

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**PrChlorhydrate de vérapamil injectable USP**

**2,5 mg/mL**

Ampoules et fioles de 2 mL

Solution stérile

*Antiarythmique*

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

Date de révision :  
18 mai 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247539

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION .....	27
SURDOSAGE.....	28
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	30
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	34
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	34
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>35</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	35
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	36
TOXICOLOGIE .....	37
RÉFÉRENCES .....	41
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>45</b>

## PrChlorhydrate de vérapamil injectable USP

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

<u>Voie d'administration</u>	<u>Présentation et teneur</u>	<u>Liste complète des ingrédients non médicinaux</u>
Intraveineuse	Solution pour injection intraveineuse, 2,5 mg/mL	Chlorure de sodium, acide chlorhydrique et eau pour injection.

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Chlorhydrate de vérapamil injectable USP est indiqué pour le traitement des arythmies cardiaques menaçant le pronostic vital dans les conditions suivantes :

- Conversion rapide en rythme sinusal des tachycardies supraventriculaires paroxystiques, y compris celles qui sont associées à l'existence de voies de conduction accessoires (syndrome de Wolff-Parkinson-White et syndrome de Lown-Ganong-Levine). Avant d'administrer le chlorhydrate de vérapamil, il convient d'effectuer les manœuvres vagales appropriées (p. ex., manœuvre de Valsalva), lorsqu'une telle stratégie est souhaitable d'un point de vue clinique.
- Maîtrise temporaire d'un rythme ventriculaire rapide en cas de flutter auriculaire ou de fibrillation auriculaire, à **moins que** le flutter et/ou la fibrillation auriculaires ne soient associés à la présence de voies de conduction accessoires (syndrome de Wolff-Parkinson-White et syndrome de Lown-Ganong-Levine).

Une faible proportion (< 1,0 %) des patients qui reçoivent du chlorhydrate de vérapamil ont une réaction indésirable potentiellement mortelle (rythme ventriculaire rapide en présence d'un flutter et/ou d'une fibrillation auriculaires et de voies de conduction accessoires, hypotension marquée ou bradycardie/asystole extrême) (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Par conséquent, le chlorhydrate de vérapamil administré par voie intraveineuse ne doit être utilisé que dans les établissements qui sont dotés des infrastructures de surveillance et de réanimation nécessaires et qui sont équipés notamment de défibrillateurs externes (cardioversion à courant continu) (voir **SURDOSAGE**). La cardioversion a été utilisée efficacement et en toute sécurité après l'administration du chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse.

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

Il faut être prudent quand on administre Chlorhydrate de vérapamil injectable USP à des patients âgés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Populations particulières**, **Personnes âgées [≥ 65 ans]**).

**Enfants (< 18 ans) :**

Il faut être prudent quand on administre Chlorhydrate de vérapamil injectable USP à des enfants.

**CONTRE-INDICATIONS**

**Chlorhydrate de vérapamil injectable USP** est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Infarctus compliqué du myocarde (patients qui présentent une insuffisance ventriculaire se manifestant par une congestion pulmonaire)
- Dysfonctionnement ventriculaire gauche sévère (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Insuffisance cardiaque*)
- Choc cardiogène
- Hypotension sévère
- Bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième ou du troisième degré
- Maladie du sinus (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Troubles de la conduction*)
- Bradycardie importante
- Tachycardie ventriculaire (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Tachycardie ventriculaire*)
- Traitement par un bêtabloquant administré par voie intraveineuse (p. ex., propranolol). Le vérapamil par voie intraveineuse et les bêtabloquants par voie intraveineuse ne doivent pas être administrés l'un après l'autre dans un délai rapproché (en l'espace de quelques heures), car ces médicaments peuvent avoir des effets dépresseurs sur la contractilité du myocarde et la conduction AV (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 2*)
- Patients atteints de flutter ou de fibrillation auriculaire en présence d'une voie accessoire (p. ex., syndromes de Wolff-Parkinson-White et de Lown-Ganong-Levine). Ces patients sont susceptibles de présenter des arythmies ventriculaires, y compris une fibrillation ventriculaire et une torsade de pointes, si on leur administre du chlorhydrate de vérapamil (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Voie accessoire*)
- Utilisation concomitante d'ivabradine (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*)
- Patients sous flibansérine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Hypotension*)
- Femmes qui allaitent (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent*)

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Chlorhydrate de vérapamil injectable USP** doit être administré par une injection intraveineuse lente pendant au moins deux minutes, et plus longtemps (au moins trois minutes) si le patient est âgé de 65 ans ou plus (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

**Une faible proportion (< 1 %) des patients qui reçoivent du chlorhydrate de vérapamil ont une réaction indésirable potentiellement mortelle (rythme ventriculaire rapide en présence d'un flutter et/ou d'une fibrillation auriculaires et de voies de conduction accessoires, hypotension marquée ou**

**bradycardie/asystole extrême) (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Par conséquent, Chlorhydrate de vérapamil injectable USP ne doit être utilisé que dans les établissements qui sont dotés des infrastructures de surveillance et de réanimation nécessaires et qui sont équipés notamment de défibrillateurs externes (cardioversion à courant continu) (voir SURDOSAGE).**

### Généralités

Chez les patients atteints d'angine de poitrine ou d'arythmie qui suivent un traitement antihypertenseur, il faut tenir compte des effets hypotenseurs supplémentaires de Chlorhydrate de vérapamil injectable USP.

Le chlorhydrate de vérapamil n'influe pas sur le taux sérique total de calcium. Dans un rapport, cependant, on laisse entendre que des taux de calcium supérieurs à la normale pourraient diminuer l'effet thérapeutique du chlorhydrate de vérapamil.

### Carcinogénèse et mutagénèse

On n'a observé aucun signe d'effet carcinogène quand on a administré le chlorhydrate de vérapamil par voie orale (dans la nourriture) à des rats mâles et femelles à des doses s'élevant jusqu'à 112,2 et à 102,5 mg/kg/jour, respectivement, pendant 24 mois. Ces doses sont environ 2,3 et 2 fois supérieures à la dose chez l'humain, calculée d'après la surface corporelle, respectivement.

Le vérapamil n'a pas de pouvoir mutagène comme en témoignent les tests réalisés : test in vitro de mutagénicité sur cinq souches différentes de *Salmonella typhimurium*, études d'aberrations chromosomiques et d'échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes humains, test de la HGPRT (hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase) sur des cellules V-79 de hamster chinois et essai de transformation cellulaire sur des cellules embryonnaires de hamster syrien. De plus, le vérapamil ne possède pas le pouvoir d'induire des échanges de chromatides sœurs in vivo (hamster chinois; voir **TOXICOLOGIE, Mutagénicité et carcinogénicité**).

### Système cardiovasculaire

#### Insuffisance cardiaque

Étant donné qu'il exerce un effet inotrope négatif, le chlorhydrate de vérapamil ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance cardiaque congestive mal compensée. Une surveillance continue s'impose lorsqu'on administre du chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse à un patient qui reçoit une préparation digitalique.

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque qui présentent une fraction d'éjection supérieure à 40 % doivent recevoir des doses adéquates de digoxine et/ou de diurétiques avant le début du traitement par Chlorhydrate de vérapamil injectable USP.

Si le vérapamil est administré en concomitance avec la digoxine, réduire la dose de digoxine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 2**). L'utilisation de chlorhydrate de vérapamil dans le traitement de l'hypertension n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque dite systolique.

## Hypotension

L'administration du chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse a parfois entraîné une hypotension sévère, qui a été suivie dans de rares cas par une perte de conscience. En cas d'apparition d'une hypotension sévère, il faut rapidement cesser l'administration du chlorhydrate de vérapamil et instaurer un traitement par un vasoconstricteur, comme décrit dans la section **SURDOSAGE**.

L'administration du chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse provoque souvent une baisse de la tension artérielle en deçà de la valeur initiale, qui est généralement passagère et asymptomatique, mais qui peut se traduire par des étourdissements. L'administration de chlorure de calcium ou de gluconate de calcium par voie intraveineuse avant l'utilisation du chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse peut prévenir ce type de réponse hémodynamique (*voir SURDOSAGE*).

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 de la flibansérine augmente significativement les concentrations de flibansérine, ce qui peut entraîner une grave hypotension et une syncope (*voir CONTRE-INDICATIONS*). On doit cesser de prendre Chlorhydrate de vérapamil injectable USP au moins 2 semaines avant d'entamer le traitement par la flibansérine. Ne pas administrer Chlorhydrate de vérapamil injectable USP moins de 2 jours après l'arrêt de la flibansérine.

Chez les patients qui suivent un traitement antihypertenseur, il faut tenir compte des effets hypotenseurs supplémentaires du chlorhydrate de vérapamil.

## Troubles de la conduction

Le chlorhydrate de vérapamil a un effet sur les nœuds AV et sino-auriculaire (SA). Il ralentit la conduction dans le nœud AV. Le chlorhydrate de vérapamil doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un bloc AV de premier degré, car celui-ci peut évoluer vers un bloc AV de deuxième ou de troisième degré ou encore vers un bloc de branche unifasciculaire, bifasciculaire ou trifasciculaire. En pareil cas, il faut réduire la dose de Chlorhydrate de vérapamil injectable USP ou en cesser l'administration, et amorcer un traitement approprié selon l'état clinique du patient (*voir SURDOSAGE*).

Le chlorhydrate de vérapamil est responsable d'un ralentissement de la conduction dans le nœud SA, qui varie en fonction de la dose et, en de rares occasions, peut produire un bloc AV du deuxième ou du troisième degré, une bradycardie et, dans des cas extrêmes, une asystole. Chez certains patients, on peut observer une bradycardie sinusale, tout particulièrement chez les patients qui sont atteints de la maladie du sinus (trouble du nœud sinusal), affection plus fréquemment observée chez les personnes âgées (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Chez les patients exempts de la maladie du sinus, l'asystole est généralement de courte durée (au plus quelques secondes) et suivie d'un rétablissement spontané du rythme jonctionnel AV ou du rythme sinusal normal. Si le rétablissement n'a pas lieu rapidement, il faut alors instaurer immédiatement le traitement approprié (*voir EFFETS INDÉSIRABLES et SURDOSAGE*).

## Bradycardie

Au cours d'études comparatives, l'incidence totale des cas de bradycardie (rythme ventriculaire de moins de 50 battements par minute) s'est établie à 1,4 %.

### Tachycardie ventriculaire

L'utilisation du chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse en présence d'une tachycardie ventriculaire à complexes QRS larges (complexe QRS  $\geq 0,12$  s) peut être à l'origine d'une détérioration marquée des paramètres hémodynamiques et d'une fibrillation ventriculaire. En salle d'urgence, il est impératif de poser le bon diagnostic et d'exclure la possibilité d'une tachycardie supraventriculaire à complexes QRS larges (à l'aide d'un ECG à 12 dérivations) avant d'instaurer un traitement par le chlorhydrate de vérapamil.

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

L'administration de chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse peut précipiter une fibrillation ventriculaire. Les patients présentant un flutter auriculaire ou une fibrillation auriculaire et une voie secondaire AV (p. ex., syndromes de Wolff-Parkinson-White ou de Lown-Ganong-Levine) sont susceptibles de présenter des arythmies ventriculaires, y compris une fibrillation ventriculaire et une torsade de pointes, si on leur administre du chlorhydrate de vérapamil. Chez ces patients, il peut se produire une augmentation de la conduction antérograde par la voie aberrante contournant le nœud AV, entraînant ainsi une réponse ventriculaire très rapide après l'administration de chlorhydrate de vérapamil ou de digitaline. Cet effet a été signalé chez environ 1 % des patients traités dans le cadre d'essais comparatifs à double insu. L'utilisation du chlorhydrate de vérapamil chez ces patients est contre-indiquée (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**). Leur traitement consiste habituellement en une cardioversion à courant continu. La cardioversion a été utilisée efficacement et en toute sécurité après l'administration du chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse (*voir* **SURDOSAGE**).

