire). Une bradycardie sinusale s'est manifestée chez 11 % des patients; un bloc AV de deuxième degré, chez 4 % et un arrêt sinusal, chez 2 %. On doit cependant être conscient du fait que ce groupe de patients souffrait d'une grave maladie caractérisée par un haut taux de mortalité. La plupart des effets indésirables ont disparu quand on a réduit la posologie, mais, dans certains cas, il a fallu interrompre le traitement par le chlorhydrate de vérapamil.

Endocrinologie et métabolisme

Le chlorhydrate de vérapamil ne modifie pas les taux de calcium sériques totaux. Toutefois, un rapport indiquait que des taux de calcium supérieurs aux valeurs normales pouvaient réduire les effets thérapeutiques du chlorhydrate de vérapamil.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Augmentation des taux d'enzymes hépatiques : On a rapporté une augmentation des taux de transaminases avec ou sans augmentation concomitante des taux de phosphatase alcaline et de bilirubine. Les publications médicales font état de plusieurs cas d'atteinte hépatocellulaire causée par le chlorhydrate de vérapamil qui ont été confirmés par la réadministration du médicament. On a signalé des symptômes cliniques tels que malaise, fièvre ou douleur au quadrant supérieur droit, ainsi qu'une augmentation des taux de transaminase glutamique oxaloacétique sérique (SGOT), de transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT) et de phosphatase alcaline. Il est donc prudent d'évaluer périodiquement la fonction hépatique des patients qui reçoivent le chlorhydrate de vérapamil.

Insuffisance hépatique : Étant donné que le chlorhydrate de vérapamil est fortement métabolisé par le foie, on doit l'administrer avec prudence aux personnes atteintes d'insuffisance hépatique, car la demi-vie d'élimination du chlorhydrate de vérapamil est quadruplée chez ces patients (de 3,7 à 14,2 heures). Par conséquent, on doit diminuer la dose chez ces patients et exercer une surveillance attentive afin de détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe d'un effet médicamenteux exagéré (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Utilisation concomitante avec des bêtabloquants : Dans des cas exceptionnels, un médecin peut juger que l'emploi concomitant de ces médicaments est essentiel dans le traitement de l'angine de poitrine ou de l'arythmie. On les administrera alors graduellement et sous étroite surveillance. Dans le cas d'un traitement d'association médicamenteuse, on doit surveiller étroitement les signes vitaux et l'état clinique du patient, et évaluer périodiquement la nécessité de poursuivre un tel traitement.

Augmentation des taux d'enzymes hépatiques : Il est prudent d'évaluer périodiquement la fonction hépatique des patients qui reçoivent le chlorhydrate de vérapamil.

Insuffisance hépatique : On doit exercer une surveillance étroite pour détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe d'un effet pharmacologique exagéré.

Insuffisance rénale : On doit surveiller étroitement les patients atteints d'insuffisance rénale dans le but de détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe d'un effet pharmacologique exagéré.

Fonction neurologique

Troubles de la transmission neuromusculaire : En raison des effets de blocage neuromusculaire du chlorhydrate de vérapamil, ce dernier doit être utilisé avec prudence dans les cas de maladie où la transmission neuromusculaire est réduite (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton ou maladie de Duchenne à un stade avancé). Avant d'administrer le chlorhydrate de vérapamil à de tels patients, le médecin doit soupeser les avantages et les risques de traitement. Il peut être nécessaire de diminuer la dose. On doit pouvoir recourir à la ventilation assistée au besoin (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Ophtalmologie

On a observé des changements atypiques du cristallin et l'apparition de cataractes dans des études chez des beagles qui avaient reçu des doses élevées du médicament. On en a conclu que ces changements étaient propres au beagle. (Ces changements oculaires n'ont pas été observés dans une deuxième étude.)

Aucun changement de cette nature n'a été signalé dans des études prospectives à long terme menées chez l'humain.

Fonction rénale

Insuffisance rénale : Environ 70 % de la dose de chlorhydrate de vérapamil administrée est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine. Dans une étude menée auprès de volontaires en bonne santé, la clairance totale après l'administration intraveineuse de chlorhydrate de vérapamil était de 12,08 mL/min/kg, alors que chez des patients présentant une atteinte rénale avancée, elle n'était plus que de 5,33 mL/min/kg. Ce résultat pharmacocinétique porte à croire que la clairance rénale du chlorhydrate de vérapamil diminue en cas d'insuffisance rénale. Dans deux études portant sur l'administration du vérapamil par voie orale, aucune différence pharmacocinétique n'a été constatée.

Par conséquent, en attendant d'autres résultats, la prudence est de mise si le chlorhydrate de vérapamil doit être administré à des patients atteints d'insuffisance rénale. On doit surveiller ces patients étroitement afin de détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe d'un effet pharmacologique excessif (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Les études sur le pouvoir tératogène et la reproduction chez les animaux n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes](#)).

- **Fonction**

Information non disponible.

- **Risque tératogène**

Les études sur la tératogénèse et la reproduction chez les animaux n'ont révélé aucun signe d'effet tératogène. (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données tirées d'études adéquates et bien contrôlées effectuées chez la femme enceinte. Le chlorhydrate de vérapamil traverse la barrière placentaire et peut être détecté dans le sang de la veine ombilicale à l'accouchement. L'utilisation du chlorhydrate de vérapamil n'est pas recommandée chez la femme enceinte à moins que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus.

Des études sur le pouvoir tératogène du médicament et ses effets sur la reproduction ont été réalisées chez le lapin et le rat qui ont reçu par voie orale, respectivement, des doses allant jusqu'à 15 mg/kg/jour et jusqu'à 60 mg/kg/jour (doses équivalentes chez l'être humain à 288 mg/jour et 576 mg/jour, respectivement, si l'on suppose que le poids corporel du sujet est de 60 kg). Aucun signe tératogène ni d'altération de la fécondité n'a été noté. Chez le rat, toutefois, une dose de 60 mg/kg/jour (dose équivalente chez l'être humain à 576 mg/jour,

semblable à la dose clinique maximale de 480 mg/jour) a entraîné des effets embryocides ainsi qu'un retard de croissance et de développement fœtal. Ces effets sont survenus en présence d'une toxicité chez la mère (caractérisée par une réduction de la consommation d'aliments et un gain de poids). Il a également été démontré que l'administration de cette dose par voie orale provoquait de l'hypotension chez le rat.

Emploi durant le travail ou l'accouchement – On ignore si l'administration de chlorhydrate de vérapamil pendant le travail ou l'accouchement cause des effets indésirables immédiats ou retardés chez le fœtus, si elle prolonge la durée du travail, ou encore si elle augmente la nécessité de recourir aux forceps ou à tout autre type d'intervention obstétricale.

7.1.2 Allaitement

Le chlorhydrate de vérapamil est excrété dans le lait maternel. À cause du risque d'effets indésirables que peut causer le médicament chez les enfants allaités, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant un traitement par le chlorhydrate de vérapamil (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et la posologie du chlorhydrate de vérapamil chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Par conséquent, l'emploi de ce médicament dans cette population n'est pas recommandé.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le chlorhydrate de vérapamil à des patients âgés (≥ 65 ans), tout particulièrement à ceux qui sont sujets à l'hypotension et à ceux qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique](#)). La fréquence des effets indésirables est d'environ 4 % plus élevée chez les personnes âgées. Les effets indésirables qui sont survenus le plus fréquemment sont notamment les étourdissements et la constipation. Des effets indésirables graves liés à un bloc cardiaque se sont produits chez des personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Chez 4 826 patients atteints d'arythmies, d'angine de poitrine ou d'hypertension et traités par le chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération immédiate, la fréquence globale des effets indésirables était de 37,1 % et le taux d'abandons était de 10,2 %. La plupart de ces patients étaient gravement malades et traités selon les règles en vigueur dans les situations d'urgence.

Lors d'essais pivots comparatifs menés chez 128 patients atteints d'hypertension traitée par le chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée, la fréquence globale des effets indésirables était de 21,7 % et le taux d'abandons, de 3,9 %. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la constipation (7,3 %), les étourdissements (3,2 %) et les nausées (2,7 %). Lors des études sur le traitement de l'hypertension, 18,5 % des patients sous chlorhydrate de vérapamil à libération immédiate ont présenté de la constipation, tandis que parmi les patients qui prenaient des comprimés à libération prolongée, cet effet n'a touché que 4,7 % d'entre eux.