### Usage concomitant avec des antiarythmiques ou des bêtabloquants

L'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse et d'un bêtabloquant par voie intraveineuse a provoqué des effets indésirables graves dans de rares cas, plus particulièrement chez des patients qui étaient atteints d'une cardiomyopathie sévère ou d'une insuffisance cardiaque congestive, ou qui avaient récemment subi un infarctus du myocarde. L'utilisation de chlorhydrate de vérapamil en concomitance avec des antiarythmiques ou des bêtabloquants peut causer une potentialisation mutuelle des effets cardiovasculaires (bloc AV de degré plus élevé, diminution de la fréquence cardiaque plus marquée, induction d'une insuffisance cardiaque et hypotension plus importante). 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 (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 2**). Cet effet dépresseur sur le myocarde (qui est indépendant des fluctuations du rythme cardiaque) peut être considérable en cas de défaillance ventriculaire gauche. Par conséquent, il faut s'abstenir d'administrer du chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse et un bêtabloquant par voie intraveineuse l'un après l'autre dans un délai rapproché (c'est-à-dire en l'espace de quelques heures).

### Usage concomitant avec de la lidocaïne

Deux décès ont été signalés chez des patients qui recevaient à la fois du chlorhydrate de vérapamil et de la lidocaïne par voie intraveineuse.

### Usage concomitant avec du procaïnamide

Le chlorhydrate de vérapamil a été administré par voie intraveineuse à un petit nombre de patients qui

recevaient du procaïnamide par voie orale, sans que l'on observe d'effets indésirables graves.

#### Usage concomitant avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)

L'usage concomitant de chlorhydrate de vérapamil et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peut nécessiter un ajustement posologique (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 2*).

#### **Cas de cardiomyopathie hypertrophique**

On a noté une variété d'effets indésirables graves chez 120 patients présentant une cardiomyopathie hypertrophique qui avaient été traités par le chlorhydrate de vérapamil pris par voie orale à des doses allant jusqu'à 720 mg/jour. Trois patients sont morts d'œdème pulmonaire; tous avaient une obstruction sévère à l'éjection du ventricule gauche et des antécédents de dysfonction ventriculaire gauche. Huit autres patients avaient un œdème pulmonaire et/ou une hypotension sévère 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*) a précédé la survenue de l'hypotension sévère chez trois des huit patients (dont deux présentaient 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 était atteint d'une maladie grave caractérisée par un haut taux de mortalité. La plupart des effets indésirables ont disparu quand on a diminué la dose; dans certains cas, cependant, il a fallu interrompre le traitement par le chlorhydrate de vérapamil.

#### **Extrasystoles ventriculaires**

Lors d'une conversion en rythme sinusal normal ou d'un ralentissement considérable du rythme ventriculaire, il se peut que l'on observe quelques complexes bénins qui ont une apparence inhabituelle (et ressemblant parfois à des extrasystoles ventriculaires) après un traitement par le chlorhydrate de vérapamil. Des complexes similaires s'observent lors de la conversion spontanée d'une tachycardie supraventriculaire, après une cardioversion à courant continu et après d'autres types de traitements médicamenteux. Ces complexes ne semblent pas avoir de portée clinique.

#### **Maladie du sinus**

Il faut prendre des précautions lorsqu'on traite en urgence une arythmie supraventriculaire, quelle qu'elle soit, puisqu'elle pourrait être la conséquence d'une maladie du sinus non diagnostiquée (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

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

##### Augmentation des taux sériques d'enzymes hépatiques

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

## Insuffisance hépatique

Étant donné que le chlorhydrate de vérapamil subit une biotransformation importante par le foie, il faut l'administrer avec prudence en cas d'insuffisance hépatique, car celle-ci a pour effet de quadrupler la demi-vie d'élimination du chlorhydrate de vérapamil, qui passe de 3,7 heures à 14,2 heures. Il faut réduire la dose de cet agent en présence d'une insuffisance hépatique et assurer une surveillance étroite visant à déceler tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe évocateur d'effets pharmacologiques excessifs (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique** et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

## Système nerveux

### Troubles de la transmission neuromusculaire

En raison des effets de blocage neuromusculaire entraînés par le 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 dystrophie musculaire de Duchenne à un stade avancé). On a signalé que le chlorhydrate de vérapamil ralentit la transmission neuromusculaire chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne; il retarde également la récupération après un blocage neuromusculaire par le vécuronium.

Avant de décider d'administrer le chlorhydrate de vérapamil, le médecin doit évaluer les risques et les bienfaits du médicament pour le patient. Il peut être nécessaire de diminuer la dose de chlorhydrate de vérapamil quand on l'administre à des patients présentant un ralentissement de la transmission neuromusculaire. On doit pouvoir recourir à la ventilation assistée au besoin (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Utilisation chez les patients** présentant un ralentissement de la transmission neuromusculaire).

L'administration intraveineuse de chlorhydrate de vérapamil a entraîné une élévation de la pression intracrânienne chez des patients porteurs d'une tumeur sus-tentorielle lors de l'induction d'une anesthésie. La prudence est donc de rigueur, et il convient d'exercer une surveillance adéquate dans ce cas.

## Fonction visuelle

Au terme d'études menées chez des beagles qui avaient reçu des doses élevées du médicament, on a observé des changements atypiques du cristallin et l'apparition de cataractes. On en a conclu que ces changements étaient spécifiques au beagle. (Dans une seconde étude, ces changements dans l'œil n'ont pu être notés.) 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 est excrétée sous forme de métabolites dans les urines. Dans une étude menée chez des volontaires en bonne santé, la clairance corporelle totale après administration intraveineuse de chlorhydrate de vérapamil était de 12,08 mL/min/kg, alors que, chez des patients souffrant d'une atteinte rénale avancée, elle n'était plus que de 5,33 mL/min/kg. Ce résultat

pharmacocinétique semble indiquer que la clairance rénale du chlorhydrate de vérapamil est diminuée en cas d'insuffisance rénale.

Par conséquent, tant que d'autres résultats ne seront pas disponibles, il vaut mieux administrer Chlorhydrate de vérapamil injectable USP avec prudence chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale et exercer un suivi étroit pour détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe d'un effet pharmacologique exagéré (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

L'hémodialyse n'élimine pas le chlorhydrate de vérapamil de l'organisme.

### **Populations particulières**

#### Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée tirée d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte. Le chlorhydrate de vérapamil traverse la barrière placentaire, et sa présence peut être détectée dans le sang de la veine ombilicale à l'accouchement. L'emploi du chlorhydrate de vérapamil n'est donc pas recommandé chez la femme enceinte à moins que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques éventuels pour la mère et pour le fœtus.

Des études sur le pouvoir tératogène du médicament et ses effets sur la reproduction ont été réalisées sur des lapins et des rats; ces animaux ont reçu respectivement des doses de vérapamil par voie orale de jusqu'à 15 mg/kg/jour et 60 mg/kg/jour (dose humaine équivalente de 288 mg/jour et de 576 mg/jour, respectivement, présupposant un poids corporel humain de 60 kg) respectivement, et aucun signe de pouvoir tératogène ni d'altération de la fertilité n'a été observé. Chez le rat, toutefois, une dose de 60 mg/kg/jour (dose équivalente chez l'humain de 576 mg/jour, semblable à la dose clinique maximale de 480 mg/jour) a entraîné des effets embryocides ainsi qu'un retard de la croissance intra-utérine et du développement fœtal. Ces effets sont survenus en présence de toxicité maternelle (étayée par la réduction de consommation d'aliments et du gain de poids des rates). Il a aussi été observé que l'administration par voie orale de cette dose provoque l'hypotension chez le rat.

#### Travail et accouchement

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

#### Femmes qui allaitent

Le vérapamil est excrété dans le lait maternel. Il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant un traitement par le chlorhydrate de vérapamil, compte tenu des effets indésirables qu'il risque d'entraîner chez l'enfant allaité.

#### Enfants (< 18 ans)

#### Emploi chez les enfants

Aucune étude comparative n'a été menée sur l'emploi du chlorhydrate de vérapamil chez l'enfant. Toutefois, selon les données non comparatives recueillies auprès de plus de 250 enfants (dont environ 50 % de nourrissons de moins de 12 mois et environ 25 % de nouveau-nés), les résultats du traitement sont comparables à ceux qui sont observés chez l'adulte. Cependant, des effets secondaires hémodynamiques

sévères, parfois mortels, sont survenus dans de rares cas chez des nouveau-nés et des nourrissons qui avaient reçu du chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse. Par conséquent, la prudence est de rigueur lorsqu'on utilise le chlorhydrate de vérapamil dans cette population de patients.

#### Personnes âgées ( $\geq 65$ ans)

Il faut être prudent quand on administre le chlorhydrate de vérapamil à des patients âgés ( $\geq 65$  ans), tout particulièrement à ceux qui sont sujets à faire de l'hypotension et à ceux qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*). La fréquence des effets indésirables est environ 4 % plus élevée chez les personnes âgées. Les effets indésirables survenus 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.

#### Surveillance et épreuves de laboratoire

Il convient de surveiller la réponse tensionnelle en cours de traitement.

#### Usage concomitant avec des bêtabloquants

L'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse avec des bêtabloquants et des agents qui ont des effets dépresseurs sur le myocarde peut entraîner une diminution de la contractilité du myocarde. Cet effet dépresseur sur le myocarde (qui est indépendant des fluctuations du rythme cardiaque) peut être considérable en cas de défaillance ventriculaire gauche.

L'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse et d'un bêtabloquant par voie intraveineuse a provoqué des effets indésirables sévères dans de rares cas, plus particulièrement chez des patients qui étaient atteints d'une cardiomyopathie sévère ou d'une insuffisance cardiaque congestive, ou qui avaient récemment subi un infarctus du myocarde (*voir CONTRE-INDICATIONS*). Par conséquent, il faut s'abstenir d'administrer du chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse et un bêtabloquant par voie intraveineuse l'un après l'autre dans un délai rapproché (c'est-à-dire en l'espace de quelques heures).

#### Augmentation des taux sériques d'enzymes hépatiques

Il est prudent d'évaluer périodiquement la fonction hépatique des patients recevant le chlorhydrate de vérapamil.

#### Insuffisance hépatique

Il faut assurer une surveillance étroite visant à déceler tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe évocateur d'effets pharmacologiques excessifs.

#### Insuffisance rénale

Il faut assurer une surveillance étroite visant à déceler tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe évocateur d'effets pharmacologiques excessifs.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

Chez 4826 patients souffrant d'arythmies, d'angine de poitrine ou d'hypertension et recevant le chlorhydrate de vérapamil, la fréquence globale des effets indésirables était de 37,1 % et le taux d'abandon, de 10,2 %. La plupart de ces patients étaient gravement malades et ont été traités selon les règles en vigueur dans les situations d'urgence.

Dans des essais pivots comparatifs menés chez 128 patients atteints d'hypertension traitée par le chlorhydrate de vérapamil, la fréquence globale des effets indésirables était de 21,7 % et le taux d'abandon, de 3,9 %.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : constipation (7,3 %), étourdissements (3,2 %) et nausées (2,7 %). Dans des études sur l'hypertension, le taux de constipation était de 18,5 % chez les patients recevant les comprimés à libération immédiate de chlorhydrate de vérapamil et de 4,7 % chez les patients recevant le chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée.

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

L'incidence de toutes les réactions indésirables secondaires à l'administration de chlorhydrate de vérapamil par voie orale et par voie intraveineuse est d'environ 10,6 %, 6,7 % des réactions étant associés à la prise orale.

Environ 1,4 % de ces patients ont dû abandonner leur traitement en raison des effets secondaires. L'effet le plus fréquemment observé à la suite de la prise par voie orale de chlorhydrate de vérapamil est la constipation, tandis que l'hypotension et la bradycardie sont plus fréquentes à la suite d'une administration intraveineuse.

On a observé de rares cas d'hypersensibilité se traduisant par un spasme broncholyngé accompagné de démangeaisons et d'urticaire.