Les effets indésirables les plus graves signalés avec le chlorhydrate de vérapamil étaient les suivants : insuffisance cardiaque (1,8 %), hypotension (2,5 %), bloc AV (1,2 %) et réponse ventriculaire rapide (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Il se peut que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne correspondent pas aux 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 sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Les effets indésirables suivants, classés selon les systèmes ou les appareils de l'organisme touchés, ont été signalés dans des essais cliniques ou dans le cadre de la pharmacovigilance. Les fréquences indiquées sont calculées en fonction de l'échantillon de 4 954 patients.

Tableau 3. Effets indésirables signalés dans le cadre d'essais cliniques

	chlorhydrate de vérapamil (n = 4 954)
Troubles cardiaques	
Œdème	2,1 %
Insuffisance cardiaque congestive/œdème pulmonaire	1,9 %
Bradycardie	1,4 %
Bloc A-V	
Total (1°, 2°, 3°)	1,2 %
2° et 3° [texte]	0,8 %
Troubles gastro-intestinaux	
constipation;	7,3 %
Nausées	2,7 %
Troubles du système nerveux	

	chlorhydrate de vérapamil (n = 4 954)
étourdissements; Céphalées Fatigue	3,2 % 2,2 % 1,7 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Dyspnée	1,4 %
Troubles vasculaires	
Hypotension	2,5 %

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques

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

Troubles cardiaques : angine de poitrine, dissociation auriculo-ventriculaire, douleurs thoraciques, claudication, infarctus du myocarde, palpitations, purpura, syncope, tachycardie grave, apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque, apparition de troubles du rythme cardiaque, dysrythmies ventriculaires, sensation de froid douloureuse et engourdissement des extrémités.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertige.

Troubles de l'œil : vision trouble, diplopie.

Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral, confusion, troubles de l'équilibre, insomnie, crampes musculaires, paresthésies, symptômes psychotiques, tremblements, somnolence, excitation, dépression, nystagmus rotatoire, tremblements, troubles extrapyramidaux, fatigue musculaire, hyperkinésie.

Troubles gastro-intestinaux : malaise abdominal, diarrhée, sécheresse de la bouche, douleur gastro-intestinale, hyperplasie gingivale, vomissements

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, crampes musculaires, fatigue musculaire

Troubles mentaux : dépression, insomnie, symptômes psychotiques

Troubles rénaux et urinaires : augmentation du nombre de mictions

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée, bronchospasme.

Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires : dysfonction érectile, gynécomastie, saignements intermenstruels, oligoménorrhée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : arthralgie, éruption cutanée, ecchymoses ou bleus, exanthème, alopecie, macules, hyperhidrose, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, prurit, purpura.

Des cas isolés d'insuffisance rénale et d'angioœdème ont été signalés. L'angioœdème peut être accompagné de difficultés respiratoires.

Dans des essais cliniques portant sur le contrôle de la réaction ventriculaire chez des patients sous digitaliques qui souffraient de flutter ou de fibrillation auriculaire, on a observé des fréquences de contraction ventriculaire inférieures à 50 au repos chez 15 % des patients et une hypotension asymptomatique chez 5 % des patients.

8.4 Anomalies des résultats aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques

On a rapporté une hépatotoxicité caractérisée par une augmentation des taux sériques d'enzymes hépatiques (AST, ALT, phosphatase alcaline), un taux élevé de bilirubine, une jaunisse et des symptômes associés à une hépatite avec cholestase (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). On a également signalé des taux élevés de prolactine.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients recevant le chlorhydrate de vérapamil dans le cadre de la pharmacovigilance ou d'essais cliniques de phase IV.

Troubles cardiaques :	asystole, arrêt sinusal, bradycardie sinusale
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	acouphène
Troubles gastro-intestinaux :	douleurs abdominales, iléus
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	œdème périphérique
Troubles du système immunitaire :	hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	hyperkaliémie
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :	faiblesse musculaire, myalgie
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	hyperhidrose, démangeaisons, éruption maculopapuleuse
Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires :	galactorrhée

Un seul rapport après la commercialisation a fait état d'un cas de paralysie (quadriparésie) lié à l'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de colchicine. Cet effet pourrait être attribuable au fait que la colchicine franchit la barrière hémato-encéphalique en raison de l'inhibition de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P par le chlorhydrate de vérapamil. L'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de colchicine n'est pas recommandée (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Ivabradine : APO-VERAP est contre-indiqué avec l'administration concomitante d'ivabradine car il peut s'ensuivre une augmentation des concentrations d'ivabradine en raison de l'inhibition de l'isoenzyme CYP3A4.

Flibansérine : APO-VERAP est contre-indiqué avec l'administration concomitante de flibansérine car il peut s'ensuivre une augmentation des concentrations de flibansérine, pouvant entraîner une grave hypotension et une syncope (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Comme pour tous les médicaments, il faut être prudent lorsqu'on traite des patients avec plusieurs médicaments. Les inhibiteurs calciques subissent une biotransformation par le système du cytochrome P450.

L'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et d'autres médicaments qui suivent la même voie de biotransformation peut entraîner une modification de leur biodisponibilité. Lorsqu'on entreprend ou qu'on cesse l'administration du chlorhydrate de vérapamil chez des patients qui reçoivent déjà des médicaments qui subissent un métabolisme semblable (particulièrement les médicaments de faible indice thérapeutique, et surtout à des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique), il est possible que l'on doive ajuster la posologie de ces médicaments pour maintenir des concentrations sanguines thérapeutiques optimales.

Les médicaments connus comme étant des inhibiteurs du système du cytochrome P450 comprennent les antifongiques azolés, la cimétidine, la cyclosporine, l'érythromycine, la quinidine, la terfénaire et la warfarine.

Les médicaments connus comme étant des inducteurs du système du cytochrome P450 comprennent le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine.

Les médicaments connus comme étant biotransformés par le système du cytochrome P450 comprennent les benzodiazépines, le flécaïnide, l'imipramine, la propafénone et la théophylline.

9.3 Interactions médicament-comportement

l'alcool

Le chlorhydrate de vérapamil peut augmenter les concentrations d'alcool dans le sang et prolonger ses effets.

Bien que son effet varie d'une personne à une autre, le chlorhydrate de vérapamil peut ralentir le temps de réaction au point de réduire la capacité du patient à conduire un véhicule, à faire fonctionner des machines ou à travailler dans des conditions dangereuses. C'est particulièrement le cas en début de traitement, lorsque la dose est augmentée et lorsque le chlorhydrate de vérapamil est substitué à un autre médicament ou est pris avec de l'alcool.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études ou rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles dont fait l'objet le chlorhydrate de vérapamil

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Alphabloquants			
Prazosine		↑ de la concentration maximale (C_{max}) de la prazosine (~ 40 %) et aucun effet sur la demi-vie ($t_{1/2}$)	L'usage concomitant de chlorhydrate de vérapamil et d'un alphabloquant peut entraîner une chute marquée de la tension artérielle chez certains patients, comme on a pu l'observer lors d'une étude sur l'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de prazosine.
Térazosine		↑ de l'aire sous la courbe (ASC) (~ 24 %) et de la C_{max} (~ 25 %) de la térazosine	
Antiarythmiques			

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Disopyramide	T		Tant qu'on ne dispose pas de données sur les interactions possibles entre le chlorhydrate de vérapamil et le disopyramide, il vaut mieux s'abstenir d'administrer le disopyramide au cours des 48 heures qui précèdent ou des 24 heures qui suivent l'administration du chlorhydrate de vérapamil.
Flécaïnide	EC	Effet minimal sur la clairance plasmatique de la flécaïnide (~ 10 %); aucun effet sur la clairance du chlorhydrate de vérapamil	L'administration concomitante de flécaïnide et de chlorhydrate de vérapamil peut avoir des effets néfastes additifs sur la contractilité du myocarde, la conduction AV et la repolarisation. Le traitement concomitant par la flécaïnide peut également entraîner des effets inotropes négatifs et ralentir la conduction auriculo-ventriculaire.

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Quinidine	EC	↓ de la clairance orale (~ 35 %) de la quinidine	<p>Chez un petit nombre de patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique, l'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de quinidine a entraîné une hypotension marquée et peut causer un œdème pulmonaire. En attendant de disposer de données complémentaires, on doit éviter l'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de quinidine aux patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique.</p> <p>Les effets électrophysiologiques de la quinidine et du chlorhydrate de vérapamil sur la conduction AV ont été étudiés chez huit patients. Le chlorhydrate de vérapamil a contrecarré de façon significative les effets de la quinidine sur la conduction AV. On a signalé une augmentation des concentrations de quinidine pendant le traitement par le chlorhydrate de vérapamil.</p>
Antiasthmatiques			

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Théophylline	É	↓ de la clairance orale et systémique de la théophylline de ~ 20 %. La réduction de la clairance était moindre chez les fumeurs (~ 11 %).	L'administration concomitante de théophylline et de chlorhydrate de vérapamil doit se faire avec prudence.
Anticoagulants			
Dabigatran	EC	↑ de la C _{max} (jusqu'à 90 %) et de l'ASC (jusqu'à 70 %) du dabigatran	Afin de réduire au minimum le risque possible d'interactions, le dabigatran doit être administré au moins deux heures avant le chlorhydrate de vérapamil. Une surveillance clinique étroite est recommandée si le chlorhydrate de vérapamil est associé au dabigatran etexilate, en particulier en cas d'hémorragies, et notamment chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.
Autres anticoagulants oraux directs (AOD; p. ex. rivaroxaban, apixaban et édoxaban)	É	L'absorption accrue des anticoagulants oraux directs (AOD) puisqu'il s'agit de substrats de la P-gp et, le cas échéant, la possibilité d'élimination réduite des AOD métabolisés par la CYP3A4, peuvent augmenter la biodisponibilité systémique des AOD.	Certaines données indiquent une augmentation possible du risque de saignement, surtout chez les patients présentant d'autres facteurs de risque. La dose de l'AOD pourrait devoir être réduite lorsque celui-ci est administré avec le chlorhydrate de vérapamil (voir la monographie de l'AOD pour les renseignements posologiques).

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Anticonvulsivants/antiépileptiques			
Carbamazépine	É	↑ de l'ASC de la carbamazépine (~ 46 %) chez des patients atteints d'épilepsie partielle réfractaire.	L'administration concomitante par voie orale de chlorhydrate de vérapamil et de carbamazépine peut potentialiser l'effet neurotoxique de la carbamazépine. Les symptômes comprennent les nausées, la diplopie, les céphalées, l'ataxie ou les étourdissements.
Phénytoïne	É	↓ des concentrations plasmatiques de chlorhydrate de vérapamil.	Il se peut que les concentrations plasmatiques de vérapamil n'atteignent pas le seuil thérapeutique en cas d'administration concomitante avec la phénytoïne.
Antidépresseurs			
Imipramine	T	↑ de l'ASC de l'imipramine (~ 15 %). Aucun effet sur la concentration du métabolite actif, la désipramine.	Comme avec tous les agents antihypertenseurs, on a observé un risque élevé d'hypotension orthostatique lorsque le chlorhydrate de vérapamil est associé à des tranquillisants majeurs ou à des antidépresseurs tricycliques comme l'imipramine.
Antidiabétiques			
Glibenclamide (glyburide)	↑ de la C _{max} (~ 28 %) et de l'ASC (~ 26 %) du glibenclamide		

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
metformine			L'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de metformine peut réduire l'efficacité de la metformine.
Antigoutteux			
Colchicine	EC	↑ de l'ASC (facteur de ~ 2,0) et de la C _{max} (facteur de ~ 1,3) de la colchicine	La colchicine est un substrat tant de la CYP3A que de la glycoprotéine P (gp-P), un transporteur transmembranaire. Le chlorhydrate de vérapamil est connu pour inhiber l'isoenzyme CYP3A et la glycoprotéine P. Lorsque le chlorhydrate de vérapamil et la colchicine sont administrés en concomitance, l'inhibition de la glycoprotéine P ou de l'isoenzyme CYP3A par le chlorhydrate de vérapamil peut entraîner une exposition accrue à la colchicine. L'utilisation combinée de ces deux agents n'est pas recommandée.
Agents antihypertenseurs			

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
	É		Si l'on administre le chlorhydrate de vérapamil en même temps qu'un autre antihypertenseur comme les vasodilatateurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les diurétiques, les effets hypotenseurs peuvent être additifs. Il faut prendre en considération cet effet hypotenseur additionnel chez les patients qui souffrent d'angine de poitrine ou d'arythmie et qui prennent des antihypertenseurs.
Agents anti-infectieux			
Clarithromycine, érthromycine, télichromycine	É, T	↑ possible de la concentration de chlorhydrate de vérapamil lorsque ce dernier est administré en même temps que la clarithromycine	Des cas graves d'hypotension et de bradycardie ont été observés chez des patients recevant de la clarithromycine en concomitance.
Rifampicine	T	↓ de l'ASC (~ 97 %), de la C _{max} (~ 94 %) et de la biodisponibilité orale (~ 92 %) du chlorhydrate de vérapamil.	Le traitement par la rifampicine peut réduire l'effet antihypertenseur du chlorhydrate de vérapamil.
Antimaniaques			

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Lithium	T	Le traitement par le chlorhydrate de vérapamil par voie orale peut entraîner une diminution des concentrations sériques de lithium chez les patients suivant un traitement prolongé par le lithium par voie orale.	On a observé une plus grande sensibilité aux effets du lithium (effets neurotoxiques) pendant un traitement concomitant par le chlorhydrate de vérapamil et le lithium. L'administration de ces médicaments à base de lithium doit se faire avec prudence, et un contrôle fréquent du taux sérique de lithium est recommandé. Si un diurétique est également utilisé, le risque d'intoxication au lithium peut être accentué. Un ajustement posologique du lithium peut être nécessaire.
Agents antinéoplasiques			
Doxorubicine	T	↑ de l'ASC (104 %) et de la C _{max} (61 %) de la doxorubicine avec l'administration par voie orale du chlorhydrate de vérapamil chez des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules PK.	Le chlorhydrate de vérapamil inhibe la glycoprotéine P (gp-P), qui assure le transport des agents antinéoplasiques hors des cellules tumorales, ce qui entraîne une baisse de leur clairance métabolique. On doit envisager d'ajuster la posologie des agents antinéoplasiques quand on administre le chlorhydrate de vérapamil en concomitance.
Barbituriques			

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Phénobarbital	T	↑ de la clairance du vérapamil administré par voie orale (facteur de ~ 5)	
Bêtabloquants			
Aténolol, métoprolol, propranolol	T, É	Une augmentation de la concentration plasmatique de bêtabloquants a été rapportée chez des patients atteints d'angine de poitrine. .	Le traitement concomitant peut entraîner des effets négatifs additifs sur la fréquence cardiaque, la conduction auriculo- ventriculaire ou la contractilité cardiaque (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). On ne doit pas associer le chlorhydrate de vérapamil à des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension.
Timolol	T, É		On a observé une bradycardie asymptomatique (< 36 battements/min) associée à l'instabilité du stimulateur auriculaire chez un patient recevant de façon concomitante des gouttes ophtalmiques de timolol (bêtabloquant) et le chlorhydrate de vérapamil par voie orale.
Glucosides cardiotoniques			
Digitoxine	T	↓ de la clairance totale (~ 27 %) et de la clairance extrarénale (~ 29 %) de la digitoxine	L'augmentation des concentrations de digoxine peut provoquer des effets toxiques liés à la digoxine. Non

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Digoxine	É	<p>Un traitement par le chlorhydrate de vérapamil entraîne une augmentation de la concentration sérique de digoxine de l'ordre de 50 à 75 % au cours de la première semaine de traitement, ce qui peut provoquer une intoxication digitalique.</p> <p>Chez les patients atteints de cirrhose, l'influence du chlorhydrate de vérapamil sur la cinétique de la digoxine est amplifiée. Le vérapamil peut réduire la clairance totale et la clairance extrarénale de la digitoxine de 27 % et de 29 %, respectivement.</p>	<p>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.</p> <p>Lorsqu'on soupçonne une digitalisation excessive, on doit réduire la dose quotidienne de digoxine ou arrêter temporairement le traitement. Afin de prévenir une digitalisation insuffisante, réévaluer le patient pendant l'interruption du traitement par le chlorhydrate de vérapamil (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p>
<i>Inhibiteur du courant I_f</i>			

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Ivabradine	EC	Étant donné son effet d'inhibition modérée de l'enzyme CYP3A4, lorsqu'il est administré en concomitance avec l'ivabradine, le chlorhydrate de vérapamil (120 mg 2 f.p.j.) peut doubler, voire tripler, l'ASC plasmatique de l'ivabradine. Puisque le chlorhydrate de vérapamil et l'ivabradine ralentissent tous les deux la fréquence cardiaque, leur administration concomitante pourrait entraîner une réduction exacerbée de la fréquence cardiaque du patient.	Étant donné l'exposition accrue à l'ivabradine et l'effet additif de ralentissement de la fréquence cardiaque, l'emploi concomitant d'APO-VERAP avec l'ivabradine est contre-indiqué (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Diurétiques			
	T	Aucun effet cardiovasculaire indésirable n'a été attribué à une interaction entre ces agents et le chlorhydrate de vérapamil.	
Médicaments gynécologiques			