Des cas isolés d'œdème de Quincke ont été signalés. L'œdème de Quincke peut s'accompagner de difficultés respiratoires. Un cas de choc anaphylactique suivant l'administration de vérapamil par voie intraveineuse a également été signalé.

### **Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

#### **Chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse :**

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre d'études cliniques comparatives portant sur 324 patients qui recevaient du chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse :

**Effets cardiovasculaires :** hypotension symptomatique (1,5 %), bradycardie (1,2 %), tachycardie sévère (1 %). L'expérience obtenue avec ce produit partout dans le monde dans le cadre d'études cliniques ouvertes menées chez plus de 7900 patients donnait des chiffres similaires.

**Effets sur le système nerveux central (SNC) :** étourdissements (1,2 %), céphalées (1,2 %). Occasionnellement, des cas de crises convulsives ont été signalés pendant l'injection de chlorhydrate de vérapamil.

**Effets gastro-intestinaux :** nausées (0,9 %), malaise abdominal (0,6 %).

**Effets respiratoires :** on a signalé de rares cas d'hypersensibilité se traduisant par un spasme broncholaryngé accompagné de démangeaisons et d'urticaire.

**Effets divers :** les effets suivants ont été signalés à une faible fréquence :

Réactions cutanées, exanthème, urticaire, prurit, crampes musculaires, arthralgie, dépression (émotionnelle), confusion, nystagmus rotatoire, diplopie, altération de la vision, somnolence, insomnie, fatigue musculaire, hypersudation, sensation de froideur et d'engourdissement douloureux des extrémités, paresthésie, hyperkinésie, impuissance.

### **Effets indésirables associés à l'emploi du vérapamil par voie orale**

Les effets indésirables suivants, classés selon les systèmes ou appareils touchés, ont été signalés dans des essais cliniques ou depuis la commercialisation du produit. Les fréquences indiquées sont calculées en fonction d'un échantillon de 4954 (4826 + 128) patients.

**Tableau 1. Effets indésirables signalés dans des essais cliniques**

	<b>Chlorhydrate de vérapamil (N = 4954)</b>
<b>Troubles vasculaires</b>	
Hypotension	2,5 %
<b>Troubles cardiaques</b>	
Œdème	2,1 %
Insuffisance cardiaque congestive/Œdème pulmonaire	1,9 %
Bradycardie	1,4 %
Bloc AV	
Total (1 <sup>er</sup> , 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> degrés)	1,2 %
2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> degrés	0,8 %
<b>Troubles du système nerveux</b>	
Étourdissements	3,2 %
Céphalées	2,2 %
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>	

Fatigue	1,7 %
<b>Troubles digestifs</b>	
Constipation	7,3 %
Nausées	2,7 %
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	
Dyspnée	1,4 %

**Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)**

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez 1,0 % des patients ou moins dans le cadre des essais cliniques :

Troubles cardiaques :	Angine de poitrine, dissociation auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque, douleurs thoraciques, claudication, apparition de troubles du rythme, infarctus du myocarde, refroidissement et engourdissement douloureux des extrémités, palpitations, syncope, tachycardie sévère, dysrythmies ventriculaires
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	Vertiges
Troubles oculaires :	Vision trouble, diplopie
Troubles du système nerveux :	Accident vasculaire cérébral, confusion, troubles d'équilibre, excitation, troubles extrapyramidaux, hyperkinésie, paresthésie, nystagmus rotatoire, faiblesse, somnolence, tremblements
Troubles gastro-intestinaux :	Malaise abdominal, diarrhée, sécheresse de la bouche, douleur gastro-intestinale, hyperplasie gingivale, vomissements
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :	Arthralgie, crampes musculaires, fatigue musculaire
Troubles psychiatriques :	Dépression, insomnie, symptômes psychotiques
Troubles rénaux et urinaires :	Augmentation du nombre de mictions
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Bronchospasme, dyspnée
Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires :	Dysfonction érectile, gynécomastie, oligoménorrhée, saignements intermenstruels
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Alopécie, ecchymoses, érythème polymorphe, exanthème, hyperkératose, macules, prurit, purpura, éruption cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, sudation, urticaire
Troubles vasculaires :	Bouffées de chaleur

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

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

### **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). On a également signalé des taux élevés de prolactine.

### **Effets indésirables du médicament 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 dans des essais cliniques de phase 4.

Troubles cardiaques :	Asystole, arrêt sinusal, bradycardie sinusale
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	Acouphène
Troubles gastro-intestinaux :	Douleur abdominale, iléus
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	Œdème périphérique
Troubles immunitaires :	Hypersensibilité
Troubles métaboliques et nutritionnels :	Hyperkaliémie
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :	Faiblesse musculaire, myalgie
Troubles du système nerveux :	Paralysie (quadriparésie) <sup>1</sup> , convulsion
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Hyperhidrose, prurit, éruption maculopapulaire
Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires :	Galactorrhée

<sup>1</sup> Un seul rapport de pharmacovigilance 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 passage de la colchicine à travers la barrière hématoencéphalique en raison de l'inhibition de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P par le chlorhydrate de vérapamil (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

Comme avec tous les médicaments, il faut être prudent lorsqu'on traite des patients au moyen de plusieurs agents. Le chlorhydrate de vérapamil subit une biotransformation par les isoenzymes 3A4, 1A2, 2C8, 2C9 et 2C18 du cytochrome P450. Il a aussi été démontré que le chlorhydrate de vérapamil inhibe l'isoenzyme CYP3A4 et la glycoprotéine P. L'administration de chlorhydrate de vérapamil en concomitance avec d'autres médicaments qui empruntent la même voie de biotransformation ou qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de ces isoenzymes peut avoir pour effet de modifier la biodisponibilité du chlorhydrate de vérapamil ou des autres médicaments. L'administration concomitante de vérapamil et d'un médicament métabolisé essentiellement par la CYP3A4 ou d'un substrat de la glycoprotéine P peut être associée à des augmentations des concentrations des médicaments, ce qui pourrait accroître ou prolonger tant les effets thérapeutiques que les effets indésirables du médicament concomitant. Lorsqu'on entreprend ou qu'on met fin à l'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de médicaments qui subissent une biotransformation semblable, particulièrement ceux dont l'indice thérapeutique est étroit, surtout chez des patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, il arrive qu'on doive modifier la posologie de ces médicaments pour maintenir des concentrations sanguines optimales sur le plan thérapeutique.

Les interactions médicamenteuses possibles sont énoncées dans le tableau suivant :

**Tableau 2. Interactions médicamenteuses possibles avec le chlorhydrate de vérapamil**

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
<b>Alphabloquants</b>			
Prazosine	T	↑ de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de la prazosine (~ 40 %), sans effet sur la demi-vie ( $t_{1/2}$ )	L'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil et d'un alphabloquant peut provoquer une réponse hypotensive excessive, comme on a pu l'observer lors d'une étude sur l'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de prazosine.
Térazosine	EC	↑ de l'ASC (~ 24 %) et de la $C_{max}$ (~ 25 %) de la térazosine	
<b>Antiarythmiques</b>			
Amiodarone		↑ bradycardie	L'administration de chlorhydrate de vérapamil commande la prudence chez les patients recevant de l'amiodarone, car elle risque d'exacerber une bradycardie, un arrêt sinusal et un bloc AV.

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Disopyramide	T		Tant que les données sur les interactions possibles entre le chlorhydrate de vérapamil et le disopyramide ne seront pas entièrement connues, il ne faut pas administrer du disopyramide au cours des 48 heures qui précèdent ou des 24 heures qui suivent l'administration du chlorhydrate de vérapamil.
Flécaïnide	EC É	Effet minimal sur la clairance plasmatique de la flécaïnide (< ~ 10 %); aucun effet sur la clairance plasmatique du vérapamil	L'administration concomitante de flécaïnide et de chlorhydrate de vérapamil peut avoir un effet additif sur la contractilité myocardique, sur la conduction auriculo-ventriculaire et sur la repolarisation. Cette association peut également avoir un effet inotrope négatif supplémentaire et prolonger la conduction auriculo-ventriculaire.
Quinidine	EC	↓ de la clairance de la quinidine administrée par voie orale (~ 35 %)	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 mener à 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.  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.
<b>Antiasthmatiques</b>			
Théophylline	É	↓ de la clairance orale et générale de la théophylline de ~ 20 %. La réduction de la clairance était moindre chez les fumeurs (~ 11 %).	Il faut faire preuve de prudence lorsque la théophylline est administrée en concomitance avec le chlorhydrate de vérapamil.

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
<b>Anticoagulants</b>			
Dabigatran	EC	↑ de la C <sub>max</sub> (jusqu'à 90 %) et de l'ASC (jusqu'à 70 %) du dabigatran	Afin de réduire au minimum le risque d'interaction entre ces agents, il faut administrer le dabigatran au moins 2 heures avant le vérapamil.
Autres anticoagulants oraux directs (ACOD; p. ex. rivaroxaban, apixaban et édoxaban)	C	L'absorption accrue des ACOD puisqu'il s'agit de substrats de la glycoprotéine P et, le cas échéant, la possibilité d'élimination réduite des ACOD qui sont métabolisés par la CYP3A4, peuvent augmenter la biodisponibilité systémique des ACOD.	Certaines données suggèrent une augmentation possible du risque de saignement, surtout chez les patients présentant d'autres facteurs de risque. La dose de l'ACOD pourrait devoir être réduite lorsque celui-ci est administré avec le vérapamil (consulter l'étiquette de l'ACOD pour les renseignements posologiques).
<b>Anticonvulsivants / Antiépileptiques</b>			
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 les effets neurotoxiques de la carbamazépine. Les symptômes incluent nausées, diplopie, céphalées, ataxie ou étourdissements. Les patients qui reçoivent ces médicaments en concomitance doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler toute interaction médicamenteuse; il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de carbamazépine et/ou de vérapamil.
Phénytoïne	É	↓ des concentrations plasmatiques 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.
<b>Antidépresseurs</b>			
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 quand on associe le chlorhydrate de vérapamil avec des tranquillisants majeurs ou des antidépresseurs tricycliques, comme l'imipramine.

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
<b>Antidiabétiques</b>			
Glibenclamide (glyburide)	T	↑ de la C <sub>max</sub> (~ 28 %) et de l'ASC (~ 26 %) du glibenclamide	
<b>Antigoutteux</b>			
Colchicine	EC	↑ de l'ASC (facteur de ~ 2) et de la C <sub>max</sub> (facteur de ~ 1,3) de la colchicine	La colchicine est un substrat de l'isoenzyme CYP3A et du transporteur d'efflux, la glycoprotéine P. 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 et/ou de l'isoenzyme CYP3A par le chlorhydrate de vérapamil peut entraîner une exposition accrue à la colchicine. Il n'est donc pas recommandé d'administrer ces deux agents en concomitance.
<b>Antihypertenseurs</b>			
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, vasodilatateurs, diurétiques	É	↓ de la tension artérielle	Si l'on administre du 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, il peut y avoir addition des effets hypotenseurs. 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.
<b>Anti-infectieux</b>			
Clarithromycine	É	↑ possible de la concentration de vérapamil lorsque ce dernier est administré en même temps que la clarithromycine	Des cas sévères d'hypotension et de bradycardie ont été observés chez des patients recevant de la clarithromycine en concomitance.
Érythromycine	É	↑ possible de la concentration de vérapamil lorsque ce dernier est administré en même temps que l'érythromycine	
Rifampine	T	↓ de l'ASC (~ 97 %), de la C <sub>max</sub> (~ 94 %) et de la biodisponibilité orale (~ 92 %) du vérapamil	La rifampine peut réduire l'effet antihypertenseur du chlorhydrate de vérapamil