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Flibansérine	T	L'emploi d'un inhibiteur modéré de la CYP3A4, comme le vérapamil, avec la flibansérine augmente significativement les concentrations de flibansérine, ce qui peut entraîner une grave hypotension et une syncope (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension).	L'emploi concomitant d'APO-VERAP et de la flibansérine est contre-indiqué. Il faut arrêter de prendre APO-VERAP au moins deux semaines avant le début du traitement par la flibansérine. On ne doit pas administrer APO-VERAP dans les deux jours suivant l'abandon du traitement par la flibansérine (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension).
Antagonistes des récepteurs H2			
Cimétidine	EC	Chez des sujets en bonne santé, ↑ de l'ASC du vérapamil-R (~ 25 %) et du vérapamil-S (~ 40 %) avec ↓ correspondante de la clairance du vérapamil-R et du vérapamil-S	
Antiviraux anti-VIH			

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
	T		En raison du potentiel d'inhibition métabolique de certains antiviraux anti-VIH, comme le ritonavir, les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de vérapamil peuvent augmenter. Il faut faire preuve de prudence ou possiblement réduire la dose de chlorhydrate de vérapamil.
Immunosuppresseurs			
Cyclosporine	T	↑ de l'ASC, de la C _{ss} et de la C _{max} de la cyclosporine de 45 % chez des patients ayant subi une greffe rénale	L'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et d'immunosuppresseurs, tous connus comme des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A4, peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments. Si ces médicaments sont administrés en concomitance, il faut envisager d'ajuster la dose, en fonction des concentrations sanguines des médicaments, de la surveillance de la tension artérielle et de la surveillance clinique d'autres symptômes chez le patient.
Évérolimus	T	Évérolimus : ↑ de l'ASC (facteur de ~ 3,5) et de la C _{max} (facteur de ~ 2,3) Vérapamil : ↑ de la C _{min} (facteur de ~ 2,3)	
Sirolimus	T, É	Sirolimus : ↑ de l'ASC (facteur de ~ 2,2); Vérapamil-S : ↑ de l'ASC (facteur de ~ 1,5)	
Tacrolimus	T		
Anesthésiques par inhalation			

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
	É		Des études menées chez l'animal ont montré que les anesthésiques administrés par inhalation diminuent l'activité cardiovasculaire en réduisant le mouvement vers l'intérieur des ions calciques. Il faut doser avec prudence les anesthésiques par inhalation et les inhibiteurs calciques, comme le chlorhydrate de vérapamil, lorsqu'on les utilise en concomitance, pour prévenir tout effet hémodynamique excessif.
Régulateurs du métabolisme des lipides			
Atorvastatine	T	↑ possible des concentrations d'atorvastatine ↑ de l'ASC du vérapamil de ~ 42,8 %	Un traitement par des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (p. ex. atorvastatine, simvastatine ou lovastatine) chez des patients prenant du chlorhydrate de vérapamil doit être instauré à la plus petite dose possible; la dose peut ensuite être augmentée. Si le
Lovastatine	É	↑ possible des concentrations de lovastatine	

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Simvastatine	É	↑ de l'ASC (facteur de ~ 2,6) et de la C _{max} (facteur de ~ 4,6) de la simvastatine chez des sujets en bonne santé	traitement par le chlorhydrate de vérapamil est instauré 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 ne sont pas métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4 et sont moins susceptibles d'interagir avec le chlorhydrate de vérapamil.
Bloquants neuromusculaires			
	EC	Les données cliniques et les études menées chez l'animal semblent indiquer que le chlorhydrate de vérapamil peut potentialiser l'activité des bloquants neuromusculaires (curarisants et dépolarisants).	Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de chlorhydrate de vérapamil ou la dose du bloquant neuromusculaire lorsqu'on les utilise en concomitance.
Nitrates			
		Aucun effet cardiovasculaire indésirable n'a été attribué à une interaction entre ces agents et le chlorhydrate de vérapamil.	

Nom propre/ dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
AINS			
Acide acétylsalicylique (AAS)	T		En cas de prise concomitante d'acide acétylsalicylique et de chlorhydrate de vérapamil, il faut tenir compte des effets indésirables hémorragiques possibles qui pourraient être attribuables aux effets antiplaquettaires synergiques de ces deux agents.
Agonistes des récepteurs de la sérotonine			
Almotriptan	T	↑ de l'ASC (~ 20 %) et ↑ de la C _{max} (~ 24 %) de l'almotriptan	
Uricosuriques			
Sulfapyrazone	T	↑ de la clairance (facteur de ~ 3) du vérapamil administré par voie orale ↓ de la biodisponibilité (~ 60 %)	L'effet antihypertenseur du chlorhydrate de vérapamil peut être réduit.
Vasodilatateurs			
	T		L'emploi concomitant avec des vasodilatateurs peut entraîner une potentialisation de l'effet hypotenseur.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Interaction avec le jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de vérapamil.

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration de nombreuses doses élevées de jus de pamplemousse a augmenté l'ASC du vérapamil-R et du vérapamil-S dans une proportion allant jusqu'à 49 % et 37 %, respectivement. L'augmentation des C_{max} du vérapamil-R et du vérapamil-S pouvait atteindre 75 % et 51 %, respectivement. La demi-vie d'élimination et la clairance

rénale du vérapamil-S et du vérapamil-R n'ont pas changé. Il ne faut donc pas consommer de jus de pamplemousse avec le chlorhydrate de vérapamil (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration de doses multiples de millepertuis (herbe de Saint-Jean) a réduit l'ASC du vérapamil-R et du vérapamil-S de 78 % et de 80 %, respectivement, et a entraîné des réductions semblables des C_{max} .

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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

Le chlorhydrate de vérapamil ralentit la vitesse de la conduction dans le nœud AV et prolonge la durée des périodes réfractaires effectives. Le chlorhydrate de vérapamil ne modifie pas le potentiel d'action auriculaire normale ni le temps de conduction intraventriculaire, mais il diminue l'amplitude ainsi que la vitesse de dépolarisation et de conduction dans les fibres auriculaires inhibées.

Le chlorhydrate de vérapamil peut raccourcir la période réfractaire efficace des voies accessoires de conduction antérograde. Chez des patients présentant un flutter auriculaire ou une fibrillation auriculaire, ainsi qu'une voie accessoire de conduction AV, on a rapporté, après l'administration du chlorhydrate de vérapamil, une accélération du rythme ventriculaire ou une fibrillation ventriculaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Troubles de la conduction](#)). À raison d'une base équimolaire, le chlorhydrate de vérapamil exerce un effet anesthésique local qui équivaut à 1,6 fois celui de la procaïne.

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

Comparativement aux valeurs de départ, le chlorhydrate de vérapamil ne modifie pas les taux sériques d'électrolytes, de glucose et de créatinine. L'effet hypotenseur du chlorhydrate de vérapamil n'est pas atténué par un apport accru de sodium.

Le chlorhydrate de vérapamil n'a aucun effet sur les fractions lipoprotéiques plasmatiques chez les hypertendus normolipidémiques.

10.2 Pharmacodynamie

Dans une étude réalisée chez cinq hommes en bonne santé, on a constaté que l'énantiomère S possède une activité pouvant ralentir la conduction auriculo-ventriculaire de 8 à 20 fois supérieure à celle de l'énantiomère R. Dans une autre étude portant sur des lambeaux de septum isolés du ventricule gauche de cinq patients atteints d'une affection de la valvule mitrale, l'énantiomère S s'est avéré huit fois plus puissant que l'énantiomère R dans la réduction de la contractilité myocardique.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Le chlorhydrate de vérapamil est un mélange racémique composé de parts égales de l'énantiomère R et de l'énantiomère S. Plus de 90 % d'une dose de chlorhydrate de vérapamil administrée par voie orale est absorbée dans l'intestin grêle. Après l'administration du chlorhydrate de vérapamil par voie orale, il se produit une biotransformation stéréosélective rapide pendant le premier passage du vérapamil dans la circulation portale. Les concentrations des énantiomères R et S dans la circulation générale dépendent de la voie et de la fréquence d'administration, ainsi que de la vitesse et du degré de libération du médicament de sa forme pharmaceutique.

Les données qui suivent sur la biodisponibilité du chlorhydrate de vérapamil ont été obtenues auprès de volontaires en bonne santé, et non auprès des populations les plus susceptibles d'être traitées par ce médicament.

Lors d'une étude menée chez cinq volontaires en bonne santé prenant du chlorhydrate de vérapamil à libération immédiate par voie orale, la biodisponibilité dans la circulation générale variait de 33 à 65 % pour l'énantiomère R et de 13 à 34 % pour l'énantiomère S. L'énantiomère S est pharmacologiquement plus actif que l'énantiomère R (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie](#)).

Il existe une corrélation non linéaire entre la dose de vérapamil administrée et les taux plasmatiques de chlorhydrate de vérapamil. Au cours de la période initiale de l'adaptation de la posologie, on a noté une relation entre la concentration plasmatique de vérapamil total (énantiomères R et S ensemble) et l'allongement de l'intervalle PR. La demi-vie d'élimination moyenne variait de 2,8 à 7,4 heures lors d'études portant sur l'administration de doses uniques de chlorhydrate de vérapamil à libération immédiate. Dans ces mêmes études, une fois que l'équilibre était atteint, la demi-vie augmentait et se situait entre 4,5 et 12 heures (après l'administration de moins de 10 doses consécutives administrées aux 6 heures). La demi-vie du chlorhydrate de vérapamil peut augmenter pendant la période d'adaptation de la posologie. La clairance et l'élimination du chlorhydrate de vérapamil diminuent avec l'âge.

Au cours d'une étude à répartition aléatoire et à doses multiples menée chez 44 jeunes sujets en bonne santé, l'administration de 240 mg de chlorhydrate de vérapamil en comprimés à

libération prolongée avec de la nourriture a donné lieu, au bout d'environ huit heures, à des concentrations plasmatiques maximales de 188 et 76 ng/mL, tandis que les valeurs de l'ASC (0-24 heures) étaient de 2 553 et 1 046 ng.h/mL pour les énantiomères R et S respectivement. Des résultats semblables ont été obtenus avec les concentrations plasmatiques de norvérapamil.

Au cours d'une étude croisée à répartition aléatoire (période sans médicament de sept jours), on a administré à 12 jeunes hommes en bonne santé (âgés de 19 à 37 ans) des doses orales uniques de 240 mg de chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération immédiate) à jeun et de 240 mg de chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée après un repas. Afin de déterminer les concentrations sanguines du médicament, on a prélevé des échantillons de sang en série sur une période de 48 heures. Le tableau qui suit résume les données pharmacocinétiques obtenues dans cette étude.

Tableau 5. Données pharmacocinétiques comparant une dose unique de chlorhydrate de vérapamil en comprimé à libération immédiate et une dose unique de chlorhydrate de vérapamil en comprimé à libération prolongée

Paramètre	Chlorhydrate de vérapamil Comprimé standard à libération immédiate (240 mg)		Chlorhydrate de vérapamil Comprimé à libération prolongée (240 mg)	
	Vérapamil-R	Vérapamil-S	Vérapamil-R	Vérapamil-S
C _{max} (ng/mL)	258	59,0	60,1	11,3
T _{max} (h)	1,46	1,58	10,8	11,8
ASC ₀₋₄₈ (ng/mL/h)	1250	261	918	150

Le tableau suivant résume les données pharmacocinétiques à l'état d'équilibre obtenues lors d'une étude menée chez 11 volontaires traités, pendant cinq jours, par la préparation à libération prolongée, 2 fois par jour, toutes les 12 heures, ou par la préparation à libération immédiate, 3 fois par jour, toutes les 8 heures.

Tableau 6. Données pharmacocinétiques à l'état d'équilibre comparant le chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération immédiate et le chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée

Paramètres	Chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération immédiate à 120 mg** (360 mg par jour)	Chlorhydrate de vérapamil à libération prolongée Comprimé à 240 mg** (360 mg par jour)	Chlorhydrate de vérapamil à libération prolongée Comprimé à 240 mg* (480 mg par jour)
C _{max} (ng/mL)	289,4	250,5	298,4

C _{min} (ng/mL)	80,1	110,7	152,0
T _{max} (h)	1,4	4,5	4,4
T _{1/2} (h)	6,1	8,2	8,7
ASC _{0-∞} (ng/mL/h)	1850	3466	4484
ASC ₀₋₃₆ (ng/mL/h)	1809	3154	4116

* Dernière dose : 240 mg

** Dernière dose : 120 mg

Les résultats proviennent des données recueillies sur plusieurs échantillons prélevés à différents intervalles, pendant les 36 heures qui ont suivi la prise de la dernière dose.

Distribution

Le vérapamil est largement distribué dans les tissus de l'organisme, le volume de distribution variant entre 1,8 et 6,8 L/kg chez des sujets en bonne santé. Le vérapamil-R se fixe à l'albumine plasmatique dans une proportion de 94 % et le vérapamil-S, dans une proportion de 88 %. De plus, 92 % du vérapamil-R et 86 % du vérapamil-S se fixent à l'alpha-1 glycoprotéine acide. Le chlorhydrate de vérapamil traverse la barrière placentaire et peut être détecté dans le sang de la veine ombilicale à l'accouchement. Le chlorhydrate de vérapamil est excrété dans le lait maternel.

Métabolisme

Chez des hommes en bonne santé, le chlorhydrate de vérapamil administré par voie orale est fortement métabolisé par le cytochrome P450 dans le foie. Les isoenzymes particulières concernées relèvent de la famille des CYP3A4, des CYP1A2 et des CYP2C. Treize métabolites ont été détectés dans l'urine, la plupart en quantité minime seulement. Les principaux métabolites comprenaient divers produits N- et O-désalkylés du vérapamil. Le norvérapamil peut atteindre une concentration plasmatique à l'état d'équilibre qui approche celle du vérapamil lui-même. L'effet du norvérapamil sur l'appareil cardiovasculaire équivaut à environ 20 % de celui du chlorhydrate de vérapamil, d'après les observations réalisées lors d'une étude sur des chiens. Le degré de biotransformation du chlorhydrate de vérapamil lors de son métabolisme de premier passage peut varier selon l'état du foie chez des patients de différentes populations. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, le chlorhydrate de vérapamil est métabolisé plus lentement et sa demi-vie d'élimination est prolongée d'une durée pouvant atteindre 14 à 16 heures.

Élimination

Environ 50 % de la dose de chlorhydrate de vérapamil administrée est éliminée par les reins dans les 24 heures, et 70 % de la dose est éliminée après 5 jours. Jusqu'à 16 % de la dose est excrétée dans les fèces. De 3 à 4 % environ de la dose administrée est excrétée par les reins sous forme inchangée. La clairance totale du chlorhydrate de vérapamil est presque aussi

élevée que le débit sanguin hépatique, soit environ 1 L/h/kg (plage de 0,7 à 1,3 L/h/kg).

Effet de la nourriture

L'administration de chlorhydrate de vérapamil avec de la nourriture cause un allongement marqué du T_{max} (de 45 à 75 %) et une légère diminution de la C_{max} (environ 15 %) et de l'aire sous la courbe (ASC) (de 1 à 8 %). La prise de nourriture diminue donc légèrement la biodisponibilité du médicament (SSC), mais les écarts entre les valeurs maximales et minimales sont moins importants.

Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées** : Les paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de vérapamil sont nettement différents chez les personnes âgées (65 ans et plus) comparativement aux sujets plus jeunes. L'ASC du chlorhydrate de vérapamil est environ 80 % plus élevée. Chez les personnes âgées, la clairance du chlorhydrate de vérapamil est réduite, ce qui prolonge la demi-vie d'élimination du médicament. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le chlorhydrate de vérapamil à des patients âgés (≥ 65 ans), tout particulièrement à ceux qui sont sujets à l'hypotension et à ceux qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale
- **Sexe** : Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.
- **Grossesse et allaitement** : Le chlorhydrate de vérapamil traverse la barrière placentaire et peut être détecté dans le sang de la veine ombilicale à l'accouchement. Le chlorhydrate de vérapamil est excrété dans le lait maternel.
- **Polymorphisme génétique** : Aucune étude n'a évalué l'effet du polymorphisme génétique sur les paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de vérapamil.
- **Origine ethnique** : La variation des propriétés pharmacocinétiques du chlorhydrate de vérapamil (sous forme d'APO-VERAP) au sein de différentes races n'a fait l'objet d'aucune étude.
- **Insuffisance hépatique** : Le degré de biotransformation du chlorhydrate de vérapamil lors de son métabolisme de premier passage peut varier selon l'état du foie chez des patients de différentes populations. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, le chlorhydrate de vérapamil est métabolisé plus lentement et sa demi-vie d'élimination est prolongée d'une durée pouvant atteindre 14 à 16 heures (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

- **Insuffisance rénale** : Environ 70 % de la dose de chlorhydrate de vérapamil administrée est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine. Lors d'une étude menée auprès de volontaires en bonne santé, la clairance totale après l'administration intraveineuse de chlorhydrate de vérapamil était de 12,08 mL/min/kg, alors que chez des patients présentant une atteinte rénale avancée, elle n'était plus que de 5,33 mL/min/kg. Ce résultat pharmacocinétique porte à croire que la clairance rénale du chlorhydrate de vérapamil diminue en cas d'insuffisance rénale. Au cours de deux études portant sur l'administration du chlorhydrate de vérapamil par voie orale, aucune différence pharmacocinétique n'a été constatée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Insuffisance rénale](#)).
- **Obésité** : Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière.

APO-VERAP ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour la mise au rebut du médicament.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

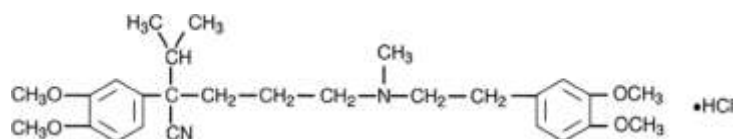
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de vérapamil
 Nom chimique : Chlorhydrate d' α -isopropyl- α -[(N-méthyl-N-homovératryl)- γ -aminopropyl]-3,4-diméthoxyphénylacétonitrile

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ et 491

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le vérapamil, sous forme de chlorhydrate, est une poudre cristalline presque blanche, au goût amer et presque inodore. Il est très soluble dans le chloroforme et l'eau (1 partie dans 20), mais peu soluble dans l'éthanol et presque insoluble dans l'éther. Il fond à 140 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité a été menée auprès de volontaires humains en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption du chlorhydrate de vérapamil ont été mesurés et comparés après l'administration par voie orale d'une seule dose d'Isoptin à 120 mg ou de chlorhydrate de vérapamil en comprimés à 120 mg. On a également mesuré et comparé la vitesse et le degré de la formation du norvérapamil. Les résultats peuvent être résumés comme suit :

Tableau 7. Résumé des données sur la vitesse et le degré d'absorption d'une seule dose d'Isoptin à 120 mg par rapport à une seule dose de chlorhydrate de vérapamil en comprimés à 120 mg

Vérapamil Paramètre	Isoptin (É-T*)	Comprimés de chlorhydrate de vérapamil (É-T*)
ASC ₀₋₃₆ (ng•h/mL)	537 (325)	537 (389)
C _{max} (ng/mL)	143 (77,9)	146 (127)

Vérapamil Paramètre	Isoptin (É-T*)	Comprimés de chlorhydrate de vérapamil (É-T*)
T _{max} (h)	1,13 (0,35)	1,11 (0,43)
t _½ (h)	3,32 (1,57)	3,39 (1,57)
Paramètre Norvérapamil		
ASC ₀₋₃₆ (ng•h/mL)	843 (288)	843 (332)
C _{max} (ng/mL)	95,4 (29,5)	95,0 (34,9)
T _{max} (h)	1,45 (0,53)	1,51 (0,54)
t _½ (h)	7,79 (2,28)	7,92 (2,27)

* É-T = Écart-type

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Espèce animale	Sexe	DL ₅₀ (et seuil de probabilité de 95 % excluant les limites de confiance de 20 %) en mg/kg
Souris albinos*	F	186,5 (138,1-252,0)
	M	233,7 (224,2-243,7)
	Combinés	224,3 (207,6-242,3)
Rats albinos**	F	114,2 (75,3-173,1)
	M	159,4 (71,5-355,7)
	Combinés	135,7 (103,5-178,1)

* Six groupes, chacun comportant cinq souris de chaque sexe, ont reçu la substance à l'étude à des doses espacées sur une échelle logarithmique.

* Huit groupes, chacun comportant cinq rats de chaque sexe, ont été traités avec la substance étudiée à des doses espacées sur une échelle logarithmique.

En général, la mortalité est survenue sur une période de trois jours suivant l'administration chez la souris, et sur une période de deux jours chez le rat.

La toxicité se caractérisait généralement par une diminution légère à grave de l'activité motrice, de la dyspnée, de l'horripilation, de la léthargie et une ptose.

La nécropsie des animaux succombés pendant l'étude a généralement révélé un foie foncé et des poumons rougis avec, de façon occasionnelle, une rate foncée, des reins foncés ou pâles, un thymus rougi et un duodénum ou un iléon rougi chez les souris. Les rats présentaient un foie foncé, des poumons non affaissés ou rougis avec un hydrothorax occasionnel. Les animaux sacrifiés à la fin de l'étude n'ont pas présenté de résultats anormaux.

Toxicité subaiguë

Études avec administration par voie orale

Pendant 14 semaines, on a administré par voie orale à des rats (29 rats/groupe) des doses de chlorhydrate de vérapamil de 12,5, de 25 et de 50 mg/kg par jour mélangées à leur nourriture; pendant 15 ou 16 semaines, à raison de six jours par semaine, on a administré à des chiens (4 chiens/groupe) les mêmes doses sous forme de capsules. Des babouins (2 babouins/groupe) ont reçu par voie orale des doses de 2, de 4, de 8, de 16, de 32 et de 64 mg/kg tous les jours pendant 4 semaines.

Chez les rats, on a observé une augmentation du poids du cœur et des poumons en fonction de la dose. Chez les chiens qui avaient reçu des doses de 25 à 50 mg/kg, on a constaté une légère perte de poids et une diminution marquée de la fréquence cardiaque jusqu'à la 11^e semaine, suivies d'un retour graduel à la normale.

Pendant les deux premières semaines de l'étude, on a noté des vomissements chez un chien qui avait reçu la dose de 12,5 mg/kg, chez un autre qui avait reçu la dose de 25 mg/kg et chez tous les chiens qui avaient reçu la dose de 50 mg/kg. On a constaté une augmentation du taux de SGPT à la 9^e semaine chez un chien qui avait reçu la dose de 25 mg/kg et, à la fin de l'expérience, chez deux chiens qui avaient reçu la dose de 50 mg/kg. Les examens macroscopiques effectués à la nécropsie n'ont rien révélé, et on n'a observé aucun changement histologique attribuable au médicament. Chez les babouins, aucun changement attribuable au médicament n'a été observé.

Études avec administration par voie intramusculaire

On a administré à des beagles (4 chiens/groupe) des doses de 0, 2 et de 10 mg/kg, 5 jours par semaine, pendant 30 jours. Chez tous les animaux, on a constaté de l'œdème aux points d'injection et une diminution de la fréquence cardiaque en fonction de la dose. La dose de 10 mg/kg a provoqué une diminution des valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite, et on a constaté une augmentation du taux de SGPT chez un des chiens. À la nécropsie, on a constaté de l'œdème aux points d'injection et une augmentation du poids de la rate chez les chiens ayant reçu la dose de 10 mg/kg. Chez un des chiens ayant reçu cette dose, on a observé une infiltration plus importante de cellules inflammatoires dans le foie et quelques changements dégénératifs des cellules hépatiques.

Études avec administration par voie intraveineuse

Pendant 4 semaines, on a administré le chlorhydrate de vérapamil à des rats Sprague-Dawley (30 rats/groupe) à raison d'une fois par jour, à des doses de 0,2, de 1 et de 5 mg/kg; des beagles (6 chiens/groupe) ont reçu, dans les mêmes conditions, des doses de 0,1, de 0,4 et de 1,6 mg/kg.

Chez tous les chiens qui ont reçu la dose la plus élevée, on a observé de l'agitation, de la salivation et une respiration difficile, ainsi qu'un retard dans la conduction AV chez la moitié des animaux. Chez 4 chiens sur les 6 qui ont reçu la dose la plus élevée (1,6 mg/kg), l'examen histopathologique a révélé la présence de petits amas sporadiques de cellules de Kupffer et des cellules hépatiques individuelles mortes (nécrobiose ou nécrose des hépatocytes).