<b>Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Télithromycine	T	↑ possible de la concentration de vérapamil lorsque ce dernier est administré en même temps que la télithromycine	
<b>Antimaniaques</b>			
Lithium	T		On a signalé une sensibilité accrue aux effets du lithium (neurotoxicité) en cas d'administration concomitante avec le chlorhydrate de vérapamil.  L'administration d'agents à base de lithium commande la prudence et le dosage fréquent des concentrations sériques de lithium. Si l'on administre en outre un diurétique, le risque d'effets toxiques du lithium peut être davantage accru.
<b>Antinéoplasiques</b>			
Doxorubicine	T	↑ de l'ASC (~ 104 %) et de la C <sub>max</sub> (~ 61 %) de la doxorubicine avec l'administration par voie orale du vérapamil chez des patients atteints du cancer du poumon à petites cellules.  Chez les patients atteints de néoplasie à un stade avancé, le vérapamil par voie intraveineuse n'a pas significativement modifié les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine.	Le chlorhydrate de vérapamil inhibe le transport des agents antinéoplasiques par la glycoprotéine P hors des cellules tumorales, ce qui entraîne une diminution de la clairance métabolique de ces agents. Il faut envisager de régler la posologie des agents antinéoplasiques chez les patients qui reçoivent simultanément du chlorhydrate de vérapamil.
<b>Barbituriques</b>			
Phénobarbital	T	↑ de la clairance du vérapamil administré par voie orale	

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
<b>Benzodiazépines et autres anxiolytiques</b>			
Buspirone	T	↑ de l'ASC et de la C <sub>max</sub> de la buspirone par un facteur de ~ 3,4	Le vérapamil augmente significativement les concentrations plasmatiques maximales du buspirone et du midazolam. Une grande prudence (surveillance médicale étroite et/ou réglage posologique) est de mise lors de la prescription de benzodiazépines à courte durée d'action métabolisées par la CYP3A4 à des patients qui reçoivent du chlorhydrate de vérapamil.
Midazolam	T É	↑ de l'ASC (facteur de ~ 3) et de la C <sub>max</sub> (facteur de ~ 2) du midazolam	
<b>Bêtabloquants</b>			
Aténolol	T É	Une augmentation variable des concentrations plasmatiques d'aténolol à l'état d'équilibre a été signalée 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 et/ou la contractilité cardiaque ( <i>voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i> ).  On ne doit pas associer le chlorhydrate de vérapamil à des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension.
Métoprolol	T É	↑ de l'ASC (~ 32,5 %) et de la C <sub>max</sub> (~ 41 %) du métoprolol chez des patients atteints d'angine de poitrine	
Propranolol	T É	↑ de l'ASC (~ 65 %) et de la C <sub>max</sub> (~ 94 %) du propranolol chez des patients atteints d'angine de poitrine	
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.

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
<b>Glycosides cardiaques</b>			
Digoxine	C	<p>↑ de la concentration de digoxine (~ 50 à 75 %) pendant la première semaine de traitement</p> <p>↑ de l'ASC (~ 32 %) et de la C<sub>max</sub> (~ 98 %) de la digoxine chez des patients atteints d'une cirrhose du foie</p> <p>↑ de la C<sub>max</sub> (~ 44 %), de la C<sub>12h</sub> (~ 53 %), de la concentration à l'état d'équilibre (C<sub>ss</sub>; ~ 44 %) et de l'ASC (~ 50 %) de la digoxine chez des sujets en bonne santé</p>	<p>Le traitement concomitant avec la digoxine peut avoir un effet additif sur la conduction nodale AV, laquelle peut entraîner un bloc cardiaque complet.</p> <p>L'augmentation des concentrations de digoxine peut provoquer des effets toxiques liés à la digoxine. On doit réduire la dose d'entretien de digoxine quand on administre également du chlorhydrate de vérapamil et surveiller étroitement le patient pour éviter une digitalisation insuffisante ou au contraire excessive. Chaque fois que l'on craint une digitalisation excessive, on doit réduire la dose quotidienne de digoxine ou arrêter temporairement le traitement. Quand on arrête le traitement par le chlorhydrate de vérapamil, on doit réévaluer l'état du patient pour éviter une digitalisation insuffisante (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>).</p>
<b>Inhibiteurs du courant I<sub>f</sub></b>			
Ivabradine	EC	<p>Par son inhibition modérée de la CYP3A4, le vérapamil (120 mg, 2 f.p.j.) fait doubler, voire tripler l'ASC plasmatique de l'ivabradine.</p> <p>Comme le vérapamil et l'ivabradine ralentissent tous deux la fréquence cardiaque, leur administration concomitante pourrait amplifier cet effet.</p>	<p>Vu l'exposition accrue à l'ivabradine et l'exacerbation du ralentissement de la fréquence cardiaque, l'emploi concomitant de chlorhydrate de vérapamil et d'ivabradine est contre-indiqué (<i>voir CONTRE-INDICATIONS</i>).</p>
<b>Diurétiques</b>			
	T		<p>L'emploi concomitant avec des diurétiques peut entraîner une potentialisation de l'effet hypotenseur.</p>

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
<b>Médicaments gynécologiques</b>			
Flibansérine	T	L'emploi d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 comme le vérapamil avec la flibansérine augmente significativement les concentrations de flibansérine, ce qui peut entraîner une grave hypotension et une syncope ( <i>voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Hypotension</i> ).	L'emploi concomitant du chlorhydrate de vérapamil et de flibansérine est contre-indiqué. Cesser le traitement par le chlorhydrate de vérapamil au moins 2 semaines avant de commencer à prendre la flibansérine. On ne doit pas administrer de chlorhydrate de vérapamil dans les 2 jours suivant l'abandon du traitement par la flibansérine ( <i>voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Hypotension</i> ).
<b>Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub></b>			
Cimétidine	T	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	
<b>Antirétroviraux</b>			
Antirétroviraux	T		En raison du potentiel d'inhibition métabolique de certains antirétroviraux, comme le ritonavir, les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de vérapamil peuvent augmenter. La prudence s'impose, et la dose de chlorhydrate de vérapamil peut devoir être réduite.
<b>Immunosuppresseurs</b>			
Cyclosporine	T	↑ de l'ASC, de la C <sub>ss</sub> et de la C <sub>max</sub> de la cyclosporine de 45 % chez des patients ayant subi une transplantation rénale	L'administration concomitante de vérapamil et d'immunosuppresseurs, tous connus comme des substrats et des inhibiteurs du CYP3A4, peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments. Si ces médicaments sont administrés en concomitance, il faut envisager

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Évérolimus	T	Évérolimus : ↑ de l'ASC (facteur de ~ 3,5) et de la C <sub>max</sub> (facteur de ~ 2,3) Vérapamil : ↑ de la C <sub>min</sub> (facteur de ~ 2,3)	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.
Sirolimus	T É	Sirolimus : ↑ de l'ASC (facteur de ~ 2,2) Vérapamil-S : ↑ de l'ASC (facteur de ~ 1,5)	
Tacrolimus	T	↑ possible des concentrations de tacrolimus	
<b>Régulateurs du métabolisme des lipides (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase)</b>			
Atorvastatine	T	↑ possible des concentrations d'atorvastatine ↑ de l'ASC du vérapamil de ~ 43 %	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 chlorhydrate de vérapamil doit être administré à des patients qui prennent déjà un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (p. ex., atorvastatine, simvastatine ou lovastatine), il faut envisager de réduire la dose de statine et l'ajuster d'après les taux sériques de cholestérol. La dose quotidienne maximale de simvastatine et de lovastatine ne doit pas dépasser 10 mg et 20 mg, respectivement, lorsque ces médicaments sont administrés avec du chlorhydrate de vérapamil.  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.
Lovastatine	É	↑ possible des concentrations de lovastatine ↑ de l'ASC (~ 63 %) et de la C <sub>max</sub> (~ 32 %) du vérapamil	
Simvastatine	É	↑ de l'ASC (facteur de ~ 2,6) et de la C <sub>max</sub> (facteur de ~ 4,6) de la simvastatine chez des sujets en bonne santé	
<b>Bloqueurs neuromusculaires</b>			
Bloqueurs neuromusculaires, p. ex., atracurium	EC É		Selon les données cliniques et les études menées chez l'animal, le chlorhydrate de vérapamil peut potentialiser l'activité des bloqueurs neuromusculaires (agents curarisants et dépolarisants). Il peut donc être nécessaire de diminuer la dose de chlorhydrate de vérapamil et/ou celle du bloqueur neuromusculaire en cas d'utilisation concomitante.

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
<b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</b>			
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), p. ex., acide acétylsalicylique	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.
<b>Agonistes des récepteurs de la sérotonine</b>			
Almotriptan	T	↑ de l'ASC (~ 20 %) et de la C <sub>max</sub> (~ 24 %) de l'almotriptan	
<b>Uricosuriques</b>			
Sulfinpyrazone	T	↑ de la clairance du vérapamil (facteur de ~ 3) administré par voie orale ↓ biodisponibilité (~ 60 %)	L'effet antihypertenseur du chlorhydrate de vérapamil peut être réduit.
<b>Vasodilatateurs</b>			
Vasodilatateurs	T		L'emploi concomitant avec des vasodilatateurs peut entraîner une potentialisation de l'effet hypotenseur.
<b>Autres</b>			
Dantrolène			<p>Deux études chez les animaux indiquent que l'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse et de dantrolène sodique par voie intraveineuse peut provoquer un collapsus cardiovasculaire.</p> <p>On a également fait état d'un cas d'hyperkaliémie et de dépression du myocarde qui est survenu après l'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil par voie orale et de dantrolène par voie intraveineuse.</p> <p>On ne doit pas employer le dantrolène sodique par voie intraveineuse en association avec des bloqueurs des canaux calciques, comme le vérapamil, durant la résorption d'une crise d'hyperthermie maligne.</p>

<b>Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Anesthésiques par inhalation	T	↑ de l'effet dépresseur sur la contractilité cardiaque	Des études chez les animaux ont révélé que les anesthésiques par inhalation ont un effet dépresseur sur l'activité cardiovasculaire en diminuant l'entrée des ions calcium dans les cellules. Quand on utilise en association un anesthésique par inhalation et un bloqueur des canaux calciques comme le chlorhydrate de vérapamil, il faut bien régler les doses de chaque médicament, afin d'éviter la survenue d'un effet dépresseur excessif sur l'appareil cardiovasculaire.
Médicaments se liant aux protéines plasmatiques			Comme le vérapamil se lie fortement aux protéines plasmatiques, il doit être utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent un autre médicament qui se lie fortement aux protéines plasmatiques.

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

### **Utilisation chez les patients présentant un ralentissement de la transmission neuromusculaire**

On a signalé que le chlorhydrate de vérapamil ralentit la transmission neuromusculaire chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne; il retarde également la récupération après un blocage neuromusculaire par le vécuronium. Par conséquent, il peut être nécessaire de diminuer la dose de chlorhydrate de vérapamil quand on l'administre à des patients présentant un ralentissement de la transmission neuromusculaire (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Troubles de la transmission neuromusculaire*).

### **Interactions médicament-aliment**

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 vérapamil.

### **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  $C_{max}$ .

## **Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire**

Les effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

## **Effets du médicament sur le style de vie**

Le chlorhydrate de vérapamil peut augmenter les concentrations sanguines d'alcool (éthanol) 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 de la machinerie ou à travailler dans des conditions dangereuses. Cela s'applique surtout en début de traitement, lorsque la dose est augmentée et lorsque le chlorhydrate de vérapamil vient remplacer un autre médicament ou est pris avec de l'alcool.

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

**Chlorhydrate de vérapamil injectable USP doit être administré par injection intraveineuse lente pendant au moins deux minutes (plus longtemps si le patient est âgé de 65 ans ou plus). Il doit être administré dans un hôpital doté d'une unité de soins coronariens où il est possible d'exercer une surveillance continue de l'ECG et de la tension artérielle et des infrastructures de réanimation nécessaires équipées notamment de défibrillateurs externes (cardioversion à courant continu).**

Il faut inspecter la solution de Chlorhydrate de vérapamil injectable USP avant de l'administrer, afin de vérifier qu'elle ne contient aucune particule et qu'elle n'a pas changé de couleur. On n'utilisera la solution que si elle est limpide. Il faut jeter immédiatement toute portion inutilisée.