Toxicité chronique

Orale

On a administré à des rats (50 rats/groupe) des doses de chlorhydrate de vérapamil de 10, de 15, de 25, de 30, de 60 et de 62,5 mg/kg/jour, et à des beagles (6 chiens/groupe) des doses de 10, de 15, de 25, de 30, de 40, de 60, de 62,5, de 70, de 81 et de 85 mg/kg pendant des périodes respectives de 12 et de 18 mois. On a observé des signes cliniques et des changements dans l'appétit, la consistance des selles, les hémogrammes ainsi que les résultats des épreuves biochimiques et des analyses d'urine. Chez les chiens, on a procédé à des mesures de la tension artérielle, à des électrocardiographies (ECG), ainsi qu'à des examens ophtalmoscopiques.

Au cours d'une étude de 18 mois effectuée chez le rat, on a observé une augmentation du poids de la glande thyroïde chez les rates qui avaient reçu la dose de 62,5 mg. Dans une étude ultérieure de 12 mois, on a aussi noté une légère diminution du gain pondéral.

Chez les chiens qui avaient reçu des doses de 60 mg ou plus, on a observé certains signes de toxicité, tels que vomissements, salivation, hyperplasie gingivale réversible, diminution de l'appétit, légère perte de poids et élévation transitoire légère ou modérée du taux de SGPT; on a aussi enregistré la mort de trois chiens. Chez les chiens qui avaient reçu la dose de 40 mg, on a noté une chute des poils ainsi qu'un changement de la coloration du pelage et un retard dans la conduction AV.

Dans une autre étude, on a aussi observé des changements atypiques du cristallin (cataractes) chez huit beagles qui avaient reçu des doses toxiques (62,5 et 70 mg/kg). Dans une étude ultérieure, on a donné à quatre beagles des doses de 81 mg/kg pendant 18 mois, et aucun cas de cataracte n'a été observé. On a conclu que tout changement dans la transparence du cristallin causé par le chlorhydrate de vérapamil était propre au beagle. Cette conclusion est étayée par l'absence de lésions semblables chez les autres espèces animales étudiées et par l'absence apparente de toute détérioration du métabolisme glucidique ou énergétique dans le cristallin imputable au chlorhydrate de vérapamil. On sait que les protéines hydrosolubles du cristallin des canins sont différentes de celles des autres espèces.

Cancérogénicité

Dans une étude d'une durée de 24 mois sur le pouvoir cancérigène du chlorhydrate de vérapamil, on a administré le médicament par voie orale (mêlé à des aliments) à 50 rats et à 50 rates, à des doses moyennes de 9,3/9,5, de 32,6/33,2 et de 112,2/102,5 mg/kg/jour, respectivement. Le groupe témoin était composé de 200 animaux.

Des réductions significatives du poids corporel et de la mortalité liées au médicament ont été observées chez les mâles et les femelles du groupe recevant la dose élevée.

Des lésions cardiaques liées à la dose (dilatation, thrombus auriculaire et métaplasie du myocarde, associés à un hydrothorax) ont été observées dans le groupe recevant la dose élevée. Ces lésions cardiaques sont considérées comme étant liées à un effet pharmacologique chronique et exagéré qu'entraîne cette dose élevée.

À la fin de l'étude, tous les rats ont subi des examens histopathologiques portant sur l'oncogenèse. Toutes les lésions, néoplasiques ou non, ont été considérées comme représentant la gamme complète des lésions spontanées couramment observées chez les rats de cet âge et de cette souche. Le type et la fréquence de ces lésions n'étaient pas plus importants dans le groupe sous traitement que dans le groupe témoin.

Génotoxicité

Mutagénicité : Des tests de mutagénicité menés *in vitro* ont montré que le chlorhydrate de vérapamil n'avait aucune propriété mutagène dans cinq différentes souches de *Salmonella typhimurium*.

Toxicologie de la reproduction et du développement

On a mené des études chez des rats et des lapins à qui l'on a administré du chlorhydrate de vérapamil dans la nourriture ou par sonde gastrique. Ces études portaient sur l'indice de fécondité et sur la capacité reproductrice générale chez le rat, de même que sur le pouvoir tératogène du médicament chez le rat et le lapin; on a aussi effectué des études en périodes périnatale et postnatale chez des rats. On a administré à des rats 2,5, 12,5, 25 et 100 mg/kg de poids corporel par sonde gastrique, et 1,3, 1,6, 5,2, 7,5, 13,3, 16 et 55 mg/kg de poids corporel dans la nourriture. Dans une autre étude sur le pouvoir tératogène du vérapamil, des rats ont reçu par gavage, trois fois par jour à intervalles d'environ 4,5 h, des doses de 5, de 10 et de 20 mg/kg de poids corporel. Les lapins ont reçu par sonde gastrique des doses de 5 et de 15 mg/kg de poids corporel.

On n'a relevé aucun signe de tératogénicité chez l'une ou l'autre des espèces, et aucun effet embryotoxique n'a été observé chez les rats ayant reçu la médication dans leur nourriture, qu'il s'agisse de doses allant jusqu'à 12,5 mg/kg de poids corporel administrées par sonde gastrique ou de doses allant jusqu'à 10 mg/kg trois fois par jour. À la dose quotidienne unique de 25 mg/kg de poids corporel ou plus et à la dose multiple de 25 mg/kg administrée trois fois par jour, on a observé un taux de résorption fœtale plus élevé chez le rat. On n'a observé aucune différence dans le taux de résorption chez le lapin ni aucun effet sur le développement en périodes périnatale et postnatale chez le rat, ni sur sa fertilité.

Toxicologie spéciale : information non disponible.

Toxicité juvénile : information non disponible.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

- 1 Monographie d'ISOPTIN, chlorhydrate de vérapamil en comprimés à 80 mg et à 120 mg. Numéro de contrôle de la présentation : 088765. Laboratoires Abbott, Limitée, 19 février 2004.
- 2 Monographie d'ISOPTIN SR, chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée à 120 mg, 180 mg et 240 mg. Numéro de contrôle de la présentation : 253349. BGP Pharma ULC, 7 décembre 2021.
- 3 Monographie de NOVO-VERAMIL (chlorhydrate de vérapamil), comprimés à 80 mg et 120 mg. Numéro de contrôle de la présentation : 164741. Teva Canada Limitée, 28 mai 2013.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr APO-VERAP

Comprimés de chlorhydrate de vérapamil

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre **APO-VERAP** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre problème de santé et du traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **APO-VERAP**.

Pourquoi les comprimés APO-VERAP sont-ils utilisés?

Les comprimés APO-VERAP sont utilisés pour traiter les cas suivants :

- douleur à la poitrine (angine de poitrine);
- enflure des muscles du cœur (cardiomyopathie hypertrophique obstructive);
- fréquence cardiaque irrégulière et rapide (fibrillation ou flutter auriculaires);
- rythme cardiaque anormal (tachycardie supraventriculaire paroxystique) – APO-VERAP utilisé comme traitement de suivi après l'emploi du vérapamil par injection;
- tension artérielle élevée (hypertension).

Comment APO-VERAP agit-il?

Le chlorhydrate de vérapamil fait partie d'un groupe de médicaments qu'on appelle les inhibiteurs calciques. Les inhibiteurs calciques modifient la quantité de calcium qui entre dans les cellules musculaires du cœur et des vaisseaux sanguins. Un tel effet peut modifier la force et la vitesse des battements du cœur. De plus, les inhibiteurs calciques ouvrent les vaisseaux sanguins pour permettre au sang d'être pompé plus facilement dans l'ensemble de l'organisme. Cela aide à augmenter la quantité d'oxygène qui se rend au muscle cardiaque et peut faire baisser la tension artérielle.

Quels sont les ingrédients d'APO-VERAP?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de vérapamil

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laque d'aluminium jaune D&C no 10 et laque d'aluminium jaune FD&C no 6 (dans les comprimés à 80 mg seulement), polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-VERAP est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 80 mg et 120 mg

Ne prenez pas APO-VERAP si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de vérapamil ou à tout autre ingrédient qui entre dans la composition de ce médicament;
- vous avez récemment subi une crise cardiaque grave;
- vous présentez une insuffisance cardiaque grave;
- vous avez une faible pression artérielle (hypotension);
- vous avez de graves problèmes avec les impulsions et les rythmes du cœur (bloc auriculo-ventriculaire de deuxième ou de troisième degré ou maladie du sinus);
- votre fréquence cardiaque est lente (bradycardie);
- vous avez un rythme cardiaque irrégulier ou rapide (fibrillation ou flutter auriculaires);
- vous avez une anomalie électrique du cœur qui cause des périodes de battements cardiaques très rapides (syndrome de Wolff-Parkinson-White, syndrome de Lown-Ganong-Levine);
- vous allaitez;
- vous prenez de l'ivabradine, de la flibanserine ou des bêta-bloquants;
- vous buvez du jus de pamplemousse.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-VERAP, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez d'angine de poitrine ou d'arythmie (rythme cardiaque irrégulier) et que vous prenez d'autres médicaments contre l'hypertension;
- vous avez déjà souffert d'insuffisance cardiaque ou de crise cardiaque;
- vous prenez des bêtabloquants;
- vous êtes atteint de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (enflure des muscles du cœur);
- vous souffrez d'un trouble qui affaiblit vos muscles (comme la myasthénie grave, le syndrome de Lambert-Eaton ou la dystrophie musculaire de Duchenne);
- vous présentez une insuffisance hépatique;
- vous présentez une insuffisance rénale;
- votre concentration sanguine de calcium est faible;
- vous êtes atteint d'une maladie neuromusculaire (p. ex. dystrophie musculaire de Duchenne);
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse;

- vous allaitez ou prévoyez allaiter. APO-VERAP peut être transmis à votre bébé par le lait maternel. Vous devriez cesser l'allaitement pendant que vous prenez APO-VERAP.

Autres mises en garde à connaître

Épreuves de laboratoire :

Votre médecin pourrait commander des tests pour aider à surveiller votre foie pendant que vous prenez APO-VERAP.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec APO-VERAP :

- les médicaments anticancéreux, utilisés pour traiter le cancer;
- l'aspirine, utilisée pour soulager la douleur, réduire la fièvre ou prévenir les caillots sanguins;
- l'apixaban, l'edoxaban et le rivaroxaban, utilisés pour prévenir les caillots sanguins;
- l'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine, utilisées pour réduire le risque de crise cardiaque;
- les antifongiques azolés, utilisés pour le traitement des infections fongiques;
- les bêtabloquants ou autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension;
- la cimétidine, utilisée pour traiter les ulcères d'estomac;
- la clarithromycine, l'érythromycine et la télithromycine, utilisées pour traiter les infections;
- la colchicine, utilisée pour traiter la goutte;
- la cyclosporine, utilisée pour prévenir le rejet d'organe;
- le dabigatran, utilisé pour traiter les caillots sanguins et prévenir les AVC;
- la digoxine, utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque;
- le disopyramide, la flécaïnide et la quinidine, utilisés pour traiter un rythme cardiaque anormal;
- l'érythromycine et la rifampicine, utilisées pour traiter des infections;
- l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus, utilisés pour prévenir le rejet d'organe;
- la terfénaire, utilisée pour le traitement des affections allergiques;
- les anesthésiques par inhalation, utilisés pour l'anesthésie générale;
- l'imipramine, utilisée pour traiter la dépression;
- le lithium, utilisé pour traiter la dépression;
- la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital, utilisés pour traiter les convulsions ou les crises épileptiques;
- la metformine, utilisée pour traiter le diabète;
- les bloquants neuromusculaires, comme le vécuronium, utilisés pour détendre les muscles;
- les AINS (acide acétylsalicylique), utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation;
- la rifampicine, utilisée pour traiter des infections;

- la sulfapyrazone, utilisée pour traiter la goutte;
- la théophylline, utilisée pour traiter l'asthme;
- la warfarine, utilisée pour prévenir la formation de caillots sanguins.

Le jus de pamplemousse peut augmenter la quantité d'APO-VERAP dans votre sang. Ne buvez pas du jus de pamplemousse lorsque vous prenez APO-VERAP.

La consommation d'alcool pendant la prise d'APO-VERAP peut prolonger les effets de l'alcool. Ne conduisez pas un véhicule et ne faites pas fonctionner de machines lourdes si votre capacité à réagir est altérée.

Comment prendre APO-VERAP :

- Suivez les directives données par votre professionnel de la santé. C'est lui qui déterminera votre dose en fonction de votre maladie et de votre état de santé actuels.
- Prenez les comprimés APO-VERAP par la bouche.
- APO-VERAP doit être pris avec de la nourriture.
- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau, sans les mâcher ni les écraser.

Posologie habituelle :

Angine de poitrine et fibrillation auriculaire :

- Chez les adultes, la posologie initiale habituelle d'APO-VERAP en comprimés est de 80 mg trois ou quatre fois par jour. Votre professionnel de la santé peut augmenter la posologie à 120 mg trois ou quatre fois par jour, en fonction de votre état de santé.
- La posologie maximale ne doit pas dépasser 480 mg par jour.

Cardiomyopathie hypertrophique obstructive :

- La posologie initiale habituelle est de 80 à 120 mg trois ou quatre fois par jour. Au besoin, votre professionnel de la santé peut augmenter la dose jusqu'à 600-720 mg/jour.

Hypertension essentielle légère à modérée :

- Votre professionnel de la santé ajustera votre posologie en fonction de votre réponse à APO-VERAP.
- Chez les adultes, la posologie initiale habituelle est de 80 mg trois fois par jour. La posologie maximale ne doit pas dépasser 480 mg par jour.

Surdose :

Si vous pensez que vous avez pris une dose trop élevée d'APO-VERAP (ou que votre enfant ou la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le

centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Par contre, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose au bon moment. Ne prenez PAS deux doses en même temps pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-VERAP?

Les effets secondaires possibles d'APO-VERAP ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent les suivants :

- Ecchymoses (bleus)
- Claudication (douleur à la cuisse, au mollet ou au fessier lorsque vous marchez)
- Confusion, étourdissements, sensation de tomber
- Constipation
- Diarrhée
- Sécheresse de la bouche
- Bouffées vasomotrices (rougeur de la peau)
- Besoin fréquent d'uriner
- Gynécomastie (augmentation des seins chez les hommes)
- Perte de cheveux
- Hyperkératose (épaississement de la peau)
- Hyperkinésie (état d'agitation hyperactive)
- Impuissance
- Macules (une zone plane, distincte et décolorée de la peau de moins d'un centimètre)
- Crampes musculaires ou fatigue
- Engourdissement des bras ou des jambes
- Oligoménorrhée (menstruations peu fréquentes)
- Douleur ou gêne dans l'estomac
- Paresthésie (picotements)
- Purpura (taches et plaques de couleur mauve sur la peau)
- Sensation de froid douloureuse
- Nystagmus rotatoire (mouvements involontaires, rapides et répétitifs des yeux)
- Somnolence
- Difficultés à dormir
- Tremblements
- Pertes vaginales légères
- Transpiration
- Enflure des gencives
- Vertiges (étourdissements soudains)

- Vomissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT			
Fibrillation auriculaire/réponse ventriculaire rapide (rythme cardiaque anormal rapide et irrégulier) : gêne thoracique associée à une mauvaise connaissance du rythme cardiaque, évanouissements, essoufflement, faiblesse			√
Bloc AV (bloc cardiaque) : évanouissements, étourdissements, douleur thoracique, sensation de fatigue, essoufflement, palpitations cardiaques, respiration rapide, nausées			√
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice			√
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (pouvant survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)			√
Œdème pulmonaire (excès de liquide dans les poumons) :			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
difficulté respiratoire qui s'aggrave avec l'activité ou en position couchée, essoufflement extrême, respiration sifflante ou halètement, peau moite et froide, rythme cardiaque irrégulier, toux qui produit des expectorations mousseuses, lèvres bleutées			
PEU FRÉQUENT			
Angine de poitrine (douleur ou gêne dans la poitrine causée par une coronaropathie)			√
Accident vasculaire cérébral (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement, faiblesse ou fourmillement soudains du visage, du bras ou de la jambe (en particulier d'un côté du corps), maux de tête soudains, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler, léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher, perte d'équilibre			√
Symptômes psychotiques (maladie mentale) : dépression		√	
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (éruption cutanée grave) : rougeur, ampoules et/ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
nasales ou des organes génitaux, accompagnées de fièvre, frissons, maux de tête, toux, douleurs corporelles ou enflure des glandes			
Jaunisse (accumulation de bilirubine dans le sang) : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, urine foncée, selles pâles, démangeaisons sur tout le corps		√	
RARE			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées, vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Conservation :

Conservez à une température ambiante contrôlée (entre 15°C et 30°C), à l'abri de la lumière.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet d'APO-VERAP :

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient le présent dépliant « Renseignements sur le médicament destinés aux patients »), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>) ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par APOTEX INC., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 13 mai 2022.