Il faut s'abstenir de mélanger la solution de chlorhydrate de vérapamil à du lactate de sodium conservé dans un contenant en chlorure de polyvinyle, à l'albumine, à l'amphotéricine B, au chlorhydrate d'hydralazine et à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime. Le chlorhydrate de vérapamil précipitera dans n'importe quelle solution dont le pH est supérieur à 6.

La posologie du chlorhydrate de vérapamil doit être adaptée au cas par cas, en fonction de la réponse thérapeutique et de la tolérance. Dans certains cas, des doses inférieures à celles qui sont recommandées semblent être suffisantes. Il ne faut poursuivre les injections que jusqu'à ce que l'on ait obtenu l'effet thérapeutique désiré; une fois ce stade atteint, la perfusion intraveineuse peut être interrompue, même si la dose totale recommandée n'a pas été administrée. L'administration du chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse peut s'accompagner d'une réaction hypotensive qui peut être précipitée, d'un rythme ventriculaire rapide, d'une bradycardie extrême ou d'une asystole.

Lors de l'administration, il faut avoir à sa portée une préparation de chlorure de calcium ou de gluconate de calcium pour la voie intraveineuse dans l'éventualité d'un phénomène hémodynamique indésirable. L'utilisation concomitante d'un bêtabloquant est contre-indiquée.

Les doses de Chlorhydrate de vérapamil injectable USP qui sont recommandées sont les suivantes :

### **Adultes**

**Dose initiale** : de 5 à 10 mg (de 0,075 à 0,15 mg/kg) par bolus intraveineux pendant au moins 2 minutes.

Dose subséquente : 10 mg (0,15 mg/kg) pouvant être administrés 30 minutes après la première dose, si la réponse initiale n'est pas satisfaisante. On n'a pas établi d'intervalle posologique optimal pour les doses subséquentes administrées par voie intraveineuse; par conséquent, ce paramètre devra être déterminé au cas par cas.

Personnes âgées : Administrer la dose pendant au moins trois minutes afin de réduire au minimum le risque d'effets indésirables.

## **Enfants**

### Dose initiale

**De 0 à 1 an** : de 0,1 à 0,2 mg/kg de poids corporel (gamme posologique habituelle pour une dose unique : de 0,75 à 2 mg) par bolus intraveineux pendant au moins 2 minutes **en exerçant une surveillance électrocardiographique continue.**

**De 1 à 15 ans** : de 0,1 à 0,3 mg/kg de poids corporel (gamme posologique habituelle pour une dose unique : de 2 à 5 mg) par bolus intraveineux pendant au moins 2 minutes. **Ne pas dépasser 5 mg.**

### Doses subséquentes

**De 0 à 1 an** : Si la réponse initiale n'est pas satisfaisante, administrer de 0,1 à 0,2 mg/kg de poids corporel (gamme posologique habituelle pour une dose unique : de 0,75 à 2 mg) 30 minutes après la première dose en exerçant une surveillance électrocardiographique continue. On n'a pas établi d'intervalle posologique optimal pour les doses subséquentes; par conséquent, ce paramètre devra être déterminé au cas par cas.

**De 1 à 15 ans** : Si la réponse initiale n'est pas satisfaisante, administrer de 0,1 à 0,3 mg/kg de poids corporel (gamme posologique habituelle pour une dose unique : de 2 à 5 mg) 30 minutes après la première dose. On n'a pas établi d'intervalle posologique optimal pour les doses subséquentes; par conséquent, ce paramètre devra être déterminé au cas par cas. **Ne pas administrer de doses uniques de plus de 10 mg.**

Si le médecin souhaite poursuivre l'administration du chlorhydrate de vérapamil, il devra remplacer le traitement par voie intraveineuse par un traitement par voie orale le plus tôt possible. La durée du traitement dépendra de la cause sous-jacente et des antécédents de récurrence.

## **SURDOSAGE**

En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

### Symptômes

D'après les cas rapportés de surdosage volontaire par le chlorhydrate de vérapamil, les symptômes suivants ont été observés : hypotension pouvant aller de l'épisode passager à l'hypotension sévère,

bradycardie évoluant jusqu'à un bloc AV de degré élevé et à un arrêt sinusal, hyperglycémie, stupeur et acidose métabolique. Les troubles de la conduction suivants ont été observés : allongement du temps de conduction AV, dissociation AV, rythme jonctionnel, fibrillation ventriculaire et asystole ventriculaire. Des décès sont survenus à la suite de surdosages.

### Traitement

Le traitement du surdosage consiste à appliquer des mesures de soutien. La stimulation bêta-adrénergique ou l'administration parentérale de solutions de calcium (chlorure de calcium ou gluconate de calcium) peut accélérer l'entrée des ions calcium par les canaux lents.

Ces interventions pharmacologiques ont été utilisées avec succès dans le traitement du surdosage de chlorhydrate de vérapamil utilisé par voie orale. Si la réaction se traduit par une hypotension d'importance clinique, il faut recourir à des vasopresseurs. Dans le cas d'un bloc AV, on utilise l'atropine et une méthode de stimulation cardiaque. Dans le cas d'une asystole, il convient d'appliquer les mesures habituelles de soins cardiaques spécialisés, ce qui comprend l'emploi de bêtabloquants (p. ex., de chlorhydrate d'isoprotérénol) ou d'un autre vasopresseur, ou la réanimation cardiorespiratoire. Le chlorhydrate de vérapamil n'est pas éliminé par l'hémodialyse.

La posologie et le traitement doivent dépendre de la gravité du tableau clinique, ainsi que du jugement et de l'expérience du médecin traitant. Les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique traités par le chlorhydrate de vérapamil ne doivent pas recevoir un agent inotrope positif (un astérisque identifie ces agents dans le **tableau 3.**)

**Tableau 3. Effets indésirables en cas de surdosage et traitements recommandés**

Effets indésirables	Traitement éprouvé	Traitement justifié théoriquement	Mesures de soutien
Choc, insuffisance cardiaque, hypotension sévère	Sel de calcium (p. ex., gluconate de calcium i.v.; bitartrate de métaraminol i.v.*) Chlorhydrate d'isoprotérénol (i.v.) Dopamine (i.v.) Bitartrate de norépinéphrine (i.v.)	Chlorhydrate de dopamine (i.v.)* Chlorhydrate de dobutamine (i.v.)*	Liquides par voie intraveineuse Position de Trendelenburg
Bradycardie, bloc AV et asystole	Chlorhydrate d'isoprotérénol (i.v.)* Sulfate d'atropine (i.v.) Stimulation cardiaque Bitartrate de norépinéphrine (i.v.) Chlorure de calcium (i.v.)		Liquides par voie intraveineuse (perfusion lente)

Effets indésirables	Traitement éprouvé	Traitement justifié théoriquement	Mesures de soutien
Rythme ventriculaire rapide (attribuable à la conduction antérograde observée en cas de flutter ou de fibrillation auriculaires associés à un syndrome de Wolff-Parkinson-White ou de Lown-Ganong-Levine)	Cardioversion à courant continu (une décharge élevée peut être requise) Procaïnamide (i.v.) Chlorhydrate de lidocaïne (i.v.)		Liquides par voie intraveineuse (perfusion lente)

\* Agent inotrope positif

i.v. : par voie intraveineuse

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 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 réponse hémodynamique à des exercices isométriques ou dynamiques.

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

Le chlorhydrate de vérapamil peut raccourcir la période réfractaire efficace des voies accessoires de conduction antérograde. Chez des patients souffrant de flutter ou de fibrillation auriculaire et présentant une voie accessoire de conduction AV, on a rapporté, après administration de chlorhydrate de vérapamil, une accélération du rythme ventriculaire et/ou une fibrillation ventriculaire (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système 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 procaine.

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

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

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

Les effets antiarythmiques du vérapamil seraient largement attribuables à son action sur le nœud sinusal et le nœud auriculo-ventriculaire (AV). La propagation de l'onde électrique à travers le nœud sinusal et le nœud AV dépend dans une large mesure des courants calciques entrants lents. En inhibant ces courants, le vérapamil ralentit la conduction AV et prolonge la période réfractaire effective dans le nœud AV (prolongation qui est fonction du rythme). Ces effets provoquent un ralentissement du rythme ventriculaire chez les patients qui présentent un flutter et/ou une fibrillation auriculaires, ainsi qu'une réponse ventriculaire rapide.

En interrompant le circuit de réentrée au niveau du nœud AV, le vérapamil peut rétablir le rythme sinusal normal en cas de tachycardie supraventriculaire paroxystique, y compris dans les cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White. Le vérapamil n'exerce aucun effet sur les voies de conduction accessoires.

Le vérapamil ne modifie pas le potentiel d'action auriculaire normal ni le temps de conduction intraventriculaire, mais il diminue l'amplitude de même que la vitesse de dépolarisation et de conduction dans les fibres auriculaires inhibées.

Il semble que l'effet vasodilatateur du vérapamil serait attribuable à son effet sur le blocage des canaux calciques et des récepteurs alpha. Le vérapamil n'induit pas de spasme artériel périphérique.

Le vérapamil n'influe pas sur le taux sérique total de calcium.

### **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 révélé 8 fois plus puissant que l'énantiomère R dans la réduction de la contractilité myocardique.

### **Pharmacocinétique**

#### **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 %. Aussi, 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 on a décelé sa présence dans le sang de la veine ombilicale à l'accouchement. Le chlorhydrate de vérapamil passe dans le lait maternel.

#### **Métabolisme**

Chez les 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. On a identifié 13 métabolites dans les urines, la plupart en quantité minime seulement. Les principaux métabolites ont été identifiés comme 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 vérapamil, d'après les observations réalisées dans 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 jusqu'à 14-16 heures.

Le délai d'action d'une seule injection intraveineuse est habituellement de 1 à 2 minutes, avec un effet maximum entre 3 et 5 minutes et une dissipation virtuelle des effets hémodynamiques entre 10 et 20 minutes. Le vérapamil est absorbé rapidement. À partir d'une comparaison d'aires sous la courbe de concentration de la radioactivité plasmatique totale en fonction du temps, à la suite d'une administration par voie orale et intraveineuse, et selon l'excrétion urinaire cumulative, on a évalué que son absorption est de 90 à 92 %. La biodisponibilité absolue du vérapamil sous forme inchangée est d'environ 10 à 20 % en raison d'un important métabolisme de premier passage.

La demi-vie d'élimination plasmatique de la substance sous forme inchangée après son administration par voie intraveineuse varie de 3,5 à 7,4 heures. Toutefois, la demi-vie d'élimination de sa radioactivité totale est d'environ 24 heures.

Le taux de fixation du vérapamil aux protéines plasmatiques est d'environ 90 %. De 63 à 70 % de la dose radioactive a été retrouvée dans les urines aussi bien après une administration orale qu'intraveineuse, et jusqu'à 16 % dans les selles.

Le vérapamil subit une biotransformation hépatique importante et variable, assurée par le cytochrome P450. Les isoenzymes particulières concernées relèvent de la famille des CYP3A4, des CYP1A2 et des CYP2C.

### **Excrétion**

Environ 50 % de la dose de vérapamil administrée est éliminée par les reins dans les 24 heures et 70 % de la dose est éliminée après cinq jours. Jusqu'à 16 % de la dose est excrétée dans les selles. Environ de 3 à 4 % de la dose administrée est excrétée par les reins sous forme inchangée. La clairance totale du vérapamil est presque aussi élevée que le débit sanguin hépatique, soit environ 1 L/h/kg (de 0,7 à 1,3 L/h/kg).

### **Effet de la nourriture**

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

### **Hémodynamique**

Le vérapamil réduit la post-charge et la contractilité du myocarde. Chez la plupart des patients, y compris ceux qui ont une cardiopathie organique, l'effet inotrope négatif exercé par le vérapamil est compensé par cette réduction de la post-charge, et, en général, l'index cardiaque ne diminue pas. Cela dit, on peut observer une exacerbation aiguë de l'insuffisance cardiaque chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque modérément sévère ou sévère (pression capillaire pulmonaire supérieure à 20 mmHg, fraction d'éjection inférieure à 30 %). Les effets thérapeutiques de cet agent atteignent leur maximum en l'espace de 3 à 5 minutes après l'injection d'un bolus.

Les doses de vérapamil qui sont habituellement administrées par voie intraveineuse, soit des doses de 5 à 10 mg, entraînent une diminution passagère et généralement asymptomatique de la tension artérielle générale normale et de la résistance et de la contractilité vasculaires générales, ainsi qu'une légère augmentation de la pression de remplissage du ventricule gauche.

## **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), par comparaison avec les 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.

### **Sexe**

L'effet du sexe des patients sur le chlorhydrate de vérapamil n'a pas été étudié.

### **Race**

L'effet de l'appartenance raciale des patients sur Chlorhydrate de vérapamil injectable USP n'a pas été étudié.

### **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, la clairance du chlorhydrate de vérapamil est réduite de 30 % et la demi-vie d'élimination du chlorhydrate de vérapamil est prolongée jusqu'à 14-16 heures (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Insuffisance hépatique et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

### **Insuffisance rénale**

Près de 70 % de la dose de chlorhydrate de vérapamil est excrétée sous forme de métabolites dans les urines. Dans une étude menée chez des volontaires en bonne santé, la clairance corporelle totale après administration intraveineuse de chlorhydrate de vérapamil était de 12,08 mL/min/kg, alors que, chez des patients souffrant d'une atteinte rénale avancée, elle n'était plus que de 5,33 mL/min/kg. Ce résultat pharmacocinétique semble indiquer que la clairance rénale du chlorhydrate de vérapamil est diminuée en cas d'insuffisance rénale. Dans deux études utilisant du chlorhydrate de vérapamil administré par voie orale, aucune différence pharmacocinétique n'a été notée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Insuffisance rénale*). L'hémodialyse n'élimine pas le chlorhydrate de vérapamil ni le norvérapamil de l'organisme.

### **Polymorphisme génétique**

Aucune étude n'a évalué l'effet du polymorphisme génétique sur les paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de vérapamil.

## STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température comprise entre 20 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière et du gel. Conserver dans l'emballage d'origine jusqu'au moment de l'administration. Pour usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Chlorhydrate de vérapamil injectable USP** est offert dans des contenants à dose unique :

- 2,5 mg/mL dans des ampoules de 2 mL (5 mg/2 mL); étuis de 10 ampoules, liste 4011;
- 2,5 mg/mL dans des fioles à cape de 2 mL (5 mg/2 mL); emballages de 5 fioles, liste 1144.

### **Composition :**

Chlorhydrate de vérapamil injectable USP est une solution stérile apyrogène qui contient 2,5 mg/mL de chlorhydrate de vérapamil (soit l'équivalent de 2,3 mg/mL de vérapamil) et 8,5 mg/mL de chlorure de sodium dans de l'eau pour injection. Cette solution ne contient aucun agent bactériostatique ni aucun agent antimicrobien, et elle est destinée à un usage unique. Elle peut contenir de l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH; pH = 4,9 [4,0-6,5]).

## DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il faut jeter immédiatement toute portion inutilisée.

Il faut inspecter la solution de Chlorhydrate de vérapamil injectable USP avant de l'administrer, afin de vérifier qu'elle ne contient aucune particule et qu'elle n'a pas changé de couleur. On n'utilisera la solution que si elle est limpide.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

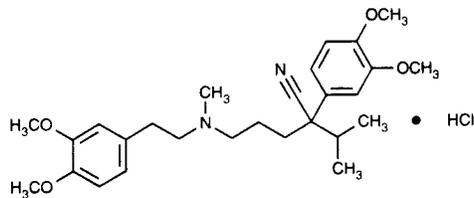
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de vérapamil

Nom chimique : chlorhydrate de  $\alpha$ -[3-[[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-méthylamino]propyl]-3,4-diméthoxy- $\alpha$ -(1-méthyléthyl)benzèneacétonitrile

Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> • HCl

Poids moléculaire : 491,07

#### Description :

Le chlorhydrate de vérapamil se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche ou blanc cassé, pratiquement inodore et au goût amer. Il est soluble dans l'eau, facilement soluble dans le chloroforme, assez soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'éther.

Son pH est compris entre 4,5 et 6,5, et son point de fusion, entre 140 et 144 °C.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie chez l'animal

#### Pharmacodynamie

Le chlorhydrate de vérapamil a d'abord été utilisé chez des animaux de laboratoire comme relaxant du muscle lisse, doué de propriétés vasodilatatrices. Des études ultérieures ont montré que le chlorhydrate de vérapamil, testé dans diverses arythmies expérimentales, a exercé des effets antiarythmiques importants. Le mode d'action du chlorhydrate de vérapamil semble être le blocage du courant entrant lent transmembranaire du calcium, sans pour autant modifier de façon importante le courant entrant rapide transmembranaire de sodium. Il n'agit pas directement sur la captation du calcium, sa liaison ou son échange par les microsomes du muscle cardiaque. Son principal site d'action semble être les sites de réserve du calcium à la surface de la membrane.

Dans le muscle cardiaque isolé, à des concentrations faibles ou modérées, le vérapamil exerce peu d'effet, voire aucun, sur l'amplitude du potentiel d'action, mais il inhibe l'activité dans les nœuds sino-auriculaire (SA) et auriculo-ventriculaire (AV). Toute activité dans les nœuds SA et AV semble être particulièrement sensible à l'effet supprimeur du vérapamil, car la production d'influx normaux dans le nœud sinusal et leur conduction dans le nœud AV semblent dépendre du fonctionnement des canaux lents. Les effets dépresseurs du vérapamil sur la conduction AV peuvent expliquer en partie son efficacité dans le traitement des tachycardies supraventriculaires.

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

Bien qu'il ait un certain effet anesthésique local, le vérapamil n'influence pas, aux doses utilisées en clinique, la vitesse des phases de dépolarisation ou de repolarisation du potentiel d'action cardiaque. Le vérapamil n'est pas un bêtabloquant, mais fonctionnellement, dans le cœur, il agit comme un antagoniste bêta-adrénergique à cause de ses propriétés pharmacodynamiques de base sur le système de conduction et le myocarde.

Dans le cadre d'études sur des animaux, l'énantiomère S a présenté une activité de 15 à 50 fois plus prononcée que celle de l'énantiomère R dans la réduction de la contractilité myocardique dans des échantillons isolés de muscle papillaire canin irrigué de sang et dans des échantillons isolés de muscle papillaire de lapins, respectivement. L'énantiomère S a aussi démontré un effet réducteur de la résistance périphérique deux fois plus marqué.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

**Tableau 4. Dose létale médiane (DL<sub>50</sub>, mg/kg) du vérapamil**

	Voie intraveineuse	Voie intrapéritonéale	Voie sous-	Voie orale
Rat	16	67	107	114
Souris	8	68	68	163
Cobaye	-	-	-	140
Jeune rat	-	-	-	93 (M)
	-	-	-	113 (F)
Jeune lapin	-	-	-	114,2 (M)
	-	-	-	129,8 (F)

M : mâles; F : femelles

Les symptômes précédant la mort étaient semblables chez les animaux des deux sexes : sédation marquée, excitabilité réduite, respiration forcée, spasmes et convulsions cloniques.

### Toxicité subaiguë

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

Pendant 14 semaines, on a administré à des rats (29 rats/groupe) des doses orales de vérapamil de 12,5, de 25 et de 50 mg/kg/jour mélangées à leur nourriture; pendant 15-16 semaines, à raison de 6 jours par semaine, on a administré à des chiens (4 chiens par groupe) les mêmes doses sous forme de capsules. De plus, 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/jour pendant 4 semaines.

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

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

Des beagles (4 chiens/groupe) ont reçu des doses de 0, de 2 et de 10 mg/kg, 5 jours par semaine, pendant 30 jours. Chez tous les animaux, on a noté de l'œdème aux sites d'injection et une diminution de la fréquence cardiaque qui variait en fonction de la dose. La dose de 10 mg/kg a provoqué une diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, et une augmentation du taux d'ALT chez un des chiens. À l'autopsie, on a noté de l'œdème aux sites d'injection et une augmentation du poids de la rate chez les

chiens ayant reçu 10 mg/kg. Chez un des chiens ayant reçu cette dose, on a observé une plus importante infiltration de cellules inflammatoires dans le foie et quelques changements dégénératifs des cellules hépatiques.

### **Administration par voie intraveineuse**

Pendant 4 semaines, des rats Sprague-Dawley (30 rats/groupe) ont reçu, à raison d'une fois par jour, 0,2, 1,0 et 5,0 mg/kg de vérapamil; 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; de plus, on a noté un retard dans la conduction AV chez la moitié de ces 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 et/ou nécrose des hépatocytes).

### **Toxicité chronique**

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

On a administré à des rats (50 rats/groupe) des doses 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 on a noté des changements dans l'appétit, la consistance des selles, les hémogrammes ainsi que les résultats des tests biochimiques et des analyses d'urines. Chez les chiens, on a procédé à des mesures de la tension artérielle, à des électrocardiographies (ECG) et à des examens ophtalmoscopiques.

Dans une étude de 18 mois effectuée chez le rat, on a noté une augmentation du poids de la glande thyroïde chez les rates qui avaient reçu des doses de 62,5 mg/kg. Dans une étude ultérieure de 12 mois, on a aussi noté une légère diminution de gain pondéral.

Chez les chiens qui avaient reçu des doses de 60 mg/kg 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 d'ALT; on a aussi enregistré la mort de trois chiens. Chez les animaux qui avaient reçu des doses de 40 mg/kg, 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 en a conclu que tout changement de transparence du cristallin causé par le vérapamil est spécifique au beagle. Cette conclusion est étayée par l'absence de lésions semblables chez d'autres espèces animales utilisées pour ces études et par le manque apparent de toute détérioration du métabolisme énergétique ou du métabolisme des glucides dans le cristallin imputable au vérapamil. Il est bien connu que les protéines hydrosolubles du cristallin du chien diffèrent de celles des autres espèces.

## **Mutagénicité et carcinogénicité**

### **Mutagénicité**

Le vérapamil n'a pas de pouvoir mutagène comme en témoignent de nombreux tests : test in vitro de mutagénicité sur cinq souches différentes de *Salmonella typhimurium*, études d'aberrations chromosomiques et d'échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes humains, test de la HGPRT sur des cellules V-79 de hamster chinois et essai de transformation cellulaire sur des cellules embryonnaires de hamster syrien. De plus, le vérapamil ne possède pas le pouvoir d'induire des échanges de chromatides sœurs in vivo (hamster chinois).

### **Carcinogénicité**

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 (mélangé 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.

Chez les mâles et les femelles du groupe recevant la forte dose, on a observé une diminution significative du poids corporel et du taux de mortalité, liée à la prise du médicament.

Dans ce même groupe, on a noté des lésions cardiaques liées à la dose : dilatation, thrombus au niveau des oreillettes, métaplasie du myocarde, associées à un hydrothorax. On considère que ces lésions cardiaques s'expliquent par l'effet pharmacologique exagéré et chronique qu'entraîne cette forte dose.

À la fin de l'étude, on a procédé à l'examen histopathologique de tous les rats dans le but de déceler toute trace de carcinogenèse. On a considéré que toutes les lésions, qu'elles soient néoplasiques ou non, représentaient la gamme complète des lésions spontanées couramment observées chez les rats de cet âge et de cette souche. Le type et la fréquence de ces lésions n'étaient pas plus importants dans le groupe sous traitement que dans le groupe témoin.

### **Irritation**

Deux concentrations de vérapamil, soit 10 mg/mL dans une dose de 1 mL et 50 mg/mL dans des doses de 0,25, 0,5 et 1 mL, ont été injectées par voie intramusculaire à 5 lapins albinos, et chaque animal a reçu les 4 doses 1 seule fois. Les signes manifestes d'irritation comprenaient principalement de la congestion aux points d'injection, sans signe de nécrose ou d'autres modifications dégénératives.

Lors d'une autre étude, on a vérifié la tolérance locale au vérapamil chez le chien bâtard, à la suite d'injections uniques par voie intraveineuse, intramusculaire, paraveineuse ou intra-artérielle d'environ 5 mg/animal. Les points d'injection ont été examinés tous les jours pour rechercher des manifestations d'inflammation et de sensibilité à la pression. Plus tard, plusieurs échantillons de tissus ont été prélevés aux points d'injection respectifs et ont fait l'objet d'un examen histologique. L'injection intraveineuse du vérapamil n'a pas causé d'irritation. Après une injection intramusculaire, paraveineuse et intra-artérielle, les modifications observées prenaient la forme d'une légère inflammation ou de légères altérations dégénératives des cellules musculaires. Ces modifications étaient réversibles.

### **Reproduction et tératologie**

On a mené des études chez des rats et des lapins à qui l'on a administré du vérapamil par voie orale (mélangé à leur nourriture) et/ou par sonde. Ces études ont porté sur l'indice de fertilité et la performance reproductrice générale chez les rats, de même que sur le pouvoir tératogène du médicament chez les rats et

les lapins. De plus, on a effectué des études en périodes périnatale et postnatale chez les rats. Certains rats ont reçu des doses de 2,5, de 12,5, de 25 et de 100 mg/kg de poids corporel par sonde, et d'autres ont reçu des doses de 1,3, de 1,6, de 5,2, de 7,5, de 13,3, de 16 et de 55 mg/kg de poids corporel par voie orale (médicament mélangé à la nourriture). Dans une autre étude sur le pouvoir tératogène du vérapamil, des rats ont reçu par sonde, trois fois par jour à intervalles d'environ 4,5 heures, des doses de 5, de 10 et de 20 mg/kg de poids corporel. Les lapins ont reçu par sonde des doses de 5 et de 15 mg/kg de poids corporel.

Les résultats de ces études n'ont pas permis de mettre en évidence que le vérapamil avait un pouvoir tératogène chez ces espèces; aucun effet embryotoxique n'a été noté chez les rats qui ont reçu le médicament par voie orale (mélangé à leur nourriture) ou qui ont reçu des doses de 12,5 mg/kg de poids corporel ou moins par sonde, ou des 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, on a observé un taux de résorption fœtale plus élevé chez le rat. La dose de 20 mg/kg 3 f.p.j. a entraîné des effets embryocides et causé un retard de croissance et de développement du fœtus, probablement en raison d'effets indésirables maternels qui se sont traduits par une réduction de gain pondéral chez les mères. Cette dose administrée par voie orale a causé l'hypotension chez le rat. On n'a observé aucune différence dans le taux de résorption chez le lapin et aucun effet sur le développement en périodes périnatale et postnatale et sur la fertilité chez le rat.

## RÉFÉRENCES

1. Anavekar SN, Christophidis N, Louis WJ, Doyle AE. Verapamil in the Treatment of Hypertension. *J Cardiovasc Pharm* 1981;3:287-92.
2. American Hospital Formulary Service (AHFS) Drug Information 93. American Society of Hospital Pharmacists Inc., éd. McEvoy GK, 1993.
3. Bauer LA, *et al.* Verapamil Inhibits Ethanol Elimination and Prolongs the Perception of Intoxication. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52(1):6-10.
4. Benaim ME. Asystole after verapamil. *Br Med J* 15 avril 1972:169.
5. Bonow RO, Leon MB, Rosing DR, *et al.* Effects of Verapamil and Propranolol on Left Ventricular Systolic Function and Diastolic Filling in Patients with Coronary Artery Disease: Radionuclide Angiographic Studies at Rest and During Exercise. *Circulation* 1981;65:1337-50.
6. Carrasco HA, Fuenmeyer A, Barboza JS and Gonzales G. Effect of verapamil on normal sinoatrial node function and on sick sinus syndrome. *Am Heart J* 1978;96(6):760-771.
7. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, éd. : Schnell Br., *et al.* 1993.
8. Cubeddu LX, Aranda J, Singh B, *et al.* A Comparison of Verapamil and Propranolol for the Initial Treatment of Hypertension - Racial Differences in Response. *J Am Med Assoc* 1986;256:2214-21.
9. De Silva OA, De Melo RA and Filho JPJ. Verapamil acute self-poisoning. *Clin Tox* 1979;14(4):361-367.
10. Dominic JA, Bourne DWA, Tan TG, Kirsten EB, McAllister, RG. Pharmacology of Verapamil. III. Pharmacokinetics in normal subjects after i.v. drug administration. *J Cardio Pharmacol* 1981;3:25-38.
11. Eichelbaum M, Mikus G, Vogelgensang B. Pharmacokinetics of (+), (-) and ( $\pm$ ) verapamil after i.v. administration. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17:453-458.
12. Ferlinz J, Easthope JL. Effects of Verapamil on Myocardial Performance in Coronary Disease. *Circulation* 1979;59:313-9.
13. Ferlinz J, Turbow ME, Aronow WS. Myocardial Metabolism and Anginal Threshold in Coronary Disease after Verapamil Administration. *Clin Invest Med* 1980;3:101-9.
14. Follath F, Fromer M, Meier P, Vozeh S. Pharmacodynamic Comparison of Oral and Intravenous Verapamil in Atrial Fibrillation. *Clin Invest Med* 1980;3:49-52.
15. Frishman WH, Klein NA, Klein P, *et al.* Comparison of Oral Propranolol and Verapamil for Combined Systemic Hypertension and Angina Pectoris. A Placebo-controlled Double-blind Randomized Crossover Trial. *Amer J Cardiol* 1982;50:1164-1172.

16. Frishman WH, Klein NA, Strom JA, *et al.* Superiority of Verapamil to Propranolol in Stable Angina Pectoris: A Double-blind, Randomized Crossover Trial. *Circulation* 1982;65(suppl.I):I51-9.
17. Fuhr U, Woodcock BG and Siewert M. Verapamil and drug metabolism by the cytochrome P450 isoform CYP1A2. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:463-464.
18. Gigante M, Toffoli G and Boiocchi M. Pharmacokinetics of doxorubicin coadministered with high-dose verapamil. *British Journal of Cancer* 1995;71:134-136.
19. Gould BA, Mann S, Kieso H, Balasubramanian V, Raftery EB. The Role of a Slow Channel Inhibitor, Verapamil, in the Management of Hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1982;Suppl 6:113-121
20. Isoptin. Summary basis for approval. FDA Document. 1981.
21. Johnson SM, Mauritsen DR, Corbett JR, Woodward W, Willerson JT, Hillis LD. Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Comparison of Propranolol and Verapamil in the Treatment of Patients with Stable Angina Pectoris. *Am J Med* 1981;71:443-51.
22. Johnson SM, Mauritsen DR, Willerson JT, Hillis LD. A Controlled Trial of Verapamil for Prinzmetal's Variant Angina. *New Eng J Med* 1981;304:862-6.
23. Kaltenbach M, Hopf R, Kober G, Bussmann WD, Keller M, Petersen Y. Treatment of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy by Verapamil. *Br Heart J* 1979;42:35-42.
24. Keefe DL, Yee YG, Kates RE. Verapamil protein binding in patients and normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29(1):21-26.
25. Klein HO, Kaplinsky E. Digitalis and Verapamil in atrial fibrillation and flutter: is verapamil now the preferred agent? *Drugs* 1986;31:185-197.
26. Klein HO, Lang R, Weiss E, *et al.* The Influence of Verapamil in Serum Digoxin Concentrations. *Circulation* 1982;65:998-1003.
27. Kroemer HJ, Gautier J-C, Beaune P, Henderson C, Wolf CR and Eichelbaum M. Identification of P450 enzymes involved in metabolism of verapamil in humans. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1993;348:332-337.
28. Kuhlmann J, Marcin S. Effects of verapamil on pharmacokinetics and pharmacodynamics of digitoxin in patients. *Am Heart J* 1985;110:1245-1249.
29. Kumar GN, Walle UK and Walle T. Cytochrome P450 3A-mediated human liver microsomal taxol 6 $\alpha$ -hydroxylation. *J Pharm and Exp Ther* 1994;268(3):1160-1165.
30. Leitner RP, Hawker RE, Celermajer JM. Intravenous verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia in children. *Aust Pediatr J* 1983;19:40-44.
31. Massumi RA, Martin J, Udhoji H. Verapamil in parasystolic ventricular tachycardia and other wide QRS rhythms. *Am Heart J* 1986;111:400-405.

32. McGovern B, Garan H, Ruskin JN. Precipitation of cardiac arrest by verapamil in patients with Wolff-Parkinson White-Syndrome. *Ann Int Med* 1986;104:791-794.
33. Miller MR, Withers R, Bhamra R, Holt DW. Verapamil and Breast-feeding. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:125-6.
34. Nayler WG. Cardioprotective Effects of Calcium Ion Antagonists in Myocardial Ischemia. *Clin Invest Med* 1980;3:91-9.
35. Nayler WG and Szeto J. Effect of verapamil on contractility, oxygen utilization and calcium exchangeability in mammalian heart muscle. *Cardiovascular Res* 1972;6:120-128.
36. Packer M, Meller J, Medina N, *et al.* Hemodynamic Consequences of Combined Beta- adrenergic and Slow Calcium Channel Blockade in Man. *Circulation* 1982;65:660-8.
37. Perez-Reyes M, *et al.* Interaction Between Ethanol and Calcium Channel Blockers in Humans. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16(4):769-775.
38. Perkins CM. Serious verapamil poisoning. Treatment with intravenous calcium gluconate. *Br Med J* 21 octobre 1978:1127 and 1574.
39. Porter CJ, Garson A, Gillette PC. Verapamil: an effective calcium blocking agent for pediatric patients. *Pediatrics* 1983;71:748-55.
40. Pozenel H. Plasma Concentration and Blood Pressure Effect of a Sustained Release Verapamil Preparation. In Calcium Antagonists & Hypertension Current Status, Excerpta Medica, Amsterdam, 1986, pp 56-65.
41. Rinkenberger RL, Prystowsky EN, Heger JJ, Troup PJ, Jackman WM, Zipes DP. Effects of Intravenous and Chronic Oral Verapamil Administration in Patients with Supraventricular Tachyarrhythmias. *Circulation* 1980;62:996-1010.
42. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ, *et al.* Verapamil Therapy: A New Approach to the Pharmacologic Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: III. Effects of Long Term Administration. *Am J Cardiol* 1981;48:545-553.
43. Royer I, Monsarrat B, Sonnier M, Wright M and Cresteil T. Metabolism of docetaxel by human cytochromes P450: Interactions with paclitaxel and other antineoplastic drugs. *Cancer Research* 1996;56:58-65.
44. Schomerus M, Spiegelhalder B, Stieren B and Eichelbaum M. Physiological disposition of verapamil in man. *Cardiovascular Res* 1976;10:605-612.
45. Schwartz JB, Keefe DL, Kirsten E, Kates RE, Harrison DC. Prolongation of Verapamil Elimination Kinetics During Chronic Oral Administration. *Am Heart J* 1982;104:198-203.
46. Singh BN, Ellrodt G and Peter T. Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1978;15:169-197.

47. Subramanian VB, Bowles MJ, Khurmi NS, Davies AB, Raferty EB. Randomized Double-blind Comparison of Verapamil and Nifedipine in Chronic Stable Angina. *Am J Cardiol* 1982;50:696-703.
48. Sung RJ, Elser B and McAllister, R.G. Intravenous verapamil for termination of reentrant supraventricular tachycardia. *Ann Int Med* 1980;93:682-689.
49. Sung RJ, Waxman HL, Elser B, Juma Z. Treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia and atrial flutter-fibrillation with i.v. verapamil. Efficacy and mechanism of action. *Clin Inv Med* 1980;3:41-47.
50. Vaughan-Neil EF, Snell NJC and Bevan G. Hypotension after verapamil. *Br Med J* 27 mai 1972:529.
51. Vincenzi M, Allegri P, Gabaldo S, Maiolino P and Ometto R. Hemodynamic effects caused by IV administration of verapamil. *Drug Res* 1976;26(6):1221-1223.
52. Vohra J. Verapamil in cardiac arrhythmias: an overview. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1982;Supp 6:129-134.
53. Vohra J, Ross D, Cole P, Hunt D, Sloman G. The Effect of Orally Administered Verapamil on Atrioventricular Nodal Conduction and Refractoriness. I.R.C.S., *Med Sci* 1980;8:45.
54. Waxman HL, Myerburg RJ, Appel R, Sung RJ. Verapamil for control of ventricular rate in paroxysmal supraventricular tachycardia and atrial fibrillation or flutter. *Ann Intern Med* 1981;94:1-6.
55. Weiss AT, Lewis BS, Halon DA, Hasin Y, Gotsman MS. The use of calcium with verapamil in the management of supraventricular tachyarrhythmias. *Inter J Cardiol* 1983;4:275-280.
56. Wit AL and Cranefield PF. Effect of verapamil on the sinoatrial and atrioventricular nodes of the rabbit and the mechanism by which it arrests reentrant atrioventricular nodal tachycardia. *Cir Res* 1974;35:413-425.
57. Woodcock BG, Reitbrock I, Vohringer HF, Rietbrock N. Verapamil disposition in liver disease and intensive-care patients: kinetics, clearance, and apparent blood flow relationships. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:27-34.
58. Zachariah PK, Sheps SG, Schirger A, Spiekerman RE, O'Brien PC, Simpson KK. Verapamil & 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Essential Hypertension. *Am J Cardiol* 1986;57:74D-79D.
59. Zacny JP, Yajnik S. Effects of Calcium Channel Inhibitors on Ethanol Effects and Pharmacokinetics in Healthy Volunteers. *Alcohol* 1993;10(6):505-509.
60. Monographie de Chlorhydrate de vérapamil injectable USP, Sandoz Canada Inc., numéro de contrôle 242315; 29 décembre 2020.
61. Monographie d'ISOPTIN SR, BGP Pharma ULC, numéro de contrôle 236383; 26 mai 2020.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**PrChlorhydrate de vérapamil injectable USP**

**2,5 mg/mL**

**Solution stérile**

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

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

**Chlorhydrate de vérapamil injectable USP est utilisé lorsque le pronostic vital est menacé, pour maîtriser :**

- un rythme cardiaque anormal;
- des battements cardiaques rapides.

#### **Les effets de ce médicament :**

Chlorhydrate de vérapamil injectable USP est un inhibiteur calcique. Les inhibiteurs calciques modifient la quantité de calcium qui pénètre dans les cellules musculaires de votre cœur et de vos vaisseaux sanguins. Cela peut modifier la force et la vitesse à laquelle votre cœur bat. Les inhibiteurs calciques dilatent aussi les vaisseaux sanguins afin que le sang puisse circuler plus facilement dans votre organisme. Cela aide à réduire votre tension artérielle.

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

Chlorhydrate de vérapamil injectable USP ne doit pas être utilisé si vous :

- êtes allergique à l'un des composants de Chlorhydrate de vérapamil injectable USP (*voir Les ingrédients non médicinaux sont*);
- avez eu une crise cardiaque;
- souffrez d'insuffisance cardiaque;
- êtes atteint d'une affection cardiaque ou circulatoire grave;
- présentez un rythme cardiaque lent ou irrégulier;
- avez une tension artérielle vraiment basse (basse pression) ou sentez que vous allez vous évanouir lorsque vous vous levez;
- allaitez pendant que vous prenez ce médicament;
- avez une maladie cardiaque grave et prenez des bêtabloquants. On reconnaît les bêtabloquants par le nom de leur ingrédient médicamenteux, qui se termine par « **lol** »;
- prenez de l'ivabradine, un médicament qui ralentit la fréquence cardiaque;
- prenez de la flibansérine, un médicament pour traiter les troubles généralisés de baisse de désir sexuel. Vous devez

attendre au moins 2 semaines après votre dernière dose de Chlorhydrate de vérapamil injectable USP avant de commencer à prendre de la flibansérine. Vous devez attendre au moins 2 jours après votre dernière dose de flibansérine avant de commencer à prendre Chlorhydrate de vérapamil injectable USP.

#### **L'ingrédient médicamenteux est :**

Chaque mL contient 2,5 mg de chlorhydrate de vérapamil.

#### **Les ingrédients non médicinaux sont :**

Chaque mL contient : chlorure de sodium, acide chlorhydrique et eau pour injection.

#### **Les formes posologiques sont :**

Chlorhydrate de vérapamil injectable USP à 2,5 mg/mL est offert dans des ampoules de 2 mL (5 mg/2 mL), en étuis de 10 ampoules, et dans des fioles à cape de 2 mL (5 mg/2 mL), en emballages de 5 fioles.

BOUCHON SANS LATEX : le bouchon ne contient pas de caoutchouc naturel sec.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin AVANT d'utiliser Chlorhydrate de vérapamil injectable USP si vous :

- souffrez d'insuffisance cardiaque;
- avez une pression basse et un rythme cardiaque lent;êtes atteint d'une maladie des reins;
- êtes atteint d'une maladie du foie;
- prenez des bêtabloquants pour traiter une hypertension artérielle (haute pression), une angine de poitrine ou une insuffisance cardiaque;
- êtes atteint d'une maladie neuromusculaire (myasthénie grave ou dystrophie musculaire de Duchenne);
- êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir;
- allaitez;
- avez moins de 18 ans;
- avez 65 ans ou plus;
- prenez d'autres médicaments.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, il existe un risque d'interaction entre Chlorhydrate de vérapamil injectable USP et d'autres substances médicamenteuses. Avisez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre, des vitamines, des minéraux, des suppléments naturels et des produits de médecine parallèle.

Si vous prenez d'autres médicaments, il se peut qu'une surveillance plus étroite de votre dose ou de votre état soit requise.

Les médicaments et produits suivants sont susceptibles d'interagir avec Chlorhydrate de vérapamil injectable USP :

- les médicaments contre l'anxiété, comme le busprione et le midazolam;
- les antibiotiques, comme la clarithromycine, l'érythromycine, la télichromycine et la rifampicine;
- le dabigatran, le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban (médicaments qui éclaircissent le sang);
- les médicaments contre le diabète, comme le glyburide;
- les antiépileptiques, comme la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital;
- les médicaments contre l'asthme, comme la théophylline;
- les médicaments qui abaissent la tension artérielle, comme les alphabloquants (p. ex., prazosine, térazosine), les bêtabloquants (p. ex., propranolol, métoprolol et aténolol) et les diurétiques (p. ex., hydrochlorothiazide);
- les médicaments qui abaissent le taux de cholestérol, comme la simvastatine, l'atorvastatine et la lovastatine;
- le dantrolène, un médicament contre les spasmes musculaires sévères ou une fièvre sévère;
- la doxorubicine, un médicament contre le cancer;
- les médicaments qui ont un effet sur le système immunitaire, comme la cyclosporine, le sirolimus, le tacrolimus et l'évérolimus;
- les médicaments servant à régulariser la fréquence cardiaque, comme l'amiodarone, la digoxine, la disopyramide, la flécaïnide, la lidocaïne et la quinidine;
- la cimétidine, un médicament contre les ulcères;
- les médicaments contre la goutte, comme la colchicine et le sulfapyrazone;
- l'imipramine, un antidépresseur;
- le lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- les médicaments contre les migraines, comme l'almotriptan;
- le protoxyde d'azote ou un autre anesthésique administré par inhalation;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure, comme l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib;
- les agents de blocage neuromusculaire, comme l'atracurium;
- les antirétroviraux, comme le ritonavir;
- le jus de pamplemousse;
- l'alcool;
- le millepertuis (herbe de St-Jean);
- l'ivabradine, un médicament qui ralentit la fréquence cardiaque.

Consultez votre médecin avant de prendre tout autre médicament en même temps que Chlorhydrate de vérapamil injectable USP.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Chlorhydrate de vérapamil injectable USP doit être administré par un professionnel de la santé.

### Posologie habituelle :

#### Adultes

**Dose initiale :** de 5 à 10 mg (de 0,075 à 0,15 mg/kg) par bolus intraveineux pendant au moins 2 minutes.

**Dose subséquente :** 10 mg (0,15 mg/kg) pouvant être administrés 30 minutes après la première dose, si la réponse initiale n'est pas satisfaisante. On n'a pas établi d'intervalle posologique optimal pour les doses subséquentes administrées par voie intraveineuse; par conséquent, ce paramètre devra être déterminé au cas par cas.

#### Personnes âgées (65 ans ou plus) :

Administrer la dose pendant au moins trois minutes afin de réduire au minimum le risque d'effets indésirables.

#### Enfants

#### Dose initiale

**De 0 à 1 an :** de 0,1 à 0,2 mg/kg (gamme posologique habituelle pour une dose unique : de 0,75 à 2 mg) par bolus intraveineux pendant au moins 2 minutes en exerçant une surveillance électrocardiographique continue.

**De 1 à 15 ans :** de 0,1 à 0,3 mg/kg (gamme posologique habituelle pour une dose unique : de 2 à 5 mg) par bolus intraveineux pendant au moins 2 minutes. Ne pas dépasser 5 mg.

#### Doses subséquentes

**De 0 à 1 an :** Si la réponse initiale n'est pas satisfaisante, administrer de 0,1 à 0,2 mg/kg (gamme posologique habituelle pour une dose unique : de 0,75 à 2 mg) 30 minutes après la première dose en exerçant une surveillance électrocardiographique continue. On n'a pas établi d'intervalle posologique optimal pour les doses subséquentes; par conséquent, ce paramètre devra être déterminé au cas par cas.

**De 1 à 15 ans :** Si la réponse initiale n'est pas satisfaisante, administrer de 0,1 à 0,3 mg/kg (gamme posologique habituelle pour une dose unique : de 2 à 5 mg) 30 minutes après la première dose. On n'a pas établi d'intervalle posologique optimal pour les doses subséquentes; par conséquent, ce paramètre devra être déterminé au cas par cas. Ne pas administrer de doses uniques de plus de 10 mg.

Si le médecin souhaite poursuivre l'administration du chlorhydrate de vérapamil, il devra remplacer le traitement par voie intraveineuse par un traitement par voie orale le plus tôt possible. La durée du traitement dépendra de la cause sous-jacente et des antécédents de récurrence.

**Surdose :**

En cas de surdosage, et ce, même en l'absence de symptômes, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région.

**Dose oubliée :**

Votre professionnel de la santé assurera l'administration appropriée de ce médicament, et veillera à ce qu'aucune dose ne soit oubliée.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Chlorhydrate de vérapamil injectable USP peut causer les effets secondaires suivants :

- constipation
- maux de tête
- nausées (envie de vomir)
- fatigue ou faiblesse inhabituelles

Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommode de façon importante, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Peu fréquent	Œdème de Quincke ou réactions allergiques sévères (réactions anaphylactiques) : enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, nausées ou vomissements, respiration sifflante, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, fièvre, crampes abdominales, malaise ou serrement à la poitrine			√
	Faiblesse musculaire		√	
	Convulsions			√

**Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Chlorhydrate de vérapamil injectable USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.**

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver entre 20 °C et 25 °C. Garder à l'abri de la lumière et du gel.

**Déclaration des effets secondaires :**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

-----

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/meffect-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
Fréquent	Basse pression : étourdissements, évanouissements et vertiges pouvant survenir au moment de se lever d'une position assise ou couchée		√	
	Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers		√	
	Difficulté à respirer, toux, respiration sifflante		√	
	Enflure des bras, des jambes, des chevilles ou des pieds		√	

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

REMARQUE : Le dépliant RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

Pour les renseignements les plus récents, vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : [www.pfizer.ca](http://www.pfizer.ca), sous la rubrique « Médicaments d'ordonnance », ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada SRI, au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada SRI  
Kirkland (Québec)  
H9J 2M5  
a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 18 mai 2